

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 149

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'études spécialisées en Anesthésie-Réanimation

par

Martin LIARD

Né le 15 Janvier 1985 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le *19 Octobre 2015*

**FACTEURS DE RISQUE DE COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE LA
CHIRURGIE DE L'ENDOCARDITE APRES CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE
ETUDE MONOCENTRIQUE RETROSPECTIVE**

Examineurs de la thèse :

Madame Corinne LEJUS
Monsieur Raphaël CINOTTI
Monsieur David BOUTOILLE
Monsieur Bertrand ROZEC
Monsieur Thomas SENAGE

Professeur
Docteur
Professeur
Professeur
Docteur

Président de thèse
Directeur de thèse
Juge
Juge
Juge

REMERCIEMENTS

Cette thèse est l'aboutissement et l'accomplissement d'une longue formation au métier de médecin. Ces quelques lignes en remerciement aux personnes qui m'ont accompagné lors de ce parcours.

A ma femme, Marine,
Tu m'as toujours connu étudiant... c'est la fin !
Merci pour tout, une nouvelle page se tourne,
A nous de continuer à l'écrire ensemble...

A mes parents,
Un grand merci pour tout votre amour et l'éducation que vous m'avez donnée,
Pour votre soutien, vos encouragements et votre prévenance à l'approche des concours,
Cette thèse est notre réussite.

A ma famille,
Ma grand-mère, Guillaume, Aurélie, Victor
A ma belle-famille

A mes amis
De médecine et d'ailleurs
Pierre-Antoine et Marine, Joseph, Quentin-Côme et Sabine,
Amandine et Alexis, Thomas et Agathe, à toute la clique nantaise

A mes co-internes et tous mes collègues,
A tous ces bons moments partagés

A Raphaël,

Merci de m'avoir proposé ce sujet et aidé à le mener à terme
Merci pour tes conseils tout au long de ce travail, ton soutien, et ton amitié

A Mme Lejus,

Merci pour votre accompagnement dans les méandres des statistiques
Pour vos conseils et votre soutien

Aux membres de mon jury

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse

1. SOMMAIRE

1. SOMMAIRE	4
1.1 LISTE DES ABREVIATIONS	5
2. INTRODUCTION	6
2.1 OBJECTIF DE L'ETUDE	7
3. MATERIELS ET METHODES	8
3.1 TYPOLOGIE DE L'ETUDE	8
3.2 POPULATION DE L'ETUDE	8
3.3 RECUEIL DES DONNEES	8
3.3.1 Données préopératoires	8
3.3.2 Données peropératoires	10
3.3.3 Données postopératoires	10
3.4 CRITERES D'EVALUATION	10
3.4.1 Critère principal	10
3.4.2 Critères secondaires.....	11
3.5 ANALYSE STATISTIQUE.....	11
4. RESULTATS	13
4.1 AGGRAVATION NEUROLOGIQUE.....	13
4.2 MORTALITE	20
5. DISCUSSION	23
6. CONCLUSION	27
7. REFERENCES	28

1.1 Liste des abréviations

ACFA	Arythmie complète par fibrillation auriculaire
AIT	Accident ischémique transitoire
AVC	Accident vasculaire
CEC	Circulation Extra Corporelle
CGE	Culot Globulaire Erythrocytaire
DVE	Dérivation ventriculaire externe
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HSA	Hémorragie sous arachnoïdienne
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PIC	Pression intracrânienne
SAMS	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline
TDM	Tomodensitométrie
TP	Taux de prothrombine
OR	Odds Ratio
ROC	Receiver Operating Curve

2. INTRODUCTION

L'incidence annuelle de l'endocardite infectieuse reste inchangée depuis plusieurs décennies avec en France 31 cas pour 1 million d'habitants, et une mortalité intra-hospitalière importante de 16% [1]. Son épidémiologie s'est modifiée ces dernières décennies, touchant aujourd'hui des patients plus âgés avec plus de comorbidités, parallèlement à une diminution des endocardites rhumatismales [1]. Le germe prédominant est devenu le *Staphylococcus aureus* [2]. La survenue d'un évènement neurologique est un facteur majeur d'augmentation de la morbi-mortalité [3,4] et survient dans 20 à 40% des cas d'endocardite [3,5]. Le spectre clinique est large, incluant les accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques, les accidents vasculaires ischémiques transitoires (AIT), les anévrysmes mycotiques et les abcès cérébraux. L'atteinte neurologique peut être sévère, mais est le plus souvent asymptomatique avec une fréquence élevée variant de 52 à 82% dans les études avec dépistage systématique en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) [6].

La prise en charge des complications neurologiques de l'endocardite infectieuse est donc un enjeu primordial. Certains facteurs de risque de ces complications ont été identifiés, tels que les endocardites à *Staphylococcus aureus*, l'atteinte de la valve mitrale, une taille de végétation supérieure à 10 millimètres, ainsi qu'un évènement embolique non neurologique [3][7,8]. Après un évènement neurologique, la plupart des patients ont une indication de chirurgie cardiaque [3], au moins pour la prévention des embolies chez ces patients à haut risque [9,10]. La prise en charge chirurgicale représente aujourd'hui 50% des patients avec endocardite [11-13] et est un facteur indépendant de diminution de la mortalité [11,14-16]. Le délai chirurgical est très débattu dans la littérature. Les études les plus récentes montrent un bénéfice sur la mortalité et la récurrence de nouveaux évènements emboliques d'une prise en charge chirurgicale précoce [17-19]. La société européenne de cardiologie recommande de ne pas différer la chirurgie en cas d'atteinte neurologique, sauf si le pronostic est jugé pauvre [9]. Les sociétés savantes américaines s'abstiennent de toute recommandation dans ce contexte [10]. Pour les complications neurologiques graves de type hémorragie intracrânienne, coma, ou séquelles sévères, il est au contraire préconisé de différer la chirurgie d'au moins un mois. Ces recommandations reposent principalement sur des

études anciennes, rétrospectives à la méthodologie discutable [20,21], avec comme corollaire le risque hémorragique majeur durant la circulation extra corporelle (CEC) lié aux fortes doses d'anticoagulation. Ce sur-risque n'a cependant jamais été cliniquement prouvé et semble surévalué dans ce contexte [22,23]. Il existe peu de données dans la littérature permettant de justifier un report de la chirurgie dans cette population de patients. Pourtant 25 à 30% des patients avec indication chirurgicale ne sont pas opérés, fréquemment à cause d'atteintes neurologiques importantes, et présentent une mortalité majeure atteignant 88% [7,16]. Il est donc possible qu'un nombre non négligeable de ces patients soit contre-indiqué pour la CEC alors que la prise en charge chirurgicale de leur endocardite pourrait améliorer leur pronostic.

Le type d'atteinte neurologique tant clinique que radiologique à l'origine d'une surmorbidity ou d'une surmortalité chirurgicale nécessitant un report absolu de la chirurgie n'est pas défini et les études à ce sujet sont peu nombreuses et contradictoires [3,22]. La caractérisation de cette population hautement à risque apparaît primordiale pour améliorer la prise en charge de ces patients.

2.1 Objectif de l'étude

Le but de l'étude était d'évaluer les facteurs de risque de complications neurologiques, dans le cadre de la chirurgie de l'endocardite infectieuse avec circulation extra corporelle.

3. MATERIELS ET METHODES

3.1 Typologie de l'étude

Cette étude rétrospective, observationnelle et monocentrique, a inclus 139 patients opérés d'une endocardite infectieuse active au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes sur la période du 21 mars 2009 au 31 décembre 2013. Conformément au code de santé publique (Articles L1121-1 et L1121-2), aucun consentement n'était nécessaire pour le recueil de données dans le cadre d'une recherche rétrospective épidémiologique.

3.2 Population de l'étude

Toutes les endocardites infectieuses actives selon les critères de Dukes modifiés bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale avec CEC, et ayant un âge supérieur ou égal à 18 ans, étaient incluses.

Les patients mineurs ou sous tutelle, ainsi que les femmes enceintes étaient exclus.

3.3 Recueil des données

Les données ont été recueillies par l'intermédiaire des bases de données informatisées du CHU de Nantes : Fusion Pégase (version 2.7.1), Clinicom TSA (version 6.30.0008) et Cordabase. Pour les données informatiques manquantes, les dossiers médicaux ont été examinés.

3.3.1 Données préopératoires

Nous avons recueilli les données démographiques, épidémiologiques avec le type de germe infectieux en cause, les antécédents, les facteurs de risques cardiovasculaires, les comorbidités cardiaques préexistantes, les antécédents chirurgicaux, les paramètres biologiques d'hémostase préopératoire (Taux de prothrombine (TP), Plaquettes), et les scores « Euroscore 1 », ASA et NYHA. Les événements emboliques non cérébraux,

principalement les embols organiques rénaux ou spléniques étaient relevés. L'insuffisance rénale chronique préopératoire était définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/m², la sténose carotidienne par un seuil de sténose supérieur à 50% en imagerie échographique par doppler. L'immunodépression incluait tout patient sous corticothérapie au long cours, immunosuppresseurs, chimiothérapie, ou atteint du syndrome d'immunodéficience acquise ou d'hémopathie.

La présence de signes de localisation neurologique, d'une crise convulsive partielle ou généralisée, le score de Glasgow le plus bas durant la prise en charge hospitalière préopératoire ainsi que la présence d'une méningite confirmée biologiquement étaient recueillis. Le type d'imagerie cérébrale réalisé était noté ainsi que son délai en jours le plus proche de la chirurgie. Les complications neurologiques étaient détaillées : ischémie, hématome intracérébral, hémorragie sous arachnoïdienne (HSA), pétéchies, abcès cérébraux, et anévrysmes mycotiques. Un effet de masse ou une déviation de la ligne médiane supérieure à trois millimètres étaient des signes de gravité radiologique. Les prises en charges neurologiques diagnostiques ou thérapeutiques préopératoires suivantes étaient recueillies : artériographie diagnostique, embolisation d'anévrysme mycotique, évacuation d'hématome ou d'abcès cérébral, pose d'une dérivation ventriculaire externe ou d'un capteur de pression intra crânienne, ainsi que leur délai en jours par rapport à la chirurgie. Un éventuel traitement par barbituriques ou osmothérapie était noté.

En échographie cardiaque, nous relevions la présence de végétations, la taille supérieure ou égale à dix millimètres, et le caractère mobile. Lorsque que la taille des végétations n'était pas mentionnée, elles étaient considérées comme inférieures à dix millimètres. Le caractère mobile ou flottant était considéré comme négatif lorsqu'il n'était pas renseigné. La Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) préopératoire était relevée, et définie comme altérée si inférieure à 50%.

Les critères cliniques de gravité tels que la défaillance circulatoire définie par la présence d'amines en préopératoire, ainsi qu'une admission en soins intensifs ou réanimation préopératoire ou bien la nécessité d'une intubation avec ventilation mécanique ont été relevés.

3.3.2 Données peropératoires

Le type de chirurgie, par remplacement valvulaire ou plastie a été relevé, ainsi que les durées de circulation extracorporelle et de clampage aortique, les pressions artérielles systoliques maximales et moyennes minimales peropératoires, ainsi que la présence de troubles du rythme nécessitant un choc électrique externe ou interne. Sur le plan médicamenteux, les doses cumulées d'héparine, de protamine et d'acide tranexamique ont été recueillies ainsi que la nécessité ou non d'amines. Une éventuelle anomalie neurologique pupillaire ainsi que la présence d'une crise convulsive étaient relevées.

3.3.3 Données postopératoires

Les complications neurologiques postopératoires étaient définies cliniquement et radiologiquement. Sur le plan radiologique, le type d'imagerie, son délai par rapport à la chirurgie, les signes de gravité radiologiques décrits ci-dessus ainsi qu'une prise en charge neurologique spécifique postopératoire étaient recueillis. L'imagerie cérébrale de contrôle était classée de trois manières : majoration des lésions existantes ou nouvelles lésions, diminution des lésions préexistantes ou lésions préexistantes stables.

La nécessité d'amines en postopératoire, la présence d'une insuffisance rénale nécessitant une épuration extra rénale, de troubles du rythme à type de fibrillation auriculaire, une éventuelle prise en charge chirurgicale d'une tamponnade ou bien une reprise chirurgicale avec CEC et leur délai par rapport à la chirurgie initiale étaient notés. Les durées de séjour hospitalier, en réanimation ou soins intensifs, ainsi que la durée totale de ventilation mécanique en jours ont été recueillies. La survenue d'un décès hospitalier était notée, son délai par rapport à la chirurgie ainsi que sa cause (neurologique, cardiaque, inconnue).

3.4 Critères d'évaluation

3.4.1 Critère principal

Le critère principal d'aggravation neurologique était un critère composite incluant la survenue d'un ou plusieurs des évènements suivants:

- une complication neurologique peropératoire définie par une modification pupillaire de type anisocorie ou mydriase bilatérale aréactive, et/ou une crise convulsive partielle ou généralisée
- une symptomatologie clinique neurologique postopératoire nouvelle ou majorée par rapport au préopératoire
- une majoration ou apparition de nouvelles lésions à l'imagerie cérébrale de contrôle postopératoire
- la nécessité d'une prise en charge neurologique postopératoire spécifique telle qu'une intervention neurochirurgicale, un coma barbiturique ou une osmothérapie.

3.4.2 Critères secondaires

Nous avons évalué les facteurs de risque de décès hospitalier en per ou postopératoire de chirurgie de l'endocardite infectieuse active et réalisé une évaluation épidémiologique et bactériologique de notre population.

3.5 Analyse statistique

Les données, rendues anonymes, ont été analysées à l'aide du logiciel Statview 5.0 (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina, United States of America). Une analyse uni et multivariée a été menée pour les critères « aggravation neurologique » et « décès ». En premier une analyse univariée a testé les différents facteurs susceptibles d'influencer chaque critère. Un test *t* de Student a été utilisé pour l'analyse de valeurs paramétriques, le test de χ^2 pour l'analyse de valeurs qualitatives et le test de Mann et Whitney pour l'analyse de valeurs non paramétriques. Les valeurs ont été exprimées en moyenne \pm déviation standard ou en médiane assortie des 25^{ème} et 75^{ème} percentiles, selon le caractère gaussien ou non de leur distribution. Les facteurs associés en analyse univariée à un $P < 0,2$ ont été utilisés dans un modèle de régression logistique ascendante. Les covariables fortement liées entre elles ont été exclues du modèle. Finalement, ont été retenus comme facteurs indépendants, les paramètres associés dans l'analyse multivariée à un $P < 0,05$. Les Odds ratios (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés. La calibration était estimée par un test de Hosmer-Lemeshow. Les probabilités individuelles d'aggravation neurologique et de décès étaient

calculées pour chaque patient en utilisant une équation de régression logistique. Les patients étaient classés par probabilité croissante d'évènements et divisés en 6 groupes. La concordance entre le taux d'évènements observés et la probabilité correspondante d'évènements a été estimée par un test de χ^2 . La corrélation entre les données associées était évaluée par régression linéaire et coefficient de Pearson. Le caractère discriminant du modèle a été estimé par une courbe ROC (Receiver Operating Curve).

4. RESULTATS

4.1 Aggravation neurologique

Durant notre étude, 139 patients ont été opérés d'une endocardite infectieuse avec circulation extracorporelle de mars 2009 à décembre 2013. La Figure 1, montre les patients inclus dans l'analyse. Pour 3 patients il était impossible d'évaluer le critère de jugement principal « aggravation neurologique » devant leur décès sans levée de sédation, ni imagerie cérébrale de contrôle. Ils ont donc été exclus de l'analyse principale.

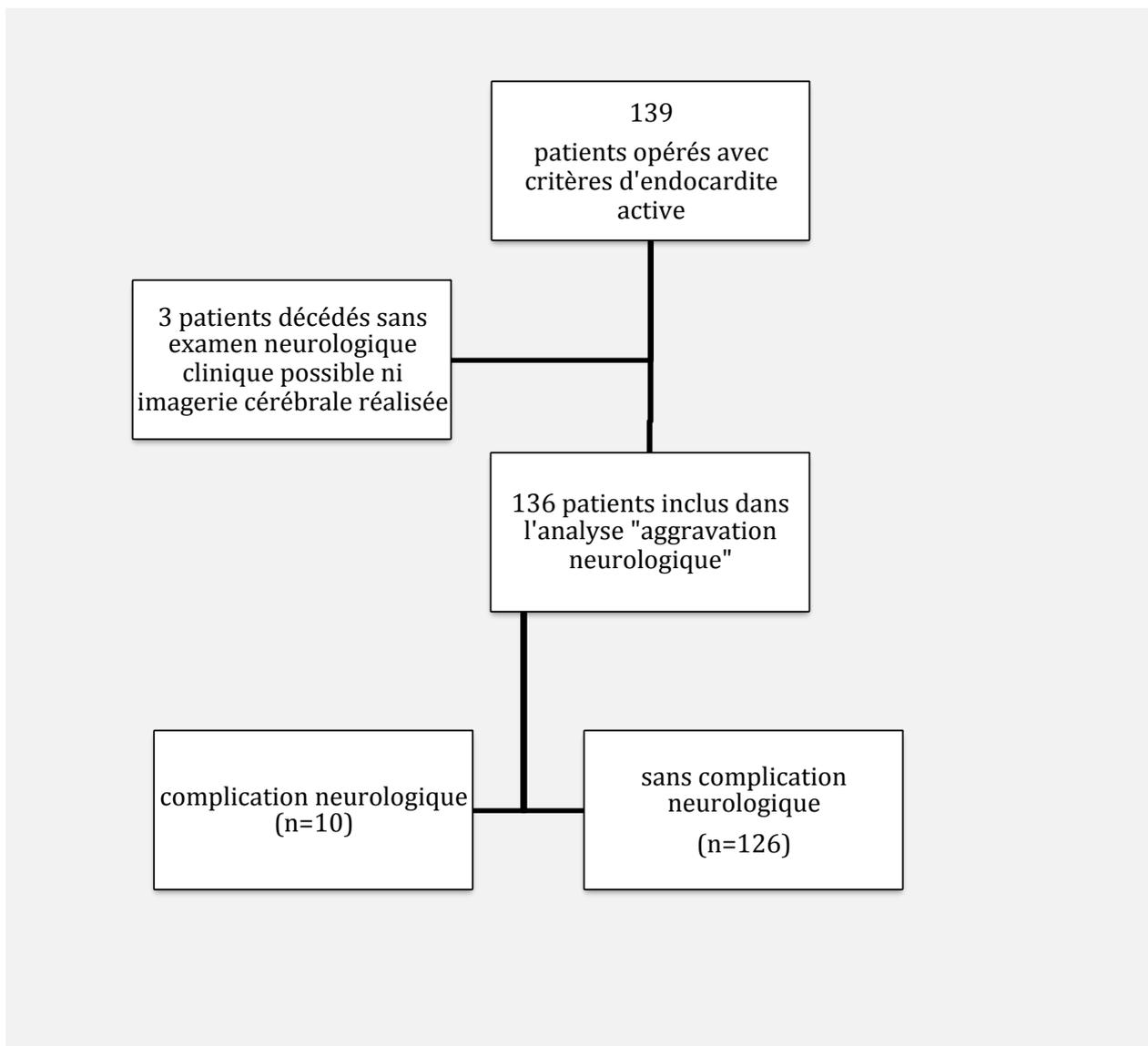


Figure 1: Critères d'inclusion dans l'analyse

L'âge médian était inférieur dans le groupe « aggravation neurologique » (47,5 (34,0-61,0) ans *versus* 63,0 (53,0-71,0) ans $P = 0,005$). La survenue d'un évènement embolique non neurologique était associée au groupe « aggravation neurologique » ($P = 0,03$). Les populations étaient comparables sur les autres critères, avec respectivement pour les groupes « aggravation neurologique » et « sans aggravation neurologique », 80% et 79,4% d'hommes (NS), et un délai médian entre la chirurgie et l'introduction d'une antibiothérapie efficace de 10,5 jours et 9 jours (NS). Sur le plan bactériologique, le *streptococcus* était le germe prédominant (45,6%), suivi du genre *staphylococcus aureus* (18,4%). Le *staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (SAMS) était le germe prédominant dans le groupe « aggravation neurologique » avec 6 patients sur 10 ($P = 0,001$). Le tableau 1 décrit les caractéristiques de base des patients inclus dans l'analyse principale.

Tableau 1 : Caractéristiques préopératoires des patients et microbiologie			
Variable	Aggravation neurologique (n = 10)	Sans aggravation neurologique (n = 126)	P valeur
Age	47,5 (34,0-61,0)	63,0 (53,0-71,0)	0,005
Sexe masculin	8 (80,0)	100 (79,4)	>0,99
Score ASA			0,46
ASA 3	3 (30,0)	53 (42,1)	
ASA 4	6 (60,0)	69 (54,8)	
ASA5	1 (10,0)	4 (3,2)	
Euroscore 1	10,3 (4,4-12,9)	12,3 (6,0-23,7)	0,25
IMC	23,0 (20,0-29,0)	24,5 (22,0-28,0)	0,39
Obèse (IMC > 30)	1 (10,0)	21 (16,7)	0,92
HTA	4 (40,0)	58 (46,0)	0,97
Diabète			0,92
Type 1	0 (0,0)	2 (1,6)	
Type 2	2 (20,0)	23 (18,2)	
Dyslipidémie	2 (20,0)	44 (34,9)	0,54
Tabac			
sevré	0 (0,0)	33 (26,2)	0,14
actif	3 (30,0)	33 (26,2)	>0,99
ACFA	2 (20,0)	20 (15,9)	>0,99
Sténose carotidienne	1 (10,0)	7 (5,5)	>0,99
Insuffisance rénale	0 (0,0)	13 (10,3)	0,61
Dialyse chronique	0 (0,0)	4 (3,2)	>0,99
Immunodépression	0 (0,0)	7 (5,5)	0,98
Antécédent de chirurgie cardiaque	2 (20,0)	32 (25,4)	>0,99

Antécédent AVC/AIT	0 (0,0)	13 (10,3)	0,61
Antécédent chirurgie/traumatisme neurologique	1 (10,0)	3 (2,4)	0,69
Traitement habituel			
<i>Anticoagulants</i>	2 (20,0)	24 (19,0)	>0,99
<i>Antiagrégants plaquettaires</i>	2 (20,0)	29 (23,0)	>0,99
<i>Statines</i>	1 (10,0)	29 (23,0)	0,58
Valve atteinte			
<i>Aortique</i>	7 (70,0)	91 (72,2)	>0,99
<i>Mitrale</i>	6 (60,0)	55 (43,6)	0,50
<i>Tricuspide</i>	0 (0,0)	6 (4,8)	>0,99
<i>Pulmonaire</i>	0 (0,0)	3 (2,4)	>0,99
Type de Valve atteinte			
<i>Native</i>	8 (80,0)	103 (81,7)	>0,99
<i>Bioprothèse</i>	0 (0,0)	11 (8,7)	0,71
<i>Prothèse mécanique</i>	1 (10,0)	12 (9,5)	>0,99
<i>Homogreffé</i>	1 (10,0)	1 (0,8)	0,34
Données échographiques			
<i>Végétations > 10mm</i>	7 (70,0)	65 (51,6)	0,43
<i>Végétation(s) mobile(s)</i>	0 (0,0)	18 (14,3)	0,42
<i>FEVG</i>	60,0 (60,0-65,0)	60,0 (57,0-69,0)	0,73
Stade NYHA			
<i>NYHA 1</i>	1 (10,0)	5 (4,0)	
<i>NYHA 2</i>	3 (30,0)	36 (28,6)	
<i>NYHA 3</i>	3 (30,0)	38 (30,1)	
<i>NYHA 4</i>	3 (30,0)	47 (37,3)	
Soins intensifs/réanimation (j)	3 (30,0)	18 (14,3)	0,38
Intubation/ventilation mécanique (j)	2 (20,0)	13 (10,3)	0,68
Défaillance circulatoire	1 (10,0)	15 (11,9)	>0,99
Evènement embolique non cérébral	8 (80,0)	51 (40,5)	0,036
Germe pathogène			
<i>Staph. aureus Méthicilline-S</i>	6 (60,0)	18 (14,3)	0,001
<i>Staph. aureus Méthicilline-R</i>	0 (0,0)	1 (0,8)	>0,99
<i>Staph. epidermidis Méthicilline-S</i>	0 (0,0)	4 (3,2)	>0,99
<i>Staph. epidermidis Méthicilline-R</i>	0 (0,0)	7 (5,5)	0,98
<i>Streptocoques</i>	2 (20,0)	60 (47,6)	0,17
<i>Entérocoques</i>	0 (0,0)	10 (7,9)	0,77
<i>Groupe HACEK</i>	1 (10,0)	2 (1,9)	0,53
Délai antibiothérapie-chirurgie (j)	10,5 (6,0-16,0)	9,0 (4,0-18,0)	0,55
Hémostase biologique			
<i>TP</i>	82,5 (64,0-90,0)	75,0 (64,0-83,0)	0,25
<i>Plaquettes</i>	269,0 (244,0-382,0)	248,0 (186,0-365,2)	0,27

Valeurs en moyennes, n(%), ou médianes avec interquartiles, n(25-75).

Analyse univariée par test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

AVC = accident vasculaire constitué, IMC = Indice de masse corporelle, HTA = Hypertension artérielle, ACFA = Arythmie complète par fibrillation auriculaire, FEVG = Fraction d'éjection du ventricule gauche, TP = Taux de prothrombine, -S = Sensible, -R = Résistant.

Une imagerie cérébrale préopératoire était réalisée pour 118 patients (85%) avec 52,5% de tomodensitométries (TDM) et 47,5% d'IRM. Les atteintes à l'imagerie avec ischémie ($P = 0,01$) et HSA ($P \leq 0,0001$) dans le groupe « aggravation neurologique » étaient prédominantes. Dans notre cohorte, parmi nos patients avec HSA, trois ont bénéficié d'une angiographie dont un avec embolisation anévrysmale. Les patients avec un déficit neurologique clinique localisé ou une altération du score de Glasgow étaient associés à une aggravation neurologique postopératoire (respectivement $P = 0,01$ et $P = 0,004$). Les événements neurologiques préopératoires des patients sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Statut et prise en charge neurologique préopératoire

Variable	Aggravation neurologique (n = 10)	Sans aggravation neurologique (n = 126)	P valeur
Atteinte neurologique clinique			
<i>Signes de localisation</i>	4 (40,0)	12 (9,5)	0,02
<i>Crise convulsive</i>	0	0	-
<i>Score de Glasgow</i>	15,0 (15,0-15,0)	15,0 (15,0-15,0)	0,005
Méningite	1 (10,0)	3 (2,4)	0,69
Type d'imagerie cérébrale			0,05
<i>TDM</i>	4 (40,0)	76 (60,3)	
<i>IRM</i>	6 (60,0)	32 (25,4)	
<i>Artériographie</i>	3 (30,0)	2 (1,6)	0,0002
Atteinte neurologique à l'imagerie	8 (80,0)	42 (33,3)	0,009
<i>Ischémie</i>	7 (70,0)	33 (26,2)	0,01
<i>Hémorragie</i>	2 (20,0)	8 (6,3)	0,34
<i>HSA</i>	3 (30,0)	1 (0,8)	<0,0001
<i>Pétéchies</i>	2 (20,0)	13 (10,3)	0,68
<i>Abcès cérébral/aux</i>	2 (20,0)	4 (3,2)	0,09
<i>Anévrysme mycotique</i>	2 (20,0)	6 (4,7)	0,20
Critères de gravité à l'imagerie			
<i>Effet de masse</i>	1 (10,0)	2 (1,6)	0,53
<i>Déviations ligne médiane</i>	0	0	-
Embolisation anévrysmale préopératoire	1 (10,0)	3 (2,4)	0,69
Pose DVE ou PIC	0 (0,0)	1 (0,8)	>0,99
Coma barbiturique	0	0	-
Osmothérapie	0	0	-

Valeurs en moyennes, n(%), ou médianes avec interquartiles, n(25-75).

Analyse univariée par test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

TDM = Tomodensitométrie, IRM = Imagerie par résonance magnétique, HSA = Hémorragie sous arachnoïdienne, DVE = Dérivation ventriculaire externe, PIC = Pression intracrânienne

Le taux global d'atteintes neurologiques préopératoires était de 36%. Tous les patients du groupe « aggravation neurologique » présentaient une majoration des lésions à l'imagerie cérébrale postopératoire. Parmi ces 10 patients avec le critère de jugement principal, 9 patients (90%) avaient un examen clinique neurologique postopératoire non aggravé par rapport au préopératoire et n'ont bénéficié d'aucune prise en charge spécifique. Un patient a présenté une aggravation clinique avec osmothérapie postopératoire, puis amélioration neurologique permettant l'extubation, et finalement décès d'origine cardiologique au 36^{ème} jour postopératoire. Les doses d'héparine utilisées en peropératoire étaient comparables dans nos deux groupes (tableau 3).

L'imagerie cérébrale de contrôle postopératoire était effectuée dans un délai médian de 10 (5-30) jours dans le groupe aggravation neurologique, contre 12 (8-19) jours dans le groupe contrôle (NS). L'aggravation neurologique était associée à une durée supérieure de CEC (163,5 (100,0-280,0) min *versus* 93 (67,0-124,0) min $P=0,03$). Les caractéristiques postopératoires étaient comparables entre les 2 groupes, hormis le nombre de culots globulaires érythrocytaires (CGE) transfusés, supérieures dans les premières 24 heures ($P = 0,04$), et au cours du séjour hospitalier ($P = 0,02$). Les données per et postopératoires sont décrites dans le tableau 3.

Une durée de CEC supérieure à 180 min était associée à une aggravation neurologique dans notre étude avec une aire sous la courbe ROC de 0,71 et un index de Youden avec une sensibilité à 50% et une spécificité à 88,1%.

L'analyse multivariée a montré 3 critères associés à un risque majoré d'aggravation neurologique postopératoire : la présence d'une HSA, une endocardite à SAMS et une durée de CEC supérieure à 180 min (Tableau 4). La probabilité d'aggravation neurologique a été calculée à l'aide de l'équation de régression logistique suivante :

$$1/(1+e^{-Z}) \text{ avec}$$

$$Z = -4,645 + 4,423 (\text{HSA}) + 1,970 (\text{SAMS}) + 3,028 (\text{CEC} > 180 \text{ min})$$

Tableau 3 : Données per et postopératoires

Variable	Aggravation neurologique (n = 10)	Sans aggravation neurologique (n = 126)	P valeur
Peropératoire			
Score IGS II	33,5 (29,0-38,0)	33,5 (26,0-45,0)	0,91
Valve remplacée			
<i>Valve Aortique</i>	6 (60,0)	91 (72,2)	0,65
<i>Valve Mitrale</i>	5 (50,0)	43 (34,1)	0,50
Plastie de valve	1 (10,0)	14 (11,1)	>0,99
Durée de CEC (min)	163,5 (100,0-280,0)	93,0 (67,0-134,0)	0,03
Durée clampage aortique (min)	128,5 (64,0-168,0)	71,5 (51,0-97,0)	0,02
Dose cumulée Héparine (mg)	387,5 (350,0-525,0)	300,0 (273,7-396,2)	0,06
Dose cumulée Protamine (mg)	405,0 (350,0-550,0)	350,0 (300,0-400,0)	0,17
Dose cumulée acide tranexamique (g)	3,5 (2,5-4,9)	2,2 (1,5-4,0)	0,23
PAM minimale (mmHg)	39,5 (36,0-43,0)	41,5 (37,0-45,0)	0,64
PAS maximale (mmHg)	143,0 (128,0-156,0)	142,0 (130,0-164,5)	0,77
Amines peropératoires	7 (70,0)	92 (73,6)	>0,99
Choc électrique	7 (70,0)	22 (17,5)	0,0005
Postopératoire			
Défaillance circulatoire	8 (80,0)	88 (69,8)	0,75
Insuffisance rénale avec EER	4 (40,0)	28 (22,2)	0,37
ACFA	4 (40,0)	53 (42,1)	>0,99
Tamponnade	1 (10,0)	13 (10,3)	>0,99
Reprise chirurgicale CEC	2 (20,0)	7 (5,6)	0,07
Hémostase biologique			
<i>TP</i>	58,0 (47,0-68,0)	60,5 (54,0-67,0)	0,46
<i>Plaquettes</i>	133,5 (118,0-220,0)	165,5 (119,0-222,0)	0,63
Transfusion			
<i>CGE sur les premières 24h</i>	5,0 (4,0-8,0)	4,0 (2,0-5,0)	0,04
<i>CGE totaux sur le séjour</i>	10,5 (7,0-20,0)	5,0 (4,0-10,0)	0,02
Durée de séjour Réanimation/USC (j)	19,0 (3,0-35,0)	5,0 (3,0-14,0)	0,13
Durée de ventilation mécanique (j)	3,5 (1,0-16,0)	1,0 (1,0-4,0)	0,08
Durée de séjour hospitalier (j)	49,0 (35,0-97,0)	42,0 (30,0-52,0)	0,18
Décès Hospitalier	2 (20,0)	5 (4,0)	0,14

Valeurs en moyennes, n(%), ou médianes avec interquartiles, n(25-75).

Analyse univariée par test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

CEC = Circulation extra corporelle, PAM = Pression artérielle moyenne, PAS = Pression artérielle systolique, EER = Epuration extra rénale, ACFA = Arythmie complète par fibrillation auriculaire, TP = Taux de prothrombine, CGE = Culot globulaire érythrocytaire, USC = Unité de surveillance continue

Tableau 4 : Analyse multivariée : « Aggravation neurologique » et score

Variable	Coef	OR (IC 95%)	Valeur de P	Score
HSA	4,423	83,4 (4,8-1449,5)	0,002	12
<i>Staphylococcus aureus</i> Méthicilline-S	1,970	7,2 (1,3-39,9)	0,02	1
Durée de CEC > 180 min	3,028	20,7 (3,3-129,3)	0,001	3

Analyse multivariée par coefficient de régression logistique
OR= Odds Ratio, HSA = Hémorragie sous arachnoïdienne, -S = Sensible, CEC = Circulation extra corporelle

Chacun des critères a été pondéré avec un nombre de points correspondant à son Odds ratio divisé par le dénominateur commun des Odds ratio (tableau 4). Le score d'aggravation neurologique était la somme des points obtenus pour chaque critère. Ce score pouvait prendre 6 valeurs (0, 1, 3, 4, 12 et 13). Le score a été calculé pour l'ensemble des patients, qui ont ensuite été groupés en 5 classes selon leur score. Les patients ayant un score à 12 et 13 ont été regroupés dans la même classe, en raison de leur faible nombre. Pour chaque classe, la proportion d'aggravation prédite moyenne a été calculée et confrontée à la proportion observée (tableau 5).

Tableau 5 : Score d'aggravation neurologique

Patients (n=136)	Score	Proportion d'aggravations observées (moyenne)	Proportion d'aggravations prédites (moyenne)	Probabilité d'aggravation (écart-type)
95	0	1	1,0	0
17	1	5,9	6,4	0
16	3	18,75	16,6	0
4	4	50	58,7	0
4	12 et 13	75	75,0	10,3

L'aire sous la courbe ROC du score était de 0,89. Au seuil de probabilité d'aggravation de 16,6%, la sensibilité du modèle était de 80% et la spécificité de 87,3%. Les rapports de vraisemblances positive et négative étaient respectivement de 6,30 et 0,23. Le test de Hosmer et Lemeshow montrait une corrélation entre les probabilités observées et prédites d'aggravation neurologique à 0,98 (Figure 2).

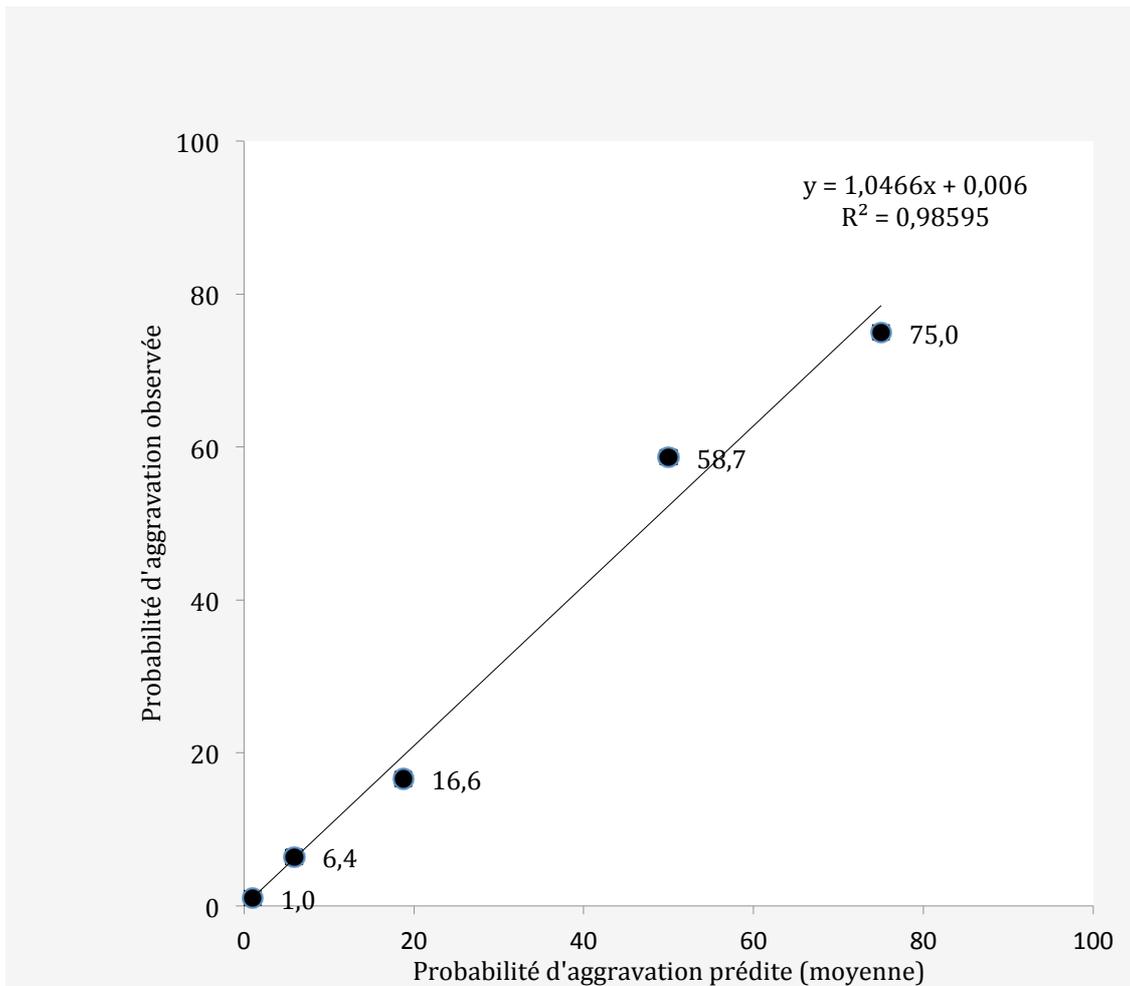


Figure 2: Test de Hosmer et Lemeshow

4.2 Mortalité

L'analyse de la mortalité portait sur nos 139 patients sans exclusion. La mortalité globale de notre population était de 7,2%. Nous n'avons constaté aucun décès peropératoire ou postopératoire immédiat, avec une survenue entre les 9^{ème} et 62^{ème} jours postopératoires dans notre cohorte, et aucun décès imputable directement à une cause neurologique. Deux patients sont décédés avec aggravation neurologique dans notre étude, le décès était de cause cardiologique au 36^{ème} jour pour le premier, et de cause inconnue au 49^{ème} jour pour le second en dépit d'une amélioration neurologique clinique. En analyse univariée, la transfusion, la durée de séjour, et le score IGS II étaient associés à une surmortalité (tableau 6).

Tableau 6 : Analyse univariée sur le « décès hospitalier toutes causes »

Variable	Décès (n = 10)	Survivants (n = 126)	P valeur
Terrain			
<i>Age</i>	68,5 (60,0-72,0)	62,0 (50,7-69,2)	0,20
<i>Sexe masculin</i>	8 (80,0)	103 (79,8)	>0,99
<i>Obésité (IMC > 30kg/m²)</i>	5 (50,0)	19 (14,7)	0,02
<i>Valve native</i>	6 (60,0)	107 (82,9)	0,17
<i>Bioprothèse préopératoire</i>	4 (40,0)	8 (6,2)	0,002
<i>Prothèse mécanique</i>	0 (0,0)	13 (10,1)	0,62
<i>SAMS</i>	2 (20,0)	22 (17,0)	>0,99
<i>Evènement embolique autre</i>	8 (80,0)	54 (41,9)	0,04
Statut neurologique préopératoire			
<i>Score de Glasgow</i>	15,0 (14,0-15,0)	15,0 (15,0-15,0)	<0,0001
<i>Effet de masse</i>	2 (20,0)	1 (0,8)	0,004
<i>Ischémie</i>	6 (60,0)	36 (27,9)	0,08
<i>HSA</i>	2 (20,0)	3 (2,3)	0,44
<i>Abcès cérébral/aux</i>	2 (20,0)	4 (3,1)	0,08
Données peropératoires			
<i>Durée de CEC (min)</i>	126,5 (105,0-205,0)	94,0 (67,7-140,5)	0,05
<i>Durée clampage aortique (min)</i>	104,5 (76,0-155,0)	71,0 (51,0-107,0)	0,03
<i>Dose cumulée Héparine (mg)</i>	377,5 (300,0-430,0)	315,0 (270,0-400,0)	0,13
<i>PAS maximale (mmHg)</i>	167,0 (133,2-196,2)	142,0 (130,0-160,7)	0,14
Données postopératoires			
<i>Majoration des lésions à l'imagerie cérébrale</i>	2 (20,0)	8 (6,2)	0,14
<i>CGE sur les premières 24h</i>	6,0 (4,0-8,0)	4,0 (2,0-5,0)	0,02
<i>CGE totaux sur le séjour</i>	14,5 (7,0-30,0)	5,0 (4,0-10,0)	0,003
<i>Insuffisance rénale avec EER</i>	6 (60,0)	28 (21,7)	0,02
<i>Durée de séjour Réanimation/USC (j)</i>	17,5 (13,0-23,0)	5,0 (3,0-14,0)	0,02
<i>Durée de ventilation mécanique (j)</i>	14,5 (3,0-17,0)	1,0 (1,0-4,0)	0,01
<i>Score IGS II</i>	45,5 (36,0-56,0)	33,0 (26,0-42,2)	0,04

Valeurs en moyennes, n(%), ou médianes avec interquartiles, n(25-75).

IMC = Indice de masse corporelle, SAMS = *Staphylococcus aureus* sensible à la Méthicilline, HSA = Hémorragie sous arachnoïdienne, CEC = Circulation extra corporelle, PAS = Pression artérielle systolique maximale, CGE = Culots globulaires érythrocytaires, EER = Epuration extra rénale, USC = Unité de surveillance continue.

L'analyse multivariée a objectivé 3 critères associés à une surmortalité post CEC dans la chirurgie de l'endocardite : la présence d'un effet de masse à l'imagerie préopératoire, une obésité avec indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m², et la présence d'une bioprothèse valvulaire préopératoire (Tableau 7). La probabilité de décès a été calculée par l'équation de régression logistique suivante :

$$1/(1+e^{-Z}) \text{ avec}$$

$$Z = -4,379 + 4,550 (\text{Effet de masse}) + 2,010 (\text{Obésité}) + 2,200 (\text{Bioprothèse préopératoire})$$

L'aire sous la courbe ROC était de 0,83. Au seuil de probabilité de décès de 8,6%, la sensibilité était de 80% et la spécificité de 79,8%. Les rapports de vraisemblances positive et négative étaient respectivement de 3,96 et 0,25. Le test de Hosmer et Lemeshow montrait une corrélation entre les probabilités observées et prédites de décès à 0,85.

Tableau 7 : Analyse multivariée : « Décès hospitalier toutes causes »

Variable	Coef	OR(IC 95%)	Valeur de P
Effet de masse	4,550	94,6(4,8-1853,7)	0,003
Obésité (IMC > 30kg/m ²)	2,010	7,5(1,1-51,5)	0,04
Bioprothèse préopératoire	2,200	9,02(1,3-64,8)	0,03

Analyse multivariée par coefficient de régression logistique
OR= Odds Ratio, IMC = Indice de masse corporelle

5. DISCUSSION

Notre étude retrouvait en accord avec la littérature 36% de complications neurologiques globales [3,5]. Les facteurs de risque de complication neurologique postopératoire en analyse multivariée étaient la présence d'une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA), une endocardite à *staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (SAMS), et une durée de circulation extra-corporelle (CEC) supérieure à 180 minutes.

L'HSA, représentant 8% de nos atteintes neurologiques était le seul type d'atteinte cérébrale associée à une majoration de la morbidité neurologique postopératoire dans notre analyse multivariée. La littérature est très pauvre concernant l'exceptionnelle association entre les HSA et la chirurgie sous circulation extra-corporelle en dehors du contexte d'endocardite. Dans les endocardites, l'HSA est la conséquence hémorragique d'une rupture d'anévrisme mycotique par érosion septique et inflammatoire des parois artérielles et est grevée d'un pronostic très sombre avec plus de 80% de mortalité [24,25]. Il est recommandé lorsque ces anévrysmes sont rompus ou menaçants de procéder à une exclusion par voie endovasculaire si possible, ou neurochirurgicale [9,26]. La recherche d'anévrysmes mycotiques devrait être proposée par angiographie lorsqu'il y a une symptomatologie clinique neurologique [9]. La prévention de la rupture de ces anévrysmes mycotiques par recherche systématique pourrait donc être un point clé pour l'amélioration de la prise en charge des patients. Si l'artériographie systématique semble trop invasive en regard de leur faible incidence [27,28], les progrès de l'angio-TDM ou IRM avec injection de produit de contraste conduisent certains auteurs à proposer systématiquement ce type d'imagerie [29]. Une éventuelle prise en charge neuroradiologique secondaire ne diffère aucunement une chirurgie par CEC indiquée [30]. Singla soulignait la nécessité de recommandations sur ce sujet étant donné le faible nombre de prises en charge interventionnelles des anévrysmes mycotiques et la surmortalité associée à la survenue d'HSA [31]. Notre étude ne retrouve pas l'HSA comme un facteur de surmortalité, probablement car notre population était exclusivement chirurgicale, excluant de fait les patients décédés avant une éventuelle chirurgie ou récusés devant un pronostic trop sombre. L'HSA était par contre un facteur aggravant du pronostic neurologique en postopératoire, avec pour les

trois patients ayant notre critère de jugement principal présent, une majoration des lésions à l'imagerie cependant sans aggravation clinique. Malgré le faible effectif, notre étude souligne le risque d'aggravation neurologique des patients avec HSA en préopératoire de CEC, suggérant la nécessité de mieux dépister les anévrysmes mycotiques y compris probablement chez les patients asymptomatiques.

Il est cependant également possible que différer ou récuser une chirurgie indiquée aggraverait probablement encore plus le pronostic des patients dans ce contexte. En effet l'étude de Yoshioka portant sur onze patients avec hémorragie intracérébrale et endocardite active, dont trois avec HSA, traités chirurgicalement dans les deux semaines après l'accident hémorragique ne retrouvait qu'un cas de majoration à l'imagerie du saignement, asymptomatique, et aucune aggravation pour trois patients avec HSA, concluant que le risque hémorragique opératoire de ces patients avec atteinte neurologique au sens large était probablement surévalué [32]. Une étude de plus grande ampleur ciblée sur les patients avec HSA et endocardite chirurgicale pourrait confirmer nos résultats et évaluer s'il existe un réel bénéfice à la recherche systématique d'anévrysmes mycotiques avec les nouveaux procédés d'imagerie et surtout leur impact sur la prise en charge de ces patients.

La question plus globale de différer ou de récuser pour la chirurgie les endocardites avec atteinte neurologique hémorragique préopératoire est très débattue chez ces patients dont la mortalité en l'absence de chirurgie peut atteindre 95% [16,33]. Les patients avec indication chirurgicale, recusés le plus souvent pour des causes neurologiques représentent un tiers des patients de soins intensifs [7,34] alors que la chirurgie, y compris pour les patients les plus graves de réanimation est un facteur indépendant de survie dans de nombreuses études [3,14-16,35]. Dans notre étude, des 10 patients présentant le critère « aggravation neurologique », 9 ont présenté une aggravation à l'imagerie, cependant cliniquement asymptomatique et donc sans conséquence sur leur prise en charge. Le risque de saignement immédiat sévère post-chirurgical secondaire aux fortes doses d'héparine semble donc surestimé, avec une prévalence décrite très faible, inférieure à 2% de saignements sévères [22,23,32,36]. De même le rapport de causalité entre évènement hémorragique et anticoagulation est discuté, avec probablement une étiologie inflammatoire importante voire prépondérante, dont le traitement est principalement étiologique avec une antibiothérapie efficace et la chirurgie si besoin [37,38]. Nos résultats avec l'absence de

différence significative entre les 2 groupes dans les doses d'héparine utilisées vont dans ce sens. Ces résultats suggèrent qu'il ne faudrait probablement pas différer ou récuser une chirurgie de l'endocardite indiquée, sur les seuls arguments hémorragiques.

La durée de CEC était un facteur associé à l'aggravation neurologique dans notre analyse, avec un seuil évalué à 180 min. Les complications neurologiques sont jusqu'à présent considérées comme la plus importante cause de morbidité et de mortalité après une chirurgie cardiaque avec une incidence moyenne de 3% [39-41]. Ces complications neurologiques sont cependant principalement de type ischémique par évènement peropératoire thromboembolique ou par défaut perfusionnel [42]. Elles sont plus fréquentes avec les durées prolongées de CEC [43]. Filsoufi définissait une limite de CEC à 120 min, au delà de laquelle le risque d'AVC ischémique était multiplié par 3,7 [44]. Les risques de complication hémorragique cérébrale pendant la CEC en dehors du contexte d'endocardite sont exceptionnels et peu décrits dans la littérature. Les taux de complications ischémiques post CEC sont globalement identiques entre les patients avec endocardite traitée par antibiothérapie ou les patients post CEC en dehors du contexte d'endocardite [23,42]. La durée de CEC associée à l'aggravation neurologique dans notre étude semble donc confirmer les données de la littérature sans pouvoir conclure à un risque plus important dans la chirurgie de l'endocardite du risque ischémique.

Le troisième facteur associé à l'aggravation neurologique était la présence d'une endocardite à *staphylococcus aureus*. Ce germe est, en France et dans le monde, le plus fréquemment représenté dans les endocardites infectieuses avec plus de 30% des cas [11,45]. Il est déjà connu pour être associé au risque neurologique dans l'endocardite en général et dans les cohortes chirurgicales [3,7], principalement du fait de végétations probablement plus friables et donc d'un risque embolique accru. Certains auteurs recommandent ainsi de réaliser le plus précocement possible une prise en charge chirurgicale lorsqu'elle est indiquée avec ce germe, y compris après un AVC ischémique, pour limiter le risque d'aggravation neurologique [46,47]. Notre étude retrouvait une prédominance des endocardites à *streptococcus* (45,6%), suivie des endocardites à SAMS (18,4%). Le *staphylococcus aureus* est globalement le germe le plus fréquent, mais sur des populations chirurgicales les études sont variables retrouvant les genres *staphylococcus* et *streptococcus* en majorité mais répartis différemment. Ces différences sont probablement imputables à des effets centres avec des écologies bactériennes différentes. Conformément aux données de la littérature le *staphylococcus aureus* était le

germe principalement associé à l'aggravation neurologique dans notre étude.

Notre mortalité hospitalière était basse avec 7,2%, contre 15 à 20% dans la plupart des études [1,3,15,22], et des chiffres supérieurs pour celles avec suivi à long terme [16,35]. Ces résultats s'expliquent probablement par le fait que notre population était exclusivement chirurgicale. Les patients non opérés devant un état critique, ou décédés avant une éventuelle chirurgie n'étaient pas inclus. Une large étude de mortalité américaine sur une population chirurgicale de 19543 patients avec endocardite retrouvait d'ailleurs un taux de mortalité de 8,2%, proche du nôtre [48]. Aucun patient dans notre étude n'est décédé de cause neurologique, ni en per ou postopératoire immédiat car le délai par rapport à la chirurgie allait de 9 jours à 62 jours. Dans notre analyse multivariée, l'obésité, l'endocardite sur matériel prothétique de type bioprothèse ainsi que sur le plan neurologique, un effet de masse à la TDM préopératoire étaient des facteurs de surmortalité. Nos résultats sur ce dernier point étaient limités par le faible nombre d'évènements constatés, mais soulignent l'importance de ce signe de gravité neurologique dans le processus d'endocardite. Concernant les endocardites sur prothèse valvulaire, elles sont déjà décrites comme facteur de surmortalité dans la littérature, du fait du terrain avec plus de comorbidité ainsi que des difficultés techniques d'une reprise chirurgicale chez ces patients [3,33,49]. L'obésité est décrite comme un facteur de complications immédiates postopératoires mais pas comme un facteur de mortalité dans le cadre plus général de la chirurgie avec CEC [50-52].

Le caractère rétrospectif ainsi que le faible nombre d'évènements entraînant des intervalles de confiance larges sont les principales limites de cette étude. L'imagerie non systématique, absente chez 21 de nos patients a pu occulter certaines atteintes neurologiques radiologiques asymptomatiques. De même, l'absence de contrôle systématique d'imagerie cérébrale postopératoire chez les patients asymptomatiques pouvait être à l'origine de l'absence de détection d'aggravation radiologique. L'examen clinique neurologique pouvait être incomplet, notamment pour les atteintes fines. Ces limites ne concernent cependant pas les atteintes neurologiques cliniquement pertinentes qui sont à l'origine de modifications de prise en charge. Notre travail étant une étude de « vraie vie » cherchant à permettre aux cliniciens d'améliorer leurs prises en charge : le critère de jugement principal regroupait des évènements significatifs et cliniquement pertinents, excluant des évènements cliniques non pertinents (confusion

ou maux de tête) présents dans certaines études. Nous n'avons cependant pas réalisé de suivi à long terme et d'évaluation du devenir chez nos patients après leur hospitalisation, considérant que dans notre population chirurgicale, après une sortie au domicile ou en centre de convalescence, une complication n'était probablement plus imputable à l'acte chirurgical. Un biais de recrutement de nos patients était aussi inévitable, car notre étude était réalisée selon les recommandations actuelles des sociétés savantes de report chirurgical en cas d'atteinte neurologique grave : les patients avec indication chirurgicale non opérés n'ont donc pas été inclus dans l'analyse du fait du design de l'étude. Au niveau statistique, les trois patients exclus de l'analyse principale « aggravation neurologique » par impossibilité d'évaluation de l'évolution neurologique postopératoire n'ont pas été inclus dans une analyse de sensibilité, ce qui aurait pu modifier nos résultats.

6. CONCLUSION

Dans notre étude rétrospective monocentrique, les facteurs de risque pouvant prédire une aggravation neurologique postopératoire dans la chirurgie de l'endocardite sont : la présence d'une HSA, une durée de CEC supérieure à 180 min, et le SAMS. Ces résultats doivent être confirmés par des études de plus grande ampleur prospectives et multicentriques. Les risques hémorragiques per et postopératoires, notamment liés à l'héparine utilisée au cours de la CEC sont probablement surévalués.

7. REFERENCES

- [1] Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *Jama* 2002;288:75–81.
- [2] Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *Jama* 2005;293:3012–21.
- [3] Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *European Heart Journal* 2007;28:1155–61.
- [4] Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *Jama* 2003;289:1933–40.
- [5] Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152:497–504–W175.
- [6] Snygg Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö Å, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008;47:23–30.
- [7] Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: The ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study*. *Critical Care Medicine* 2011;39:1474–81.
- [8] García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Nouredine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013;127:2272–84.
- [9] Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et 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. *European Heart Journal* 2009;30:2369–413.

- [10] Committee RANMMFC-CW, Committee CMOMFFC-CW, Member ROBMMFWC, Member BACMFWC, Member JPEIMFFWC, Member RAGMFWC, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Jac* 2014;63:e57–e185.
- [11] Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463–73.
- [12] Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139–49.
- [13] Tornos P, Iung B, Permyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571–5.
- [14] Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;44:364–72.
- [15] Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *Jama* 2003;290:3207–14.
- [16] Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation* 2015;131:131–40.
- [17] Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466–73.
- [18] Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta J-P, et al. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1295–302.
- [19] Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *European Heart Journal* 2011;32:2027–33.
- [20] Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995;110:1745–55.

- [21] Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1125–9–discussion1130.
- [22] Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: A consecutive series of 375 patients 2014;147:1837–46.
- [23] Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Höfer D, Poewe W, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;37:2094–9.
- [24] Camarata PJ, Latchaw RE, Rüfenacht DA, Heros RC. Intracranial aneurysms. *Invest Radiol* 1993;28:373–82.
- [25] Kanno S, Thomas SV. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm): current options for diagnosis and management. *Neurocrit Care* 2009;11:120–9.
- [26] Gross BA, Puri AS. Endovascular treatment of infectious intracranial aneurysms. *Neurosurg Rev* 2013;36:11–9–discussion19.
- [27] Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, Gordon S, Spiotta AM, Moskowitz S, et al. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2015;7:449–52.
- [28] Monteleone PP, Shrestha NK, Jacob J, Gordon SM, Fraser TG, Rehm SJ, et al. Clinical utility of cerebral angiography in the preoperative assessment of endocarditis. *Vasc Med* 2014;19:500–6.
- [29] Meshaal MS, Kassem HH, Samir A, Zakaria A, Baghdady Y, Rizk HH. Impact of routine cerebral CT angiography on treatment decisions in infective endocarditis. *PLoS ONE* 2015;10:e0118616.
- [30] Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice J-P, Aymard A, Mounayer C, Lot G, et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology* 2002;222:389–96.
- [31] Singla A, Fargen K, Blackburn S, Neal D, Martin TD, Hess PJ, et al. National treatment practices in the management of infectious intracranial aneurysms and infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2015:neurintsurg–2015–011834.
- [32] Yoshioka D, Toda K, Sakaguchi T, Okazaki S, Yamauchi T, Miyagawa S, et al. Valve surgery in active endocarditis patients complicated by intracranial haemorrhage: the influence of the timing of surgery on neurological outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:1082–8.
- [33] Mirabel M, Sonnevill R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *European Heart Journal* 2014;35:1195–204.

- [34] Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745–9.
- [35] Samol A, Kaese S, Bloch J, Görlich D, Peters G, Waltenberger J, et al. Infective endocarditis on ICU: risk factors, outcome and long-term follow-up. *Infection* 2015:1–9.
- [36] Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, et al. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg* 2012;94:489–95–discussion496.
- [37] Masuda J, Yutani C, Waki R, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Histopathological analysis of the mechanisms of intracranial hemorrhage complicating infective endocarditis. *Stroke* 1992;23:843–50.
- [38] Lung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, et al. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke* 2013;44:3056–62.
- [39] Carrascal Y, Guerrero AL, Maroto LC, Cortina JM, Rodríguez JE, Renes E, et al. Neurological complications after cardiopulmonary bypass: An update. *Eur Neurol* 1999;41:128–34.
- [40] Ganushchak YM, Fransen EJ, Visser C, De Jong DS, Maessen JG. Neurological complications after coronary artery bypass grafting related to the performance of cardiopulmonary bypass. *Chest* 2004;125:2196–205.
- [41] Ahlgren E, Arén C. Cerebral complications after coronary artery bypass and heart valve surgery: risk factors and onset of symptoms. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:270–3.
- [42] McDonagh DL, Berger M, Mathew JP, Graffagnino C, Milano CA, Newman MF. Neurological complications of cardiac surgery. *Lancet Neurol* 2014;13:490–502.
- [43] Likosky DS, Leavitt BJ, Marrin CAS, Malenka DJ, Reeves AG, Weintraub RM, et al. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76:428–34–discussion435.
- [44] Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Bronster D, Adams DH. Incidence, imaging analysis, and early and late outcomes of stroke after cardiac valve operation. *Am J Cardiol* 2008;101:1472–8.
- [45] Selton-Suty C, Célarid M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012;54:1230–9.

- [46] Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Górgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:1–22.
- [47] Sorabella RA, Han SM, Grbic M, Wu YS, Takyama H, Kurlansky P, et al. Early Operation for Endocarditis Complicated by Preoperative Cerebral Emboli Is Not Associated With Worsened Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2015.
- [48] Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011;141:98–106.e1–2.
- [49] Chirouze C, Alla F, Fowler VG, Sexton DJ, Corey GR, Chu VH, et al. Impact of early valve surgery on outcome of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis: analysis in the International Collaboration of Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2015;60:741–9.
- [50] Kuduvalli M, Grayson AD, Oo AY, Fabri BM, Rashid A. Risk of morbidity and in-hospital mortality in obese patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:787–93.
- [51] Yap C-H, Zimmet A, Mohajeri M, Yii M. Effect of obesity on early morbidity and mortality following cardiac surgery. *Heart Lung Circ* 2007;16:31–6.
- [52] Yap C-H, Mohajeri M, Yii M. Obesity and early complications after cardiac surgery. *Med J Aust* 2007;186:350–4.

Vu, le Président du jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la faculté,
(tampon et signature)

RESUME

INTRODUCTION

Les complications neurologiques de l'endocardite sont fréquentes. Le report d'une chirurgie indiquée est controversé lorsque l'atteinte neurologique est grave. Notre objectif était d'évaluer les facteurs de risque de complications neurologiques de la chirurgie de l'endocardite infectieuse avec circulation extra corporelle (CEC).

MATERIELS ET METHODES

Cette étude rétrospective, observationnelle et monocentrique a inclus 139 patients opérés. Le critère de jugement principal comprenait la survenue d'une aggravation neurologique peropératoire ou postopératoire (aggravation clinique, majoration de l'imagerie, intervention neurochirurgicale ou réanimation neurologique).

RESULTATS

Dix patients ont présenté une aggravation neurologique. Les facteurs indépendants d'aggravation neurologique post CEC étaient : une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) préopératoire (OR (IC95%) = 83,4 (4,8-1449,5), $P = 0,002$), une endocardite à *staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (SAMS) (OR (IC95%) = 7,2 (1,3-39,9), $P = 0,02$) et une durée de CEC supérieure à 180 minutes (OR (IC95%) = 20,7 (3,3-129,3), $P = 0,001$). Ces facteurs ont été pondérés d'un score d'aggravation de respectivement : 12, 1 et 3. Pour 9 des 10 patients avec le critère « aggravation neurologique », il y avait une majoration des lésions à l'imagerie postopératoire, sans majoration clinique. Les facteurs indépendants de mortalité hospitalière étaient : un effet de masse à l'imagerie cérébrale préopératoire (OR (IC95%) = 94,6(4,8-1853,7), $P = 0,003$), une obésité (OR (IC95%) = 7,5(1,1-51,5), $P = 0,04$), et une bioprothèse valvulaire préopératoire (OR (IC95%) = 9,02(1,3-64,8), $P = 0,03$).

CONCLUSION

L'HSA semble être la seule complication neurologique à risque d'aggravation post CEC. L'endocardite à SAMS et la durée de CEC supérieure à 180 min sont des facteurs indépendants d'aggravation neurologique post CEC. Les risques hémorragiques per et postopératoires, liés à l'héparine au cours de la CEC sont probablement surévalués dans ce contexte.