

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-89

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE GENERALE

par

Jean Baptiste Lainé

né le 29/03/1992 à Le Mans

Présentée et soutenue publiquement le 24/06/2019

Intérêt d'une antibiothérapie suppressive au cours des endocardites sur valve
prothétique chez les patients non-opérés

Président : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Raphaël LECOMTE

Table des matières

I.	Introduction.....	8
A.	Epidémiologie.....	8
1.	Une maladie rare mais grave.....	8
2.	Un profil épidémiologique en mutation.....	9
3.	Les endocardites sur prothèse valvulaire, un facteur de risque de morbi-mortalité	10
B.	La stratégie thérapeutique	10
1.	Prise en charge thérapeutique des endocardites sur valve prothétique	10
2.	Pronostic en l'absence de prise en charge chirurgicale	11
C.	L'antibiothérapie suppressive	12
1.	Le rationnel physiopathologique.....	13
2.	Les grands cadres de prescription (hors endocardites infectieuses)	13
3.	Le traitement suppressif dans le cadre des infections de matériel intra-cardiaque.....	14
D.	Objectifs de l'étude	15
II.	Patients et Méthodes	17
A.	Design de l'étude.....	17
B.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	17
C.	Types de données recueillies.....	18
D.	Modalités du recueil de données	19
E.	Critères de jugement.....	19
F.	Analyses statistiques	19
III.	Résultats	21
A.	Population	21
1.	Diagramme de flux	21
2.	Caractéristiques cliniques de la population	22
3.	Caractéristiques paracliniques de la population	24
4.	Données de suivi de la population	27
B.	Impact de l'antibiothérapie suppressive	27
1.	Comparaison des données cliniques	27
2.	Comparaison des données paracliniques.....	27
3.	Choix de l'antibiothérapie suppressive	27
4.	Comparaison des données de suivi	28
C.	Facteurs de risque de mortalité à 1 an.....	29
D.	Facteurs de risque de rechute.....	32
E.	Description du sous-groupe « patients récusés »	34

F.	Description du sous-groupe « infection à Staphylococcus aureus »	37
IV.	Discussion	40
A.	Les rechutes.....	40
1.	Comparaison de nos données à celles de la littérature	40
2.	Les facteurs de risque de rechute au cours des endocardites infectieuses	42
B.	La mortalité	46
1.	Mortalité des patients non-opérés dans la littérature.....	46
2.	Mortalité des patients récusés de la chirurgie	48
3.	Les facteurs de risque de mortalité	51
C.	L'impact de l'antibiothérapie suppressive	54
1.	L'antibiothérapie suppressive dans la littérature.....	54
2.	L'absence d'impact de l'antibiothérapie suppressive dans notre étude	58
D.	Les limites et forces de notre étude.....	60
1.	Les forces	60
2.	Les limites	60
V.	Conclusion	62
VI.	Bibliographie.....	63

Liste des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques cliniques des patients.....	22
Tableau 2 : score de Charlson.....	70
Tableau 3 : Critères de Duke modifiés.....	71
Tableau 4 : caractéristiques paracliniques des patients ayant bénéficié ou non d'une antibiothérapie suppressive.....	25
Tableau 5 : caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie suppressive.....	72
Tableau 6 : caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie suppressive (suite)	73
Tableau 7 : caractéristiques des patients décédés au cours du suivi et des patients vivants à 1 an de suivi.....	31
Tableau 8 : caractéristiques des patients ayant rechuté dans l'année.....	74
Tableau 9 : caractéristiques des patients ayant rechuté dans l'année (suite).....	74
Tableau 10 : caractéristiques des patients ayant rechuté ou non à 1 an de suivi.....	33
Tableau 11 : caractéristiques des patients n'ayant pas d'indication chirurgicale et des patients récusés.....	36
Tableau 12 : caractéristiques des patients ayant présenté une endocardite infectieuse à <i>Staphylococcus aureus</i>	38
Tableau 13 : facteurs associés avec la survenue d'une rechute selon Habib et al.....	78
Tableau 14 : comparaison des données de suivi chez les patients non-opérés ayant une endocardite infectieuse sur valve native ou prothétique.....	47
Tableau 15 : comparaison des données des patients ayant une indication chirurgicale mais n'ayant pas été opérés dans la littérature.....	50
Tableau 16 : facteurs de risque de mortalité dans la littérature.....	52
Tableau 17 : données de la littérature concernant l'efficacité de l'antibiothérapie suppressive dans le cadre des infections de prothèses ostéoarticulaires.....	55
Tableau 18 : données de la littérature concernant l'efficacité de l'antibiothérapie suppressive dans le cadre des infections de prothèses vasculaires.....	57

Liste des figures

Figure 1 : diagramme de flux.....	21
Figure 2 : répartition des patients selon la localisation de leur prothèse valvulaire.....	23
Figure 3 : répartition des patients selon les critères de Duke.....	24
Figure 4 : répartition des embolies et localisations secondaires.....	24
Figure 5 : répartition des données microbiologiques de la cohorte.....	26
Figure 6 : répartition des patients sous antibiothérapie suppressive.....	28
Figure 7 : comparaison des probabilités de survie entre les sous-groupes "patients sous antibiothérapie suppressive" et "patients sans antibiothérapie suppressive"	29
Figure 8 : comparaison des probabilités de survenue d'un décès ou d'une rechute entre les sous-groupes "patients sous antibiothérapie suppressive" et "patients sans antibiothérapie suppressive"	29
Figure 9 : comparaison des probabilités de survie entre les sous-groupes "patients ayant une indication chirurgicale" et "patients n'ayant pas d'indication chirurgicale"	35
Figure 10 : comparaison des probabilités de survenue d'un décès ou d'une rechute entre les sous-groupes "patients ayant une indication chirurgicale" et "patients n'ayant pas d'indication chirurgicale"	35
Figure 6 : répartition des patients en fonction du score de Charlson (en pourcentages).....	75
Figure 7 : répartition des types de prothèses par sous-groupes.....	75
Figure 8 : répartition des valves atteintes par sous-groupes.....	76
Figure 9 : répartition des lésions échographiques par sous-groupes.....	76
Figure 10 : répartition des embolies et localisations secondaires par sous-groupes.....	77
Figure 11 : répartition des données microbiologiques pour chaque sous-groupe.....	77

Liste des annexes

Annexe 1 : score de Charlson.....	70
Annexe 2 : critères de Duke modifiés utilisés dans les recommandations européennes.....	71
Annexe 3 : caractéristiques cliniques et paracliniques des patients sous antibiothérapie suppressive.....	72
Annexe 4 : caractéristiques cliniques et paracliniques des patients ayant rechuté au terme du suivi.....	74
Annexe 5 : caractéristiques cliniques et paracliniques par sous-groupes.....	75
Annexe 6 : facteurs associés aux rechutes selon Habib et al.....	78

Liste des abréviations

BGN : Bacille Gram Négatif

ESC : European Society of Cardiology

EI : Endocardite Infectieuse

IC : Intervalle de Confiance

II : Intervalle Interquartile

IV : Intraveineux

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigue

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RR : Risque Relatif

SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline

SASM : *Staphylococcus Aureus* Sensible à la Méricilline

SCN : Staphylocoque Coagulase Négative

TAVI : Trans-Aortic Valve Implantation

I. Introduction

L'endocardite infectieuse se définit par l'infection des valves cardiaques qu'elles soient natives ou prothétiques, de la surface endocardique, ou de matériel intracardiaque (1).

A. Epidémiologie

1. Une maladie rare mais grave

L'endocardite infectieuse est une maladie rare, puisque l'incidence mondiale est estimée entre 3 et 11,6/100 000 habitants par an (2,3). Néanmoins, il s'agit d'une pathologie grave puisque le taux de mortalité atteint 30 à 40% à un an (4–8). Cette mortalité se décompose en une mortalité précoce liée à la phase aiguë de l'infection qui atteint 15 à 20% et une mortalité plus tardive (après la sortie d'hospitalisation et le retour à domicile) qui est presque équivalente puisqu'elle atteint environ 20% (9). La littérature et les études actuelles sont particulièrement concentrées sur la phase aiguë (9) et peu de travaux se concentrent sur la phase plus tardive de l'infection.

Les réinfections (rechutes et récurrences) sont possibles et concernent 2 à 6% des patients selon les études (3,5,10–13). Différencier avec certitude une rechute d'une récurrence est complexe, et nécessiterait de faire appel à des examens de biologie moléculaire coûteux et non réalisables en pratique clinique courante afin d'établir que l'agent infectieux responsable de la réinfection est le même que celui responsable de l'infection initiale. Chu *et al.* ont rapporté 13 patients qui ont présenté une endocardite infectieuse et se sont réinfectés au même germe : en prenant un intervalle entre les deux épisodes infectieux de 6 mois et en analysant les souches bactériennes, on retrouve 77% de souches similaires (13). Il est donc communément admis aujourd'hui qu'une rechute se définit par une réinfection dans les 6 mois suivant l'épisode d'endocardite infectieuse par le même germe que l'épisode initial (13). Une réinfection est définie par une infection par une autre espèce bactérienne ou par une même espèce bactérienne mais à plus de 6 mois de l'épisode initial (11,13).

Une des voies d'amélioration du pronostic des patients en agissant sur la phase tardive pourrait être de limiter les réinfections. Déterminer les profils de patients qui vont se réinfecter et les moyens d'éviter ces réinfections (par exemple par une antibiothérapie suppressive) pourrait donc constituer une piste particulièrement intéressante.

2. Un profil épidémiologique en mutation

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est historiquement le facteur de risque principal d'endocardite infectieuse, et reste dans les pays émergents la première cause de valvulopathie de l'enfant et de l'adulte jeune (14). Dans les pays développés, l'âge moyen des patients contractant la maladie a significativement augmenté en près de 30 ans, passant de 45,3 ans en 1980 à 57,2 ans en 2008 (14). Dans une étude observationnelle française parue en 2008, l'analyse de l'incidence par classe d'âge révélait un pic d'incidence à 19,4/100 000 habitants par année chez les patients âgés entre 75 et 79 ans (15).

En 2009, une étude prospective mettait en évidence une augmentation significative des endocardites infectieuses liées aux soins de 13,3% avant 1995 à 17,7% après 2001 (16). Plusieurs facteurs permettent d'expliquer ces modifications épidémiologiques : l'augmentation de la prévalence des pathologies chroniques, le recours de plus en plus fréquent à l'hémodialyse dans le cadre de maladies rénales terminales (17), la prévalence élevée des dégénérescences valvulaires et la présence de matériel intra-cardiaque chez les sujets âgés (18,19). Du fait de l'arrivée de nouveaux dispositifs implantables et du vieillissement de la population, le nombre de patients porteurs de valvulopathies ou de prothèses valvulaires augmente chaque année dans les pays à hauts revenus (20), exposant ainsi ces patients aux complications infectieuses.

Par ailleurs, une étude danoise publiée dans *European Heart Journal* en 2017 sur 25 945 sujets inclus a montré que les patients ayant un antécédent d'endocardite infectieuse ont un risque de réinfection très augmenté (HR 65,4 (IC95% [43,1-99,1])), plaçant ainsi l'antécédent d'endocardite infectieuse comme le facteur de risque le plus important de faire une nouvelle endocardite infectieuse devant la présence d'une valve prothétique (HR 19,1 (IC95% 15,0-24,4)) (21). De même, une étude prospective multicentrique ayant inclus 1957 patients, avait pour objectif de mesurer le nombre de rechutes à 1 an de suivi (définie par une réinfection dans les 6 mois au même germe) et de récurrences (définie par une réinfection après 6 mois ou dans les 6 mois à un autre germe). Dans cette cohorte, 91 réinfections ont pu être analysées (4,8% de la cohorte) et 81% de ces épisodes ont été classés en rechutes. Il est important de noter que 83 épisodes de réinfections n'ont pas pu être analysés (4,3% de la cohorte): le taux de réinfection global était donc en réalité de 9,1% (11).

Sur le plan microbiologique, on a observé également au 21^{ème} siècle des modifications épidémiologiques avec une prédominance actuelle de *Staphylococcus aureus* et non plus de streptocoques (14,15,17,21). La fréquence des endocardites à entérocoques ou *Streptococcus gallolyticus* a également augmenté en lien avec l'augmentation de prévalence de lésions coliques

(22). A l'inverse, les endocardites à entérobactéries ou d'origine fongique restent rares mais sont néanmoins responsables de formes sévères (18).

3. Les endocardites sur prothèse valvulaire, un facteur de risque de morbi-mortalité

Les endocardites infectieuses sur valves prothétiques concernent 15 à 20% de l'ensemble des endocardites infectieuses, qu'elles soient biologiques (bioprothèses, TAVI) ou mécaniques (1–3,9,23–25). Dans une étude récente publiée en 2019, il n'existait pas de différence significative entre l'incidence cumulée à 5 ans des infections de valve prothétique implantée chirurgicalement et des TAVI, mesurées respectivement à 5,1 et 5,8 pour 100 personnes-année (26).

La présentation clinique des endocardites infectieuses sur valves prothétiques est souvent atypique, les examens d'imagerie sont souvent négatifs contribuant à des difficultés et retards diagnostiques (12,27,28). Généralement les lésions retrouvées sont plus sévères, avec une extension para-valvulaire plus fréquente qu'au cours des endocardites sur valves natives (28–31). Les lésions de l'anneau aortique et de la jonction sino-tubulaire sont fréquentes, des abcès sont retrouvés dans près de 30% des cas (28,29,32).

Sur le plan microbiologique, les endocardites infectieuses sur valves prothétiques sont plus souvent à staphylocoques (SCN, SARM), bacilles Gram négatif ou à *Candida* que les endocardites sur valves natives (12,28,32,33).

Les patients ayant une endocardite de prothèse valvulaire ont un pronostic moins favorable que les patients ayant une endocardite infectieuse sur valves natives. Le taux de mortalité hospitalière est élevé : 20-40% selon les études, et notamment en cas d'infection à *Staphylocoque doré* (12,28,32,33). La mortalité à un an est également plus élevée : jusqu'à 50% selon les études (12,34). Il existe un risque important chez ces patients de rechute ou de récurrence, les réinfections concernent entre 5 et 15% des patients (10,12,35). Les patients ayant une endocardite infectieuse sur valve prothétique constituent donc une population particulièrement exposée aux complications et améliorer le pronostic de ces patients constitue donc une priorité.

B. La stratégie thérapeutique

1. Prise en charge thérapeutique des endocardites sur valve prothétique

A ce jour, le traitement chirurgical est recommandé chez les patients présentant une insuffisance cardiaque réfractaire, une dysfonction prothétique sévère ou un sepsis non-contrôlé (36,37). Cependant, les patients porteurs de valve prothétique sont par définition des patients à

plus haut risque chirurgical (comorbidités, âge, patients ayant déjà bénéficié d'une chirurgie thoracique), et évaluer la balance bénéfice-risque n'est pas toujours aisé.

Définir la meilleure stratégie thérapeutique pour chaque patient est complexe et se discute au cas par cas entre prise en charge médicale exclusive ou prise en charge médicale et chirurgicale. L'ESC a ainsi recommandé la constitution d'équipes multidisciplinaires spécialisées dans la prise en charge de ce type de pathologie : les « endocarditis team » (37). Plusieurs scores spécifiques ont été développés dans le but d'identifier les patients à haut risque opératoire et ainsi déterminer les patients qui auront un bénéfice en terme de mortalité à court et à long terme en cas de traitement chirurgical associé (38–40).

2. Pronostic en l'absence de prise en charge chirurgicale

De nombreuses études ont comparé la mortalité entre les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical et ceux ayant bénéficié d'un traitement médical seul. Narayanan *et al.* ont publié une méta-analyse en 2016 comprenant 21 cohortes de patients ayant une endocardite infectieuse sur valve native ou prothétique. Cette étude montrait que la chirurgie était un facteur protecteur : l'analyse ajustée avec un score de propension retrouvait un OR de 0,41 (IC95% 0,31-0,54 ; $p < 0,001$) en faveur de la chirurgie précoce (contre absence de prise en charge chirurgicale) (41). De même, Mihos *et al.* ont publié en 2017 une méta-analyse comprenant 32 cohortes de patients ayant une endocardite infectieuse sur valve prothétique. La chirurgie était également un facteur protecteur identifié chez ces patients avec des taux de mortalité à 30 jours de 25% chez les patients opérés versus 33% chez les patients non-opérés (RR = 0,74 ; IC95% [0,64-0,86]). La mortalité à long terme était également plus élevée chez les patients non-opérés, les taux de survie étaient de 71% versus 58% (RR = 1,35 ; IC95% [1,05-1,73]) (42). Dans cette même méta-analyse, l'analyse des études concernant spécifiquement les endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus* sur valve prothétique identifiait la chirurgie comme facteur pronostique favorable à court et à long terme.

A l'inverse, plusieurs études retrouvent un taux de mortalité globale à 1 an comparable entre les deux groupes : compris entre 23 et 29% chez les patients non-opérés contre 24-35% chez les patients opérés (32,43–45). En réalité, les cohortes de patients des différentes études comparant les deux stratégies thérapeutiques sont très hétérogènes. D'autres arguments indirects vont dans le sens d'un bénéfice d'une chirurgie précoce : Selton-Suty *et al.* ont mis en évidence dans une étude publiée en 2016 que les patients porteurs de valves natives ou prothétiques et ayant des lésions

cérébrales asymptomatiques à l'imagerie cérébrale étaient significativement plus souvent opérés que les patients ayant une imagerie cérébrale normale (respectivement 77,1% versus 54,1%), ce qui améliorait leur pronostic à 1 an de suivi (taux de mortalité respectifs : 8,6% versus 24,3% ; $p=0,041$). Néanmoins, les patients ayant une imagerie cérébrale normale n'avaient pas un meilleur pronostic à 1 an s'ils étaient opérés par comparaison aux patients non-opérés (23,8% de mortalité à un an versus 25% respectivement ; $p = 0,86$) (46).

En pratique, seulement 50% des patients bénéficient d'une prise en charge chirurgicale, et près de 75% des patients présentant une indication au traitement chirurgical sont effectivement opérés (47,48). Les raisons de l'absence de chirurgie alors qu'il existe une indication sont les suivantes : risque opératoire trop important au vu de leur état général, contre-indication (hémorragie intracrânienne par exemple), refus du patient (48). Selon Fernandez-Hidalgo *et al.*, les patients ayant une indication chirurgicale n'ayant pas été opérés ont un risque de mortalité particulièrement élevé : 50% à 30 jours et 62% à 1 an (12).

En l'absence de prise en charge chirurgicale optimale chez les patients ayant une endocardite infectieuse sur valve prothétique, l'une des questions soulevées est le risque de rechute. En effet, la présence de matériel étranger est classiquement associée à un risque d'échec de traitement dans les infections ostéoarticulaires et de prothèses vasculaires. Les causes de décès des patients atteints d'endocardite sur prothèse valvulaire pourraient donc être en rapport avec davantage d'échecs microbiologiques, notamment du fait des difficultés à éradiquer un biofilm bactérien sur matériel étranger. Par analogie aux infections de prothèses ostéoarticulaires ou vasculaires dans les cas où le changement de matériel est impossible, se pose la question de la pertinence de la prescription d'une antibiothérapie au long cours, parfois réalisée dans ce cadre en dehors de toute recommandation.

C. L'antibiothérapie suppressive

L'antibiothérapie suppressive est une stratégie thérapeutique qui consiste à poursuivre un traitement antibiotique pour une durée prolongée au-delà des durées maximales recommandées pour le traitement curatif. Elle n'est envisageable qu'au cours d'une infection prouvée dans le cas où l'antibiothérapie seule ne peut permettre une guérison. Elle est prescrite dans un second temps après le traitement initial intensif de l'infection, une fois l'infection maîtrisée et l'inoculum bactérien diminué (49). C'est dans les infections de prothèses ostéoarticulaires, de prothèses vasculaires ou de matériel intracardiaque que cette stratégie est classiquement utilisée lorsque l'ablation ou le remplacement du matériel étranger n'est pas envisageable. Son rapport bénéfice-risque nécessite

une évaluation fine au vu des effets indésirables liés à une telle stratégie (modifications du microbiote, antibiorésistance, toxicité de la molécule choisie). Elle doit le plus souvent comporter un ou des antibiotiques administrés par voie orale, idéalement en monothérapie avec un minimum de prises quotidiennes, et être bien tolérée (50).

1. Le rationnel physiopathologique

Au cours des endocardites sur valve prothétique, le matériel est colonisé par des microorganismes responsables de la production d'une matrice organique appelée biofilm (51). Dans les suites de l'adhésion cellulaire, le cluster microbien sécrète des substances polymériques (lipides, protéines, acides nucléiques) responsables d'une moindre activité des traitements antibactériens (phénomène de tolérance des microorganismes vis à vis des antibiotiques (52)). De même, ce biofilm permet un maintien d'une population bactérienne en métabolisme réduit avec multiplication réduite, peu accessible aux traitements antibiotiques dont le principal mode d'action est de s'opposer justement à la multiplication bactérienne.

Le traitement chirurgical lorsqu'il est possible doit permettre un débridement large des lésions et tissus nécrotiques (53). Lorsque la chirurgie n'est pas optimale voire non-réalisable, se pose la question du risque de récurrence de l'infection à partir des bactéries quiescentes au sein du biofilm.

2. Les grands cadres de prescription (hors endocardites infectieuses)

Selon les recommandations américaines, l'antibiothérapie suppressive peut être proposée au cas par cas dans le cadre des infections ostéoarticulaires sur matériel en l'absence de traitement chirurgical optimal possible (54). Les molécules proposées dans ces recommandations sont les pénicillines, le cotrimoxazole ou les cyclines. Malgré des résultats controversés, il apparaît dans certaines études une amélioration de la survie chez certains patients, notamment en cas d'infection à *Staphylocoque doré*.

Siqueira *et al*, ont ainsi mis en évidence, chez des patients ayant des infections de prothèse prises en charge avec un lavage articulaire et changement des pièce mobiles mais sans changement de la prothèse, un taux de survie sans récurrence d'infection de prothèse plus important chez les patients qui avaient une antibiothérapie suppressive que ceux qui n'en avaient pas (68.5% (IC 95% : 59.2-79.3) contre 41.1% (IC95% : 34.9-48.5). Il est intéressant de noter que les régimes d'antibiothérapie suppressive étaient très variés utilisant un grand nombre de molécules, y compris

des fluoroquinolones ou de la rifampicine en monothérapie au long cours (55). D'autres études rétrospectives ne permettent pas d'affirmer le bénéfice de l'antibiothérapie suppressive en l'absence de groupe contrôle, mais retrouvent néanmoins des résultats encourageants avec un taux de rémission allant de 60 à 86,2% (56–58).

Dans le cadre des infections de prothèses vasculaires les données de la littérature sont peu nombreuses, cependant plusieurs études rétrospectives semblent mettre en évidence une relative efficacité de l'antibiothérapie suppressive chez des patients à haut risque opératoire. Le Groupe de Réflexion sur les Infections de Prothèses vasculaires (GRIP) propose la prescription d'une antibiothérapie au long cours lorsque la chirurgie n'est pas possible ou est suboptimale, et qu'une antibiothérapie per os en monothérapie et bien tolérée est possible (50).

Dans ce cadre là-encore, l'identification des patients candidats à un traitement au long cours est un challenge. Roy et Grove ont obtenu chez 5 patients ayant présenté une infection de prothèse aortique abdominale sans traitement chirurgical optimal possible une rémission après traitement au long cours d'une durée de 1 à 3 ans (59). Calligaro *et al.*, ont quant à eux obtenu une rémission chez 7 patients sur 9 ayant présenté un épisode d'infection de prothèse vasculaire aortique n'ayant pas pu être opérés, après une antibiothérapie suppressive de 6 mois à 7,6 ans de l'épisode (60). Une cohorte néozélandaise retrouvait chez 17 patients sous antibiothérapie suppressive une médiane de survie de 41 mois (61).

3. Le traitement suppressif dans le cadre des infections de matériel intra-cardiaque

En cas d'infection de matériel de stimulation intra-cardiaque, le traitement de référence est l'extraction du matériel infecté au vu des taux d'échec proches de 100% en l'absence d'extraction complète (62). Lorsque l'extraction n'est pas réalisable, plusieurs auteurs proposent la prescription d'une antibiothérapie suppressive (63,64). Dans ce contexte, une étude rétrospective récente menée par Tan *et al.* chez 48 patients non-opérés a mis en évidence des taux de rechute relativement faibles (18%) avec une bonne tolérance du traitement, concluant que cette stratégie thérapeutique est acceptable (49).

Dans une étude prospective multicentrique publiée par Siméon *et al.* en 2017 chez 36 patients ayant présenté au moins un épisode d'infection de dispositif d'assistance ventriculaire gauche, 13 patients présentaient une infection loco-régionale, 17 patients présentaient une infection du câble tunnalisé et 5 patients présentaient une infection de la pompe. Le retrait de ce type de matériel dépend généralement de l'indication d'implantation (attente de transplantation

cardiaque par exemple), et une antibiothérapie prolongée était proposée à l'ensemble des patients de la cohorte. La durée médiane de l'antibiothérapie était de 90 jours (IIQ 40-120), et 47% des patients ont bénéficié d'une chirurgie de détersion. La durée médiane de maintien en place du matériel infecté était de 11,3 mois (IIQ : 8,9-15,0). L'évolution était favorable dans la plupart des cas, puisque 3 des 36 patients sont décédés au cours du suivi (8,3%) et seulement 1 décès était attribuable à l'infection du matériel (65).

On voit donc à travers ces différentes situations d'infection de matériel sans prise en charge chirurgicale que l'antibiothérapie suppressive permet d'améliorer le pronostic de certains patients. Cependant il s'agit de populations particulièrement sélectionnées dans des situations bien particulières. Ce type de stratégie doit être évalué au regard des risques liés à la prescription d'une antibiothérapie au long cours.

D. Objectifs de l'étude

Les endocardites infectieuses sur valve prothétique sont associées à une mortalité élevée en l'absence de prise en charge chirurgicale. Des stratégies pour améliorer le pronostic de ces patients sont urgentes à mettre en œuvre. Déterminer le profil de ces patients et leur devenir (en particulier concernant le risque de rechute) pourrait contribuer à établir des stratégies alternatives comme la prescription d'une antibiothérapie suppressive.

L'objectif principal de cette étude était donc de décrire une cohorte de patients ayant présenté une endocardite infectieuse sur valve prothétique non-opérés en analysant les rechutes et la mortalité dans l'année qui suit la prise en charge.

Les objectifs secondaires étaient (i) d'évaluer l'impact de la prescription d'une antibiothérapie suppressive chez ces patients, (ii) de dégager des facteurs pronostiques de rechute, (iii) de dégager des facteurs pronostiques de mortalité à 1 an dans cette population d'endocardites sur valve prothétique non opérées.

Points clés :

- L'endocardite infectieuse est une pathologie grave occasionnant une mortalité hospitalière importante. Néanmoins la mortalité après la prise en charge initiale (entre la fin du traitement antibiotique et 1 an) reste importante et pourrait constituer un axe d'amélioration du pronostic global de ces patients.
- Les rechutes sont définies par la récurrence au même germe de l'endocardite dans les 6 mois qui suivent l'épisode initial même si cette définition est imparfaite et inclue probablement des récurrences.
- Les endocardites survenant sur valve prothétique sont des pathologies particulièrement graves.
- La présence de matériel étranger est classiquement associée à un risque de récurrence particulièrement important si l'on compare à d'autres infections qu'elles soient endovasculaires ou ostéoarticulaires.
- L'antibiothérapie suppressive est une stratégie controversée utilisée dans des infections de matériel qui n'a jamais été évaluée dans l'endocardite infectieuse.
- L'objectif était de décrire une cohorte de patient ayant une endocardite infectieuse sur valve prothétique non opérés après leur prise en charge initiale et de discuter l'intérêt d'une antibiothérapie suppressive dans ce contexte.

II. Patients et Méthodes

A. Design de l'étude

Tous les patients ayant présenté une endocardite infectieuse entre Juillet 2013 et Décembre 2017 dans trois Centres Hospitaliers Universitaires français ont été screenés (CHU de Bordeaux, Nantes et Rennes). Pour les patients inclus dans les CHU de Bordeaux et de Nantes, le diagnostic était validé au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) à laquelle participaient cardiologues, chirurgiens cardiaque, infectiologues, microbiologistes. Pour les patients inclus au CHU de Rennes avant 2017, le diagnostic était validé au cours de l'hospitalisation initiale. Les patients ayant présenté une endocardite sur valve prothétique non opérés étaient inclus dans une cohorte prospective multicentrique aux sites de Nantes et Bordeaux, et de façon rétrospective au CHU de Rennes.

Les données recueillies ont été anonymisées, ainsi le recueil du consentement des patients n'était pas nécessaire conformément aux lois en vigueur concernant les études observationnelles rétrospectives.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- endocardite infectieuse possible ou certaine sur valve prothétique
- absence de chirurgie valvulaire au cours de la prise en charge initiale

Les critères d'exclusion étaient :

- traitement initial incomplet
- présence de matériel intra-cardiaque (matériel de stimulation intra-cardiaque, Bentall, tube Ventricule Droit-Artère Pulmonaire, tube aortique, patch péricardique) : ceci afin d'éviter les facteurs confondants du fait de l'existence d'autre matériel étranger que la valve prothétique, exposant au risque de rechute non liée à l'endocardite
- décès avant la fin de la prise en charge initiale (correspondant au début du suivi)
- endocardites brucelliennes, fongiques ou liées à *Coxiella burnetii* (antibiothérapie prolongée recommandée) (37).

C. Types de données recueillies

Les données cliniques recueillies étaient les suivantes : l'âge, le sexe, les antécédents avec calcul du score de Charlson, la classification diagnostique selon les critères de Duke modifiés (66), le type de prothèse implantée, l'usage de drogues intra-veineuses. Le caractère nosocomial ou non de l'infection a été également recueilli en prenant pour définition toute endocardite survenue dans les 6 mois qui ont suivi l'implantation de la prothèse. Cette définition a été retenue car une métaanalyse récente montrait que la grande majorité des infections sur site opératoire survenait dans les premiers mois qui suivaient l'implantation de la prothèse valvulaire (67).

L'information concernant l'existence d'une indication chirurgicale était relevée. Puisqu'aucun patient n'a été opéré (critère d'inclusion de l'étude), les patients étaient classés en deux groupes : « chirurgie non indiquée » et « patient récusé de la chirurgie ». Cette information était relevée dans le dossier médical ou dans le compte rendu de RCP endocardite. Si cette information n'était pas explicitée dans le dossier médical, le patient était classé dans le groupe « chirurgie non indiquée » par défaut.

Sur le plan paraclinique, les données microbiologiques ont été relevées : résultats des hémocultures et antibiogrammes. Les données échographiques ont également été relevées : nombre de valves atteintes, présence de végétation, fuite ou perforation, abcès, déhiscence prothétique. Les résultats des examens d'imagerie extracardiaques ont également été analysés et les localisations secondaires d'endocardite consignées. Ces examens pouvaient comprendre les examens d'imagerie cérébrale (TDM et IRM), les examens d'imagerie thoraco-abdominopelvienne (échographie, TDM), les examens à la recherche de localisations osseuses (IRM, scintigraphie osseuse) et enfin les TEP-TDM. Il n'y a pas eu de relecture systématique des examens d'imagerie.

Le suivi débutait au terme du traitement initial. Il était notifié la survenue ou non d'une rechute, d'une récurrence ou d'un décès, ainsi que la date de l'évènement. La rechute était définie par une infection au même germe (même espèce bactérienne et même antibiogramme) dans l'année qui suivait le traitement initial. La récurrence était définie par une nouvelle endocardite mais à un germe différent ou par une même espèce bactérienne mais ayant un antibiogramme différent. Si le suivi des patients était réalisé dans un établissement extérieur, les comptes-rendus de consultation étaient récupérés par fax. Les mairies des villes de naissance ont été systématiquement contactées afin de déterminer le statut du patient (vivant/décédé) et la date du décès le cas échéant.

La décision de débuter une antibiothérapie suppressive, le type de molécule, l'adhésion au traitement et la survenue éventuelle d'effets indésirables étaient également recueillis.

D. Modalités du recueil de données

L'ensemble des données cliniques, microbiologiques ont été recueillies de façon prospective aux CHU de Bordeaux et de Nantes, excepté les données concernant l'antibiothérapie suppressive. Ces mêmes données ont été recueillies rétrospectivement par consultation des dossiers médicaux au CHU de Rennes.

Les données échographiques, d'imageries et de suivi ont toutes été relevées rétrospectivement par la consultation systématique des comptes-rendus d'examens ou de consultation dans les trois centres. Lorsque les données étaient manquantes, elles ont été communiquées par fax par le médecin traitant, le cardiologue du patient ou l'établissement dans lequel celui-ci avait été hospitalisé.

Les patients étaient suivis à un mois, trois mois, six mois et douze mois de l'issue de leur traitement selon les recommandations en vigueur (37). Les logiciels-patients utilisés étaient DxCare aux CHU de Bordeaux et de Rennes, et Millenium au CHU de Nantes.

E. Critères de jugement

Afin d'analyser l'impact de l'antibiothérapie suppressive, le critère de jugement principal était un critère de jugement composite associant les événements « décès » et « rechute ».

F. Analyses statistiques

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée afin d'estimer la probabilité cumulée de survie entre les patients sous antibiothérapie suppressive et les patients sans antibiothérapie suppressive. Afin de comparer les deux groupes, un test de log-rank a été utilisé.

Afin de dégager les facteurs associés à la mortalité et aux rechutes, des analyses bivariées ont été réalisées selon la nature des variables et selon la taille des effectifs comparés. L'association entre une variable quantitative et une variable binaire a été calculée à l'aide du test de Student. L'association entre variables binaires a été analysée par les tests du Chi² ou de Fisher en cas de faible effectif. Ces tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel R. Le seuil de significativité retenu était de 5%.

Points clés :

- Etude de cohorte rétrospective menée entre Juillet 2013 et Décembre 2017 aux CHU de Bordeaux, Nantes et Rennes
- Inclusion de l'ensemble des endocardites bactériennes sur valve prothétique sans autre matériel intra-cardiaque, ayant complété leur traitement initial mais n'ayant pas été opérés.
- Recueil systématique des données cliniques, d'échographie, d'imageries extracardiaques, microbiologiques, et d'antibiothérapie suppressive.
- Critère de jugement principal composite associant la survenue d'une rechute (définie par une réinfection au même germe avec phénotype identique que lors de l'infection initiale survenant dans les 12 mois suivant la fin du traitement initial) et d'un décès.

III. Résultats

A. Population

1. Diagramme de flux

Au total, 1316 endocardites infectieuses ont été screenées entre Juillet 2013 et Décembre 2017 : 511 au CHU de Bordeaux, 366 au CHU de Nantes et 439 au CHU de Rennes. Sur les 1316 endocardites infectieuses, 455 étaient sur valves prothétiques et étaient donc éligibles. Parmi ces endocardites sur valves prothétiques, 326 endocardites ont été exclues : 219 patients avaient été opérés ou étaient décédés lors de leur prise en charge initiale, 100 patients étaient porteurs de dispositifs intra-cardiaque, 7 patients ont été exclus car l'infection était d'origine fongique (n=4), ou liée à *Coxiella burnetii* (n=3).

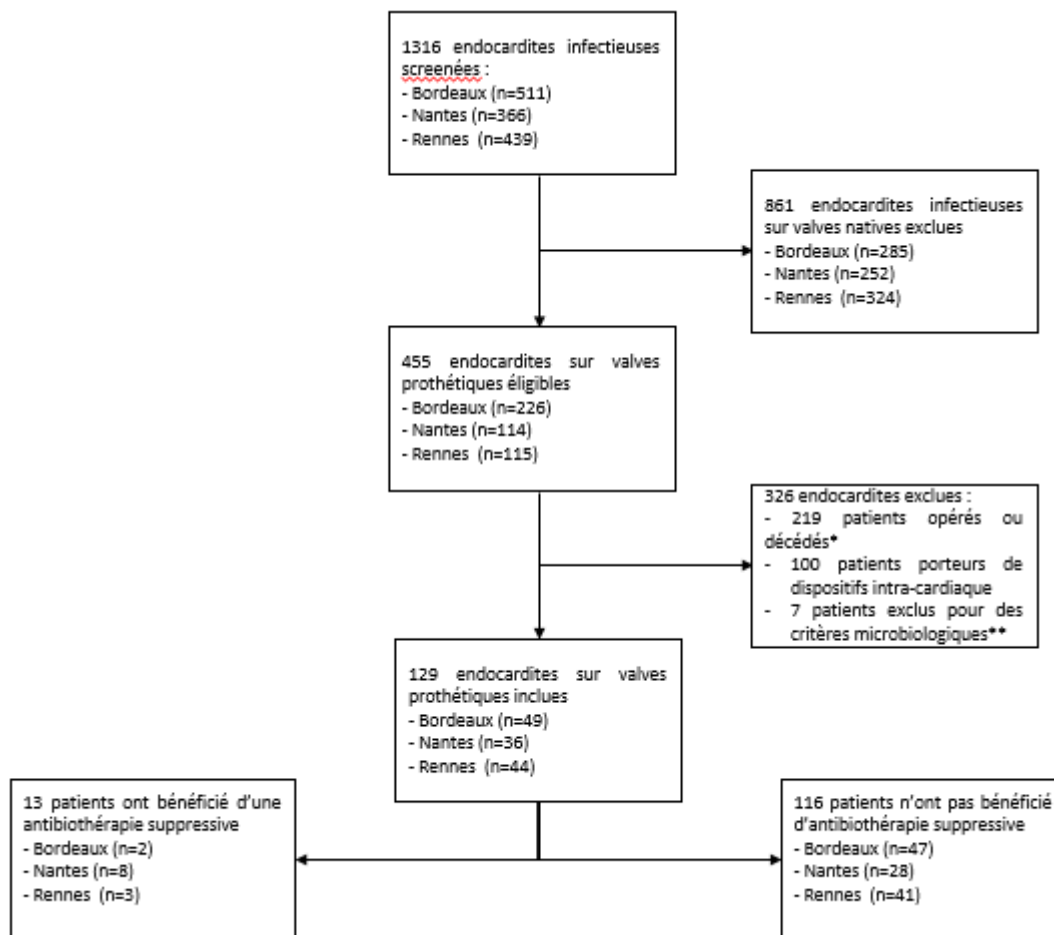


Figure 12 : diagramme de flux

*Les patients étaient décédés au cours de leur prise en charge initiale hospitalière

**Les critères microbiologiques d'exclusion étaient les suivants : infection à *Coxiella burnetii*, brucellose ou infection fongique.

Au total 129 patients ont été inclus dans cette étude : 49 patients au CHU de Bordeaux (38%), 36 patients au CHU de Nantes (27,9 %), et 44 patients au CHU de Rennes (34,1 %). Parmi ces 129 patients, 13 ont bénéficié d'une antibiothérapie suppressive (10,1 %) et 116 n'ont pas bénéficié d'antibiothérapie suppressive (89,9 %).

L'ensemble de la cohorte a été suivie pendant les 12 mois, il n'y a pas eu de perdus de vue. Onze patients ont été suivis dans un autre établissement (8,5%).

2. Caractéristiques cliniques de la population

Tableau 2 : caractéristiques cliniques des patients

	Intégralité de la cohorte (n=129)	Pas de traitement suppressif	Traitement suppressif (n=13)	p*
Centres				
Bordeaux	49 (38%)	47 (40,5%)	2 (15,4%)	0,13
Nantes	36 (27,9%)	28 (24,1%)	8 (61,5%)	0,00
Rennes	44 (34,1%)	41 (35,3%)	3 (23,1%)	0,54
Données cliniques				
Hommes	102 (79,1%)	91 (78,4%)	11 (84,6%)	1,00
Age médian (années) et II	77 [69-84]	77 [69-83]	75 [66-84]	0,67
UDI	3 (2,3%)	3 (2,6%)	0 (0%)	1,00
Antécédent d'EI	21 (16,3%)	19 (16,4%)	2 (15,4%)	1,00
EI nosocomiale	22 (17,1%)	20 (17,2%)	2 (15,4%)	1,00
Charlson				
0-2	11 (8,5%)	10 (8,6%)	1 (7,7%)	1,00
3-5	44 (34,1%)	40 (34,5%)	4 (30,8%)	1,00
≥6	74 (57,4%)	66 (56,9%)	8 (61,5%)	0,75
Médiane	6 [4-8]	6 [4-8]	6 [5-9]	0,18
Motif du traitement médical				
Comorbidités	55 (42,6%)	47 (40,5%)	8 (61,5%)	0,15
Choix du patient	1 (0,8%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1,00
Pas d'indication retenue	73 (56,6%)	68 (58,6%)	5 (38,5%)	0,16
Duke				
Certain	109 (84,5%)	98 (84,5%)	11 (84,6%)	1,00
Type de prothèse				
Mécanique	26 (20,2%)	24 (20,7%)	2 (15,4%)	1,00
Bioprothèse (TAVI exclus)	84 (65,1%)	76 (65,5%)	8 (61,5%)	0,78
TAVI	19 (14,7%)	16 (13,8%)	3 (23,1%)	0,41

Données présentées avec la moyenne et l'écart type ou le nombre et le pourcentage de patients.

*Comparaison univariée entre les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie suppressive et ceux n'ayant pas bénéficié d'antibiothérapie suppressive

Abréviations : II : Intervalle Interquartile ; UDI : Usager de Drogues Injectables ; EI : Endocardite Infectieuse ; TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

Les caractéristiques cliniques de la population sont illustrées dans le tableau 1. Il n'y avait pas de différence entre les patients qui ont reçu une antibiothérapie suppressive et ceux qui n'en ont pas reçu. Parmi les 129 patients inclus, 102 patients étaient des hommes (79,1%). L'âge médian était de 77 ans (Intervalle Interquartile en années : [69-84]). Seulement 3 patients étaient toxicomanes IV (2,3%), 21 patients avaient déjà un antécédent d'endocardite infectieuse (16,3%), 22 endocardites infectieuses ont été considérées comme nosocomiales (17,1%).

Le score de Charlson (*cf. annexe 1 tableau 2*) médian était de 6 (II : [4-8]). Onze patients avaient un score compris entre 0 et 2 (8,5%), 44 patients avaient un score entre 3 et 5 (34,1%), contre 74 patients avec un score supérieur ou égal à 6 (57,4%).

Quatre-vingt-quatre patients étaient porteurs d'une bioprothèse (TAVI exclus) (65,1%), 26 patients étaient porteurs d'une prothèse mécanique (20,2%), 19 patients avaient bénéficié de l'implantation d'un TAVI (14,7%).

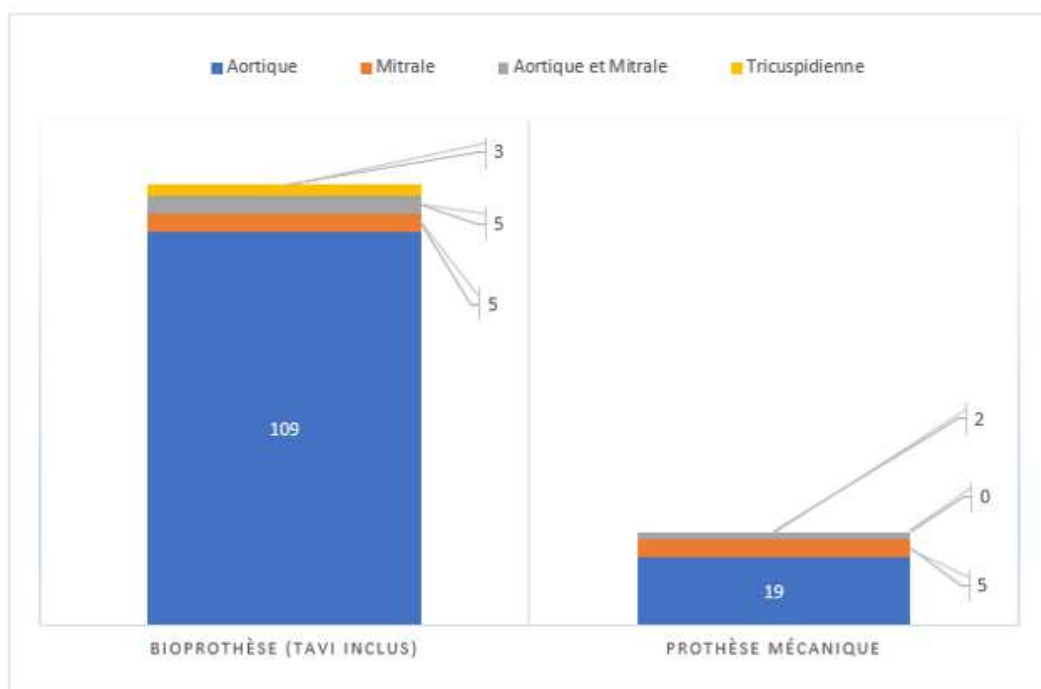


Figure 13 : répartition des patients selon la localisation de leur prothèse valvulaire

Au total, 109 patients avaient une endocardite certaine selon les critères modifiés de Duke (84,5%) (*cf. annexe 2, tableau 3*).

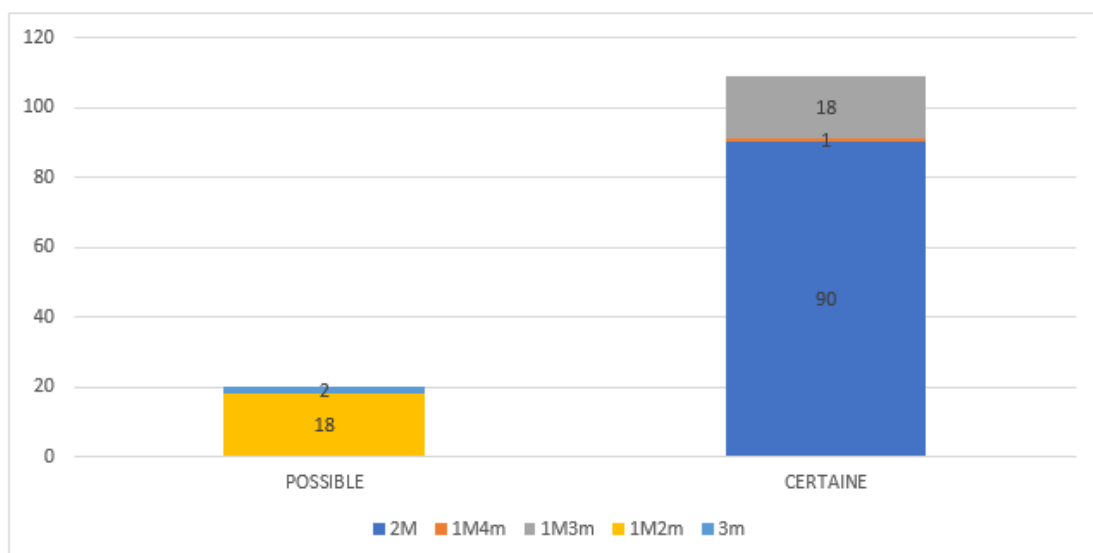


Figure 14 : répartition des patients selon les critères de Duke
 Abréviations : M : Majeur ; m : mineur

3. Caractéristiques paracliniques de la population

Les caractéristiques paracliniques de la population sont résumées dans le tableau 4. Les évènements emboliques concernaient 66 patients de la cohorte (51,2%). Les embolies les plus fréquentes étaient cérébrales (présentes chez 33 patients soit 25,6%), suivies par les localisations

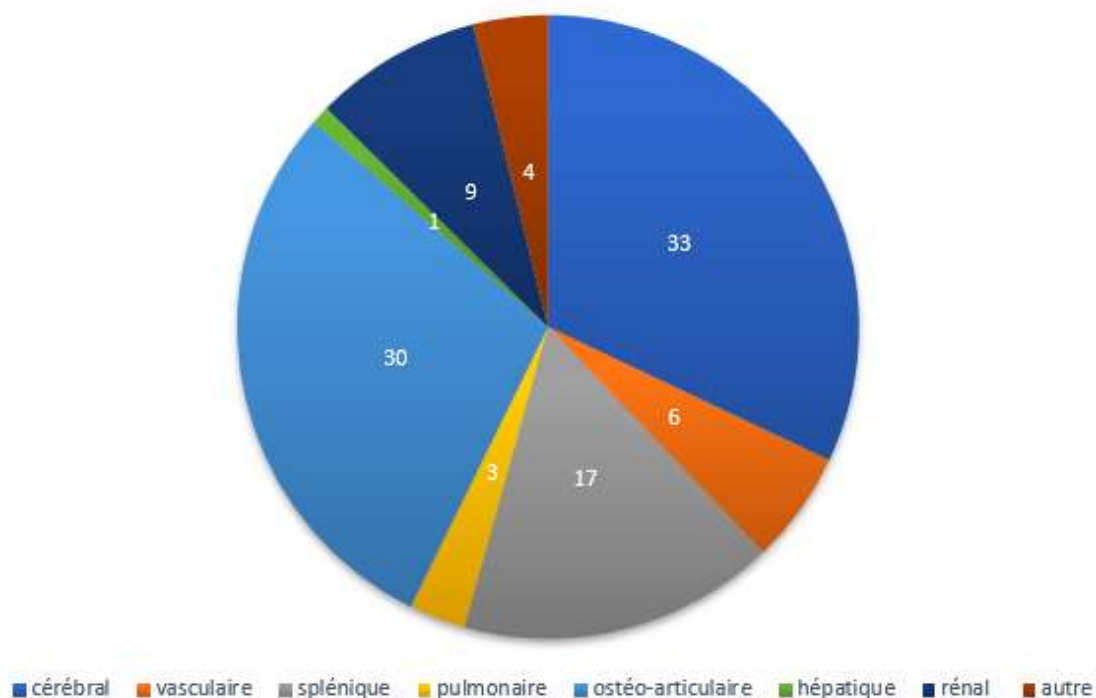


Figure 15 : répartition des embolies et localisations secondaires

Toutes les localisations secondaires et embolies retrouvés chez les patients de la cohorte ont été représentés sur cette figure. Certains patients n'avaient pas d'embolies ou localisations secondaires diagnostiqués, d'autres avaient plusieurs embolies ou localisations secondaires mis en évidence au cours de l'hospitalisation initiale.

ostéoarticulaires (présentes chez 30 patients soit 23,3%) puis les embolies spléniques et rénaux (respectivement 17 patients et 9 patients soit 13,2% et 7,0%).

Tableau 4 : caractéristiques paracliniques des patients ayant bénéficié ou non d'une antibiothérapie suppressive

	Intégralité de la cohorte (n=129)	Pas de traitement suppressif (n=116)	Traitement suppressif (n=13)	p*
Evènement embolique	66 (51,2%)	59 (50,9%)	7 (53,8%)	0,84
Atteinte valvulaire				
Mitrale	29 (22,5%)	24 (20,7%)	5 (38,5%)	0,15
Aortique	116 (89,9%)	103 (88,8%)	13 (100%)	0,36
EI droite ¹	4 (3,1%)	3 (2,6%)	1 (7,7%)	0,35
Plurivalvulaire ²	19 (14,7%)	15 (12,9%)	4 (30,8%)	0,10
Lésions à l'échographie				
Végétation	75 (58,1%)	70 (60,3%)	5 (38,5%)	0,13
Abscess	29 (22,5%)	25 (21,6%)	4 (30,8%)	0,49
Fuite/perforation	56 (43,4%)	51 (44%)	5 (38,5%)	0,70
Déhiscence prothétique	33 (25,6%)	30 (25,9%)	3 (23,1%)	1,00
Données microbiologiques				
Staphylocoques	30 (23,3%)	24 (20,7%)	6 (46,2%)	0,08
SASM	16 (12,4%)	13 (11,2%)	3 (23,1%)	0,20
SARM	3 (2,3%)	2 (1,8%)	1 (7,7%)	0,27
SCN	11 (8,5%)	9 (7,8%)	2 (15,4%)	0,31
Streptocoques	56 (43,4%)	54 (46,6%)	2 (15,4%)	0,04
Oraux	24 (18,6%)	24 (20,7%)	0 (0%)	0,13
Groupe D	20 (15,5%)	19 (16,4%)	1 (7,7%)	0,69
Autres	12 (9,3%)	11 (9,5%)	1 (7,7%)	1,00
Entérocoques	23 (17,8%)	20 (17,2%)	3 (23,1%)	0,70
Faecalis	22 (17,1%)	19 (16,4%)	3 (23,1%)	0,46
Faecium	1 (0,8%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1,00
BGN	6 (4,7%)	4 (3,4%)	2 (15,4%)	0,11
Autres	4 (3,1%)	4 (3,4%)	0 (0%)	1,00
Microbiologie négative	10 (7,8%)	10 (8,6%)	0 (0%)	0,60
Données de suivi				
Nombre de rechutes	7 (5,4%)	5 (4,3%)	2 (15,4%)	0,15
Nombre de récidives	7 (5,4%)	6 (5,2%)	1 (7,7%)	0,53
Nombre de décès	31 (24%)	27 (23,3%)	4 (30,8%)	0,51

Données présentées avec le nombre et le pourcentage de patients ou la médiane et les intervalles interquartiles

*Comparaison univariée entre les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie suppressive et ceux n'ayant pas bénéficié d'antibiothérapie suppressive

¹Localisations droites uniquement

²Au moins deux localisations

Abréviations : SASM : Staphylococcus Aureus Sensible à la Mécilline ; SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Mécilline ; SCN : Staphylocoque à Coagulase Négative ; BGN : Bacille Gram Négatif

Concernant les données échographiques, la valve aortique était la plus souvent atteinte (89,9%), suivait la valve mitrale (13,2%), les endocardites du cœur droit concernaient 4 patients (3,1%). Chez 19 patients, l'atteinte était pluri valvulaire (14,7%). La lésion élémentaire la plus fréquemment mise en évidence à l'échographie transthoracique ou transoesophagienne était la végétation chez 75 patients (58,1%). Les fuites ou perforations valvulaires étaient visualisées chez 56 patients (43,4%), 29 patients présentaient un abcès (22,5%) et enfin, 33 patients présentaient des signes de désinsertion prothétique (25,6%).

Concernant les données microbiologiques : 30 patients ont présenté une endocardite à staphylocoque (23,3%) dont 16 patients à SAMS (12,4%), 56 patients ont été infectés par un streptocoque (43,4%), 20 patients par un entérocoque (15,5%), 6 patients par un BGN (4,7%). Une corynébactérie, une bactérie du groupe HACEK et une Bartonella ont été mis en évidence chez les 3 derniers patients (2,3%). Les hémocultures étaient négatives chez 10 patients (7,8%).

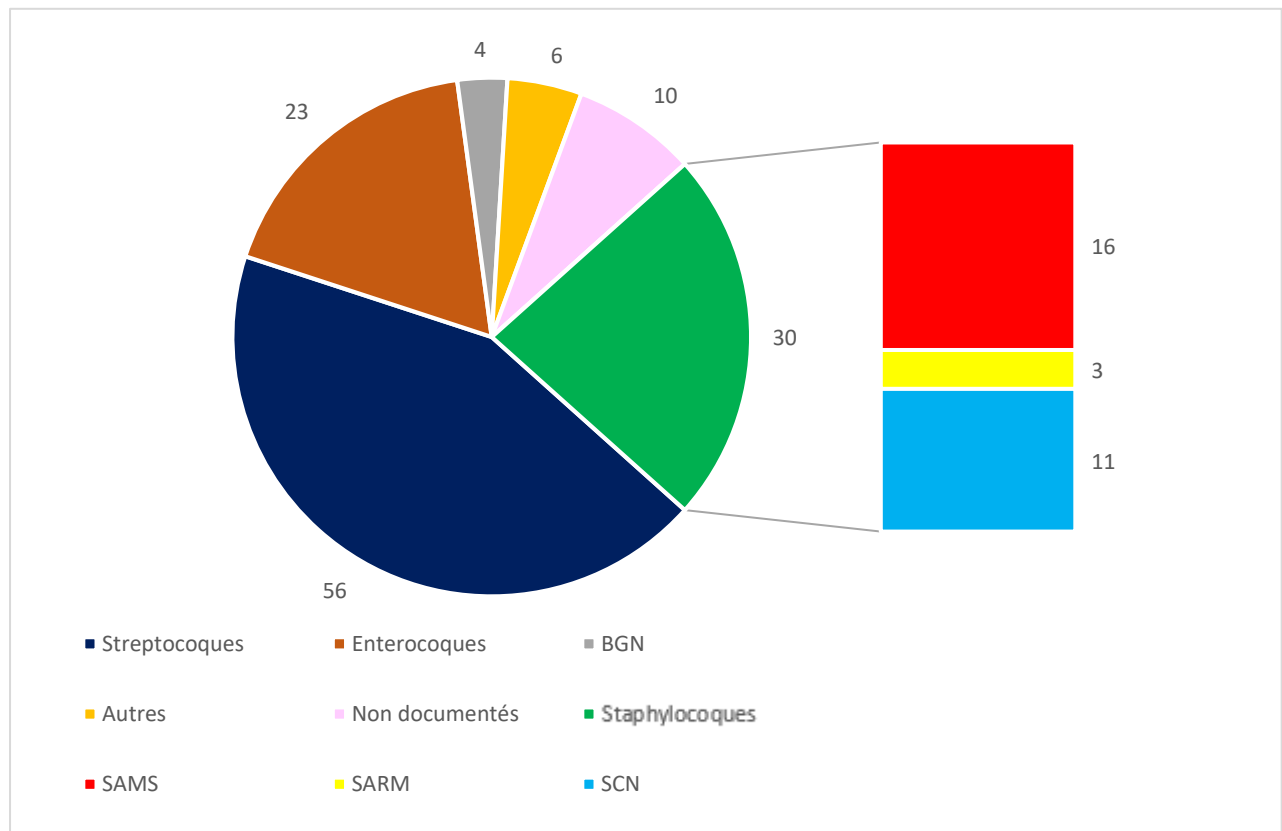


Figure 16: répartition des données microbiologiques de la cohorte

Abréviations : SAMS : *Staphylococcus Aureus* Sensible à la Méricilline ; SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline ; SCN : *Staphylocoque* à Coagulase Négative ; BGN : *Bacille Gram Négatif*

4. Données de suivi de la population

Au total on dénombre 31 décès entre la fin de l'antibiothérapie suppressive et la fin du suivi à 1 an ce qui représente 24% de la cohorte. Sept patients ont présenté une rechute au cours du suivi (5,4%) dont 3 sont décédés. Sept patients (24,0%) ont présenté une récurrence, dont l'un est décédé.

B. Impact de l'antibiothérapie suppressive

1. Comparaison des données cliniques

Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées dans le tableau 5 de l'annexe 3. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras en termes d'âge, de sexe, ou de terrain (*cf. tableau 1*). Cependant, la prescription d'antibiothérapie suppressive était variable d'un centre à l'autre. Celle-ci était significativement plus prescrite au CHU de Nantes que dans les autres centres (61,5%, contre 23,1% et 15,4% respectivement pour les CHU de Rennes et de Bordeaux), alors même que les patients nantais étaient minoritaires dans la cohorte ($p=0,008$).

Concernant les motifs d'abstention chirurgicale, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. De même, le profil des prothèses implantées chez les patients des deux bras était similaire.

2. Comparaison des données paracliniques

Les caractéristiques paracliniques des patients sont résumées dans le tableau 6 de l'annexe 3. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras en termes d'évènement embolique.

Concernant les données microbiologiques, le nombre d'endocardites à staphylocoques était plus élevé chez les patients du bras « antibiothérapie suppressive » sans significativité statistique, alors que les endocardites à streptocoques étaient significativement moins nombreuses dans ce même bras ($p=0,04$). En proportion, le nombre de BGN était également plus élevé : 15,4% dans le bras « antibiothérapie suppressive » vs 3,4% dans le bras « pas d'antibiothérapie suppressive » (NS).

Les données échographiques étaient comparables dans les deux groupes.

3. Choix de l'antibiothérapie suppressive

Les deux antibiotiques les plus prescrits étaient le sulfaméthoxazole-triméthoprim (4 cas au total : 2 endocardites à staphylocoque et 2 endocardites à BGN) et l'amoxicilline (3 endocardites à

entérocoque et 1 endocardite à streptocoque). Suivaient la clindamycine (3 endocardites à staphylocoque) et la doxycycline (1 endocardite à staphylocoque et 1 endocardite à streptocoque).

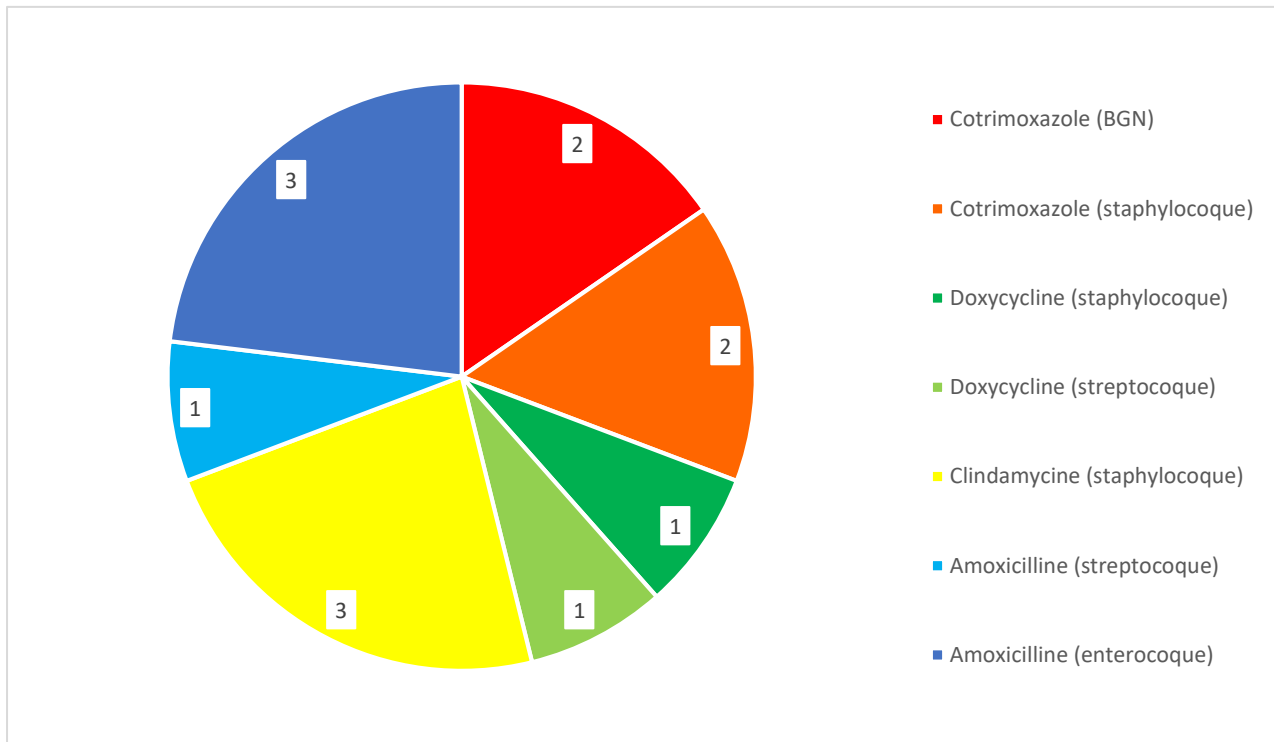
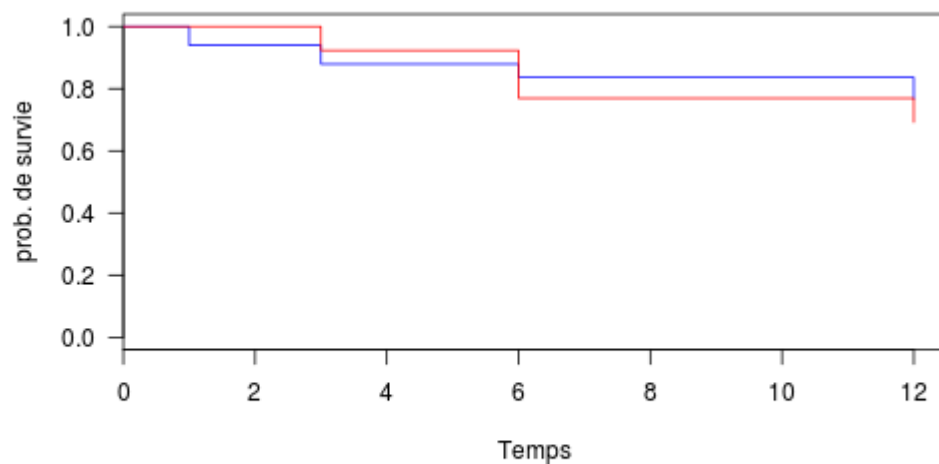


Figure 6 : répartition des patients sous antibiothérapie suppressive

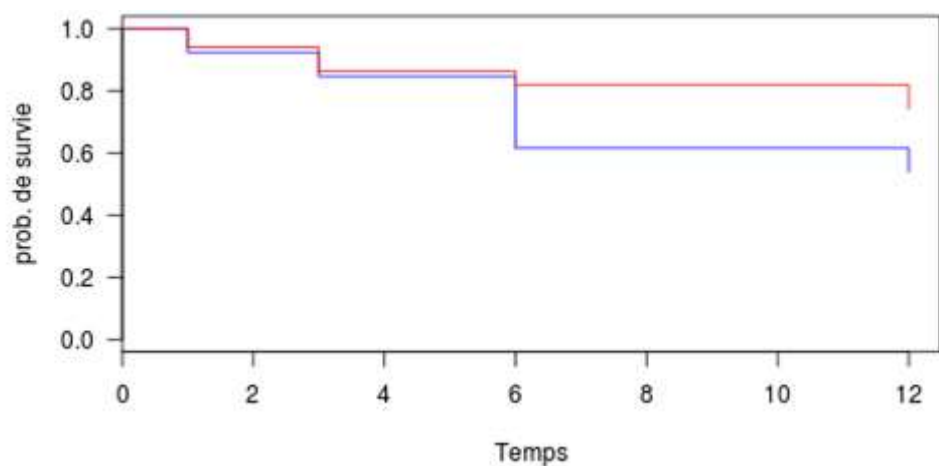
4. Comparaison des données de suivi

Il n'existait pas de différence significative en termes de mortalité ou d'évènement « mortalité et/ou rechute » entre les groupes « antibiothérapie suppressive » et « pas d'antibiothérapie suppressive » (cf. figures 7 et 8). Respectivement, 4 patients sont décédés (30,8%) versus 27 patients (23,3%) dans le second groupe (NS). De même 2 patients ont présenté une rechute au cours du suivi dans le premier groupe (15,4%) vs 5 patients (4,3%) dans le deuxième groupe (NS).



	0	1	3	6	12
Suppressif	13	13	12	10	9
Pas de suppressif	116	109	102	97	89

Figure 7 : comparaison des probabilités de survie entre les sous-groupes "patients sous antibiothérapie suppressive" et "patients sans antibiothérapie suppressive"



	0	1	3	6	12
Suppressif	13	12	11	8	7
Pas de suppressif	116	109	100	95	84

Figure 8 : comparaison des probabilités de survenue d'un décès ou d'une rechute entre les sous-groupes "patients sous antibiothérapie suppressive" et "patients sans antibiothérapie suppressive"

C. Facteurs de risque de mortalité à 1 an

Les caractéristiques des patients décédés et des patients vivants au terme du suivi sont résumées dans le tableau 7.

Malgré une valeur médiane du score de Charlson à 7 chez les patients décédés (II : 5 ; 8) versus 6 (II : 4 ; 8) chez les patients vivants à 1 an de suivi, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Les autres données cliniques étaient similaires entre les deux groupes, la mortalité ne dépendait pas notamment du type de prothèse implantée.

La présence d'abcès était significativement plus fréquente chez les patients décédés : respectivement 16,3% et 41,9% dans les groupes « patients en vie au terme du suivi » et « patients décédés au terme du suivi » (OR = 3,65 ; IC95% (1,36-9,85) p=0,003).

Les patients ayant une localisation secondaire ou un embole hépatique, rénal ou ophtalmique étaient significativement plus nombreux dans le groupe « patients décédés au terme du suivi » (62,5% versus 26%, OR=3,08 ; IC95% (1,05-8,87) ; p=0,02).

Concernant les données microbiologiques, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes, en particulier concernant les infections à Staphylocoques.

Tableau 7 : caractéristiques des patients décédés au cours du suivi et des patients vivants à 1 an de suivi

	Intégralité de la cohorte (n=129)	Patients décédés (n=31)	Patients vivants à 1 an de suivi (n=98)	p*
Données cliniques				
Age médian (années)	77 [69-84]	78 [72,5-81,5]	77 [68,3-84]	0,40
Hommes	102 (79,1%)	23 (74,2%)	79 (80,6%)	0,44
Charlson médian	6 [4-8]	7 [5-8]	6 [4-8]	0,10
UDI	3 (2,3%)	0	1 (1,0%)	1,00
Antécédent d'EI	21 (16,3%)	3 (9,7%)	13 (13,3%)	0,76
EI nosocomiale	22 (17,1%)	7 (22,6%)	15 (15,3%)	0,79
Critères de Duke				
El certaine	109 (84,5%)	27 (87,1%)	83 (84,7%)	1,00
Types de prothèses				
Mécanique	26 (20,2%)	7 (22,6%)	19 (19,4%)	0,70
Bioprothèse (TAVI exclus)	84 (65,1%)	20 (64,5%)	64 (65,3%)	0,94
TAVI	19 (14,7%)	4 (12,9%)	15 (15,3%)	1,00
Valve atteinte				
Mitrale	29 (22,5%)	9 (29,0%)	20 (20,4%)	0,32
Aortique	116 (89,9%)	27 (87,1%)	87 (88,8%)	0,76
El droitel	4 (3,1%)	1 (3,2%)	2 (2,0%)	0,56
Plurivalvulaire	19 (14,7%)	7 (22,6%)	12 (12,2%)	0,16
Lésion décrite à l'échographie				
Végétation	75 (58,1%)	16 (51,6%)	59 (60,2%)	0,40
Abcès	29 (22,5%)	13 (41,9%)	16 (16,3%)	0,002
Fuite ou perforation	56 (43,4%)	15 (48,4%)	41 (41,8%)	0,52
Déhiscence prothétique	33 (25,6%)	10 (32,3%)	23 (23,5%)	0,33
Présence d'embolies ou	66 (51,1%)	16 (51,6%)	50 (51,0%)	0,95
localisations secondaires				
Cérébrale	33 (25,6%)	8 (25,8%)	25 (25,5%)	0,97
Splénique	17 (13,2%)	6 (19,4%)	11 (11,2%)	0,74
Ostéoarticulaire	30 (23,3%)	7 (22,6%)	23 (23,5%)	0,92
Autres	23 (17,8%)	10 (32,3%)	13 (13,3%)	0,02
Données microbiologiques				
Staphylocoques	30 (23,3%)	9 (29%)	21 (21,4%)	0,38
Streptocoques	56 (43,4%)	13 (41,9%)	43 (43,9%)	0,85
Entérocoques	23 (17,8%)	6 (19,4%)	17 (17,3%)	0,80
BGN	6 (4,7%)	1 (3,2%)	5 (5,1%)	1,00
Autres	4 (3,1%)	1 (3,2%)	3 (3,1%)	1,00
Pas de documentation	10 (7,8%)	1 (3,2%)	9 (9,2%)	0,45
Patients récusés				
Données de suivi				
Nombre de rechutes	7 (5,4%)	3 (9,7%)	4 (4,1%)	0,38
Nombre de récives	7 (5,4%)	1 (3,2%)	6 (6,1%)	1,00
Traitement suppressif	13 (10,9%)	4 (12,9%)	9 (9,2%)	0,51

Données présentées avec le nombre et le pourcentage de patients ou la médiane et les intervalles interquartiles.

*Comparaison univariée entre les patients décédés au cours du suivi, et les patients vivants à 1 an de suivi

^LLocalisations droites uniquement

^TAu moins deux localisations

Abréviations : UDI : Usager de Drogues Injectables ; EI : Endocardite Infectieuse ; TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

D. Facteurs de risque de rechute

Sept patients sur 129 ont rechuté au cours du suivi. Trois de ces 7 patients sont décédés. Les caractéristiques des patients ayant rechuté sont illustrées en annexe 4 dans les tableaux 8 et 9. Les caractéristiques des patients ayant rechuté et n'ayant pas rechuté sont comparées dans le tableau 10 ci-dessous.

Les données cliniques et paracliniques étaient comparables entre les patients ayant ou non rechuté. Le type de prothèse n'était pas non plus un facteur de risque de rechute.

Bien qu'il y ait plus d'endocardite sur valve mitrale dans le groupe des patients ayant rechuté (respectivement 42,9% versus 21,3%), il n'y avait pas de différence statistiquement significative.

Concernant les données microbiologiques, on dénombrait au total 4 patients ayant une endocardite à entérocoque parmi les 7 patients ayant rechuté, 1 patient avait un SARM, 1 patient avait un streptocoque, et le dernier patient avait une infection à BGN. Les endocardites à entérocoque apparaissent donc comme un facteur de risque de rechute dans cette cohorte (OR=7,1 ; IC95% (1,1-52,1) ; p=0,02).

Tableau 10 : caractéristiques des patients ayant rechuté ou non à 1 an de suivi

	Intégralité de la cohorte (n=129)	Rechute (n=7)	Pas de rechute (n=122)	p*
Données cliniques				
Age médian (années)	77 [69-84]	81 [77,5-84,5]	77 [69-83]	0,27
Hommes	102 (79,1%)	7 (100%)	95 (77,9%)	0,34
Charlson médian	6 [4-8]	7 [5-8]	6 [4-8]	0,68
UDI	3 (2,3%)	0 (0%)	3 (2,5%)	1,00
Antécédent d'EI	21 (16,3%)	2 (28,6%)	19 (15,6%)	0,32
EI nosocomiale	22 (17,1%)	1 (14,3%)	21 (17,2%)	1,00
Critères de Duke				
EI certaine	109 (84,5%)	6 (85,7%)	103 (84,4%)	1,00
Types de prothèses				
Mécanique	26 (20,2%)	2 (28,6%)	24 (19,7%)	0,63
Bioprothèse (TAVI exclus)	84 (65,1%)	3 (42,9%)	81 (66,4%)	0,24
TAVI	19 (14,7%)	2 (28,6%)	17 (13,9%)	0,27
Valve atteinte				
Mitrale	29 (22,5%)	3 (42,9%)	26 (21,3%)	0,19
Aortique	116 (89,9%)	5 (71,4%)	111 (91,0%)	0,15
EI droitel	4 (3,1%)	0 (0%)	4 (3,3%)	1,00
Plurivalvulaire-	19 (14,7%)	1 (14,3%)	18 (14,8%)	1,00
Lésion décrite à l'échographie				
Végétation	75 (58,1%)	3 (42,9%)	72 (59,0%)	0,45
Absès	29 (22,5%)	0 (0%)	29 (23,8%)	0,35
Fuite ou perforation	56 (43,4%)	4 (57,1%)	52 (42,6%)	0,47
Déhiscence prothétique	33 (25,6%)	3 (42,9%)	30 (24,6%)	0,37
Présence d'embolies ou localisations secondaires	66 (51,1%)	4 (57,1%)	62 (50,8%)	0,71
Cérébrale	33 (25,6%)	1 (14,3%)	32 (26,2%)	0,68
Splénique	17 (13,2%)	1 (14,3%)	16 (13,1%)	0,93
Ostéoarticulaire	30 (23,3%)	2 (28,6%)	28 (23,0%)	0,66
Autres	23 (17,8%)	2 (28,6%)	21 (17,2%)	0,61
Données microbiologiques				
Staphylocoques	30 (23,3%)	1 (14,3%)	29 (23,8%)	1,00
Streptocoques	56 (43,4%)	1 (14,3%)	55 (45,1%)	0,14
Entérocoques	23 (17,8%)	4 (57,1%)	19 (15,6%)	0,02
BGN	6 (4,7%)	1 (14,3%)	5 (4,1%)	0,29
Autres	4 (3,1%)	0 (0%)	4 (3,3%)	1,00
Pas de documentation	10 (7,8%)	0 (0%)	10 (8,2%)	1,00
Patients récusés de la chirurgie	56 (43,4%)	4 (57,1%)	52 (42,6%)	0,47
Données de suivi				
Nombre de décès	31 (24,0%)	3 (42,9%)	28 (23,0%)	0,36
Traitement suppressif	13 (10,9%)	2 (28,6%)	11 (9,0%)	0,15

Données présentées avec le nombre et le pourcentage de patients ou la médiane et les intervalles interquartiles

**Comparaison univariée entre les patients ayant ou non rechuté à 1 an de suivi*

^LLocalisations droites uniquement

[†]Au moins deux localisations

Abréviations : UDI : Usager de Drogues Injectables ; EI : Endocardite Infectieuse ; TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

E. Description du sous-groupe « patients récusés »

Concernant les données cliniques, les patients ayant une indication chirurgicale mais récusés de la chirurgie étaient âgés de 78 ans (II : 73 ; 84), contre 76 ans (II : 67 ; 83) dans le groupe « patients n'ayant pas d'indication chirurgicale ». Le score de Charlson médian était de 6 (II : 4 ; 8). Dans notre cohorte, il y avait également plus de patients ayant un antécédent d'endocardite infectieuse dans le groupe « patient ayant une indication chirurgicale ». Selon les critères de Duke, il y avait significativement plus d'endocardites certaines chez les patients ayant une indication chirurgicale ($p=0,006$).

Les caractéristiques du sous-groupe « patients ayant une indication chirurgicale » sont résumées dans le tableau 11.

On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes en fonction du type de prothèse implantée ou en fonction du type de valve atteinte. Le nombre de patients ayant un abcès et/ou une déhiscence para-prothétique était logiquement plus important dans le groupe « patients ayant une indication chirurgicale ».

Concernant les données de suivi, on retrouve en revanche une différence significative en termes de mortalité avec des taux respectivement de 33,9% versus 16,4% de décès dans les groupes « patients ayant une indication chirurgicale » et « patients n'ayant pas d'indication chirurgicale » ($OR = 2,59$; $IC95\% (1,06-6,58)$; $p=0,02$). Comme l'illustrent les figures 9 et 10, la probabilité de survenue de l'évènement « décès » ou « décès +/- rechute » est donc plus importante chez les patients ayant une indication chirurgicale mais n'ayant pas pu bénéficier de la chirurgie (test du log rank ; $p=0,02$).

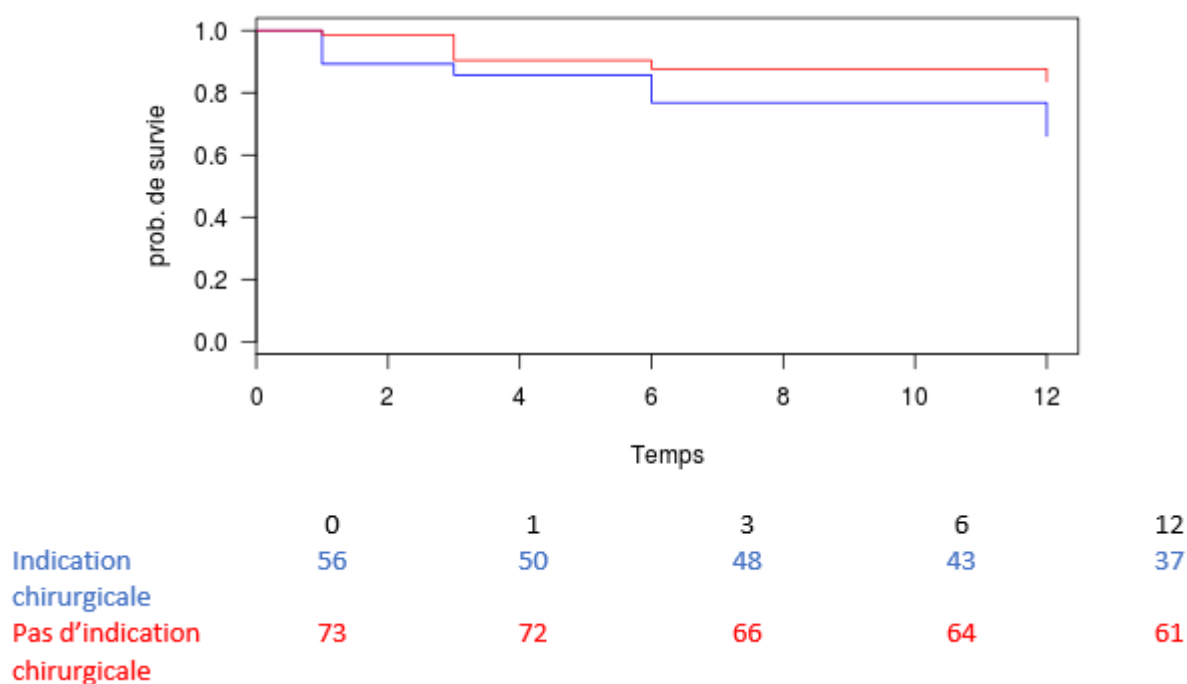


Figure 9 : comparaison des probabilités de survie entre les sous-groupes "patients ayant une indication chirurgicale" et "patients n'ayant pas d'indication chirurgicale"

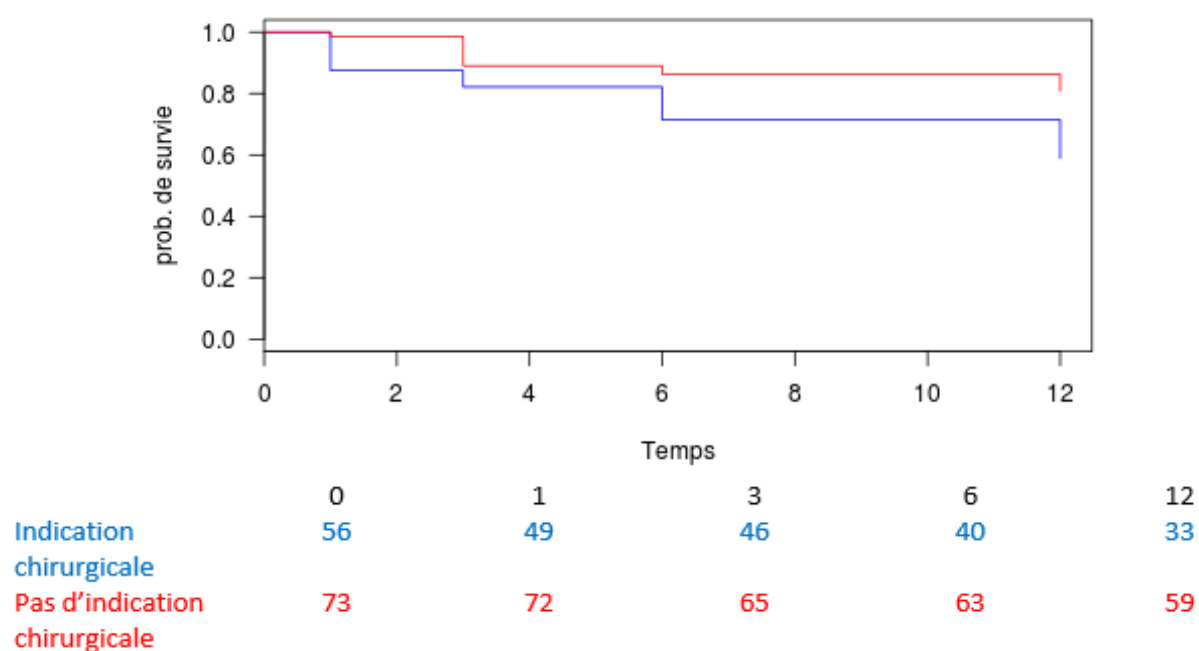


Figure 10 : comparaison des probabilités de survenue d'un décès ou d'une rechute entre les sous-groupes "patients ayant une indication chirurgicale" et "patients n'ayant pas d'indication chirurgicale"

Tableau 11 : caractéristiques des patients n'ayant pas d'indication chirurgicale et des patients récusés

	Intégralité de la cohorte (n=129)	Patients récusés (n=56)	Pas d'indication chirurgicale (n=73)	p*
Données cliniques				
Age médian (années)	77 [69-84]	78 [73-84]	76 [67-83]	0,07
Hommes	102 (79,1%)	42 (75%)	61 (83,6%)	0,23
Charlson médian	6 [4-8]	6 [4,75-8]	6 [4-8]	0,64
UDI	3 (2,3%)	2 (3,6%)	1 (1,4%)	0,58
Antécédent d'EI	21 (16,3%)	13 (23,2%)	8 (11,0%)	0,06
El nosocomiale	22 (17,1%)	12 (21,4%)	10 (13,7%)	0,25
Critères de Duke				
El certaine	109 (84,5%)	53 (94,6%)	56 (76,7%)	0,006
Types de prothèses				
Mécanique	26 (20,2%)	15 (26,8%)	11 (15,1%)	0,10
Bioprothèse (TAVI exclus)	84 (65,1%)	34 (60,7%)	50 (68,5%)	0,36
TAVI	19 (14,7%)	7 (12,5%)	12 (16,4%)	0,53
Valve atteinte				
Mitrale	29 (22,5%)	13 (23,2%)	16 (21,9%)	0,86
Aortique	116 (89,9%)	48 (85,7%)	66 (90,4%)	0,41
El droitel	4 (3,1%)	3 (5,4%)	1 (1,4%)	0,32
Plurivalvulaire-	19 (14,7%)	8 (14,3%)	11 (15,1%)	0,90
Lésion décrite à l'échographie				
Végétation	75 (58,1%)	36 (64,3%)	39 (53,4%)	0,22
Abcès	29 (22,5%)	29 (51,8%)	0 (0%)	<0,001
Fuite ou perforation	56 (43,4%)	29 (51,8%)	27 (37,0%)	0,09
Déhiscence prothétique	33 (25,6%)	20 (35,7%)	13 (17,8%)	0,02
Présence d'embolies ou localisations secondaires				
Cérébrale	33 (25,6%)	13 (23,2%)	20 (27,4%)	0,59
Splénique	17 (13,2%)	7 (12,5%)	10 (13,7%)	0,26
Ostéoarticulaire	30 (23,3%)	14 (25%)	16 (21,9%)	0,68
Autres	23 (17,8%)	11 (19,6%)	12 (16,4%)	0,64
Données microbiologiques				
Staphylocoques	30 (23,3%)	15 (26,8%)	15 (20,5%)	0,41
Streptocoques	56 (43,4%)	26 (46,4%)	30 (41%)	0,54
Entérocoques	23 (17,8%)	9 (16,1%)	14 (19,2%)	0,65
BGN	6 (4,7%)	4 (7,1%)	2 (2,7%)	0,40
Autres	4 (3,1%)	2 (3,6%)	2 (2,7%)	1,00
Absence de documentation	10 (7,8%)	0 (0%)	10 (13,7%)	0,005
Données de suivi				
Nombre de rechutes	7 (5,4%)	4 (7,1%)	3 (4,1%)	0,47
Nombre de récives	7 (5,4%)	2 (3,6%)	5 (6,8%)	0,70
Nombre de décès	31 (24%)	19 (33,9%)	12 (16,4%)	0,02
Traitement suppressif	13 (10,9%)	8 (14,3%)	5 (6,8%)	0,16

Données présentées avec le nombre et le pourcentage de patients ou la médiane et les intervalles interquartiles

*Comparaison univariée entre les patients ayant ou non une indication chirurgicale initialement

^LLocalisations droites uniquement

[†]Au moins deux localisations

Abréviations : UDI : Usager de Drogues Injectables ; EI : Endocardite Infectieuse ; TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

F. Description du sous-groupe « infection à *Staphylococcus aureus* »

Dix-neuf patients ont présenté un épisode d'endocardite à *Staphylococcus aureus*. Ils étaient âgés de 77 ans (II : 69 ; 84), et avaient un score de Charlson à 6 (II : 4 ; 8). Ces données sont identiques à celles de la cohorte intégrale. Trois des 19 patients (15,8%) avaient des staphylocoques résistants à la méticilline.

Le tableau 12 résume les caractéristiques des patients infectés à *Staphylococcus aureus*.

Concernant les valves implantées, les profils des patients ayant présenté une endocardite à *Staphylococcus aureus* étaient similaires à ceux de la cohorte. Il y avait cependant 100% de localisation aortique et 2 endocardites du cœur droit sur 19 soit 10,5% (NS). Les lésions majoritairement retrouvées étaient les végétations et les perforations (8 sur 19 soit 42,1%). Les patients de ce sous-groupe avaient moins de lésions abcédées dans notre cohorte (15,8% versus 23,6%) que les patients ayant eu une endocardite à un autre germe (NS).

Concernant le suivi de ces patients, les infections à *Staphylococcus aureus* n'ont pas été identifiées comme facteur de risque de mortalité ou de rechute. Quatre patients (21,0%) sont décédés au cours du suivi, un patient a rechuté (5,3%), contre 27 patients (24,5%) décédés et 7 rechutes (6,4%) dans le reste de la cohorte (NS).

Tableau 12 : caractéristiques des patients ayant présenté une endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*

	Intégralité de la cohorte (n=129)	Infection à <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> (n=19)	Infection à autre germe (n=110)	P*
Données cliniques				
Age médian (années)	77 [69-84]	77 [69-84]	77 [69-84]	1,00
Hommes	102 (79,1%)	17 (89,5%)	85 (77,3%)	0,36
Charlson médian	6 [4-8]	6 [4-8]	6 [4-8]	1,00
UDI	3 (2,3%)	1 (5,3%)	2 (1,8%)	0,38
Antécédent d'EI	21 (16,3%)	1 (5,3%)	20 (18,2%)	0,31
EI nosocomiale	22 (17,1%)	5 (26,3%)	16 (14,5%)	0,20
Critères de Duke				
El certaine	109 (84,5%)	16 (84,2%)	93 (84,5%)	1,00
Types de prothèses				
Mécanique	26 (20,2%)	4 (21,1%)	22 (20%)	1,00
Bioprothèse (TAVI exclus)	84 (65,1%)	12 (63,2%)	72 (65,5%)	1,00
TAVI	19 (14,7%)	3 (15,8%)	16 (14,5%)	1,00
Valve atteinte				
Mitrale	29 (22,5%)	2 (10,5%)	27 (24,5%)	0,24
Aortique	116 (89,9%)	19 (100%)	97 (88,2%)	0,21
El droitel	4 (3,1%)	2 (10,5%)	2 (1,8%)	0,10
Plurivalvulaire [‡]	19 (14,7%)	1 (5,3%)	18 (16,4%)	0,30
Lésion décrite à				
l'échographie				
Végétation	75 (58,1%)	8 (42,1%)	67 (60,9%)	0,14
Abcès	29 (22,5%)	3 (15,8%)	26 (23,6%)	0,56
Fuite ou perforation	56 (43,4%)	8 (42,1%)	48 (43,6%)	1,00
Déhiscence prothétique	33 (25,6%)	3 (15,8%)	30 (27,3%)	0,40
Présence d'embolies ou	66 (51,1%)	9 (47,4%)	57 (51,8%)	0,81
localisations secondaires				
Cérébrale	33 (25,6%)	5 (26,3%)	28 (25,5%)	1,00
Splénique	17 (13,2%)	1 (5,3%)	16 (14,5%)	0,46
Ostéoarticulaire	30 (23,3%)	6 (31,6%)	24 (21,8%)	0,38
Autres	23 (17,8%)	4 (21,0%)	19 (17,3%)	0,75
Patients récusés de la	56 (43,4%)	9 (47,4%)	47 (42,7%)	0,80
chirurgie				
Données de suivi				
Nombre de décès	31 (24,0%)	4 (21,0%)	27 (24,5%)	1,00
Nombre de rechutes	7 (5,4%)	1 (5,3%)	6 (5,5%)	1,00
Nombre de récurrences	7 (5,4%)	0 (0%)	7 (6,4%)	0,59
Traitement suppressif	13 (10,9%)	4 (21,0%)	9 (8,2%)	0,10

Données présentées avec le nombre et le pourcentage de patients ou la médiane et les intervalles interquartiles

*Comparaison univariée entre les patients ayant ou non une infection à *Staphylococcus aureus*

[‡]Localisations droites uniquement

[†]Au moins deux localisations

Abréviations : UDI : Usager de Drogues Injectables ; EI : Endocardite Infectieuse ; TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

Les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients de la cohorte sont représentées en annexe 5 par sous-groupes.

Points clés :

- Au total : 1316 patients screenées, 129 patients inclus dans l'étude.
- Sur le plan microbiologique : 23,3% des patients avaient une EI à staphylocoque, 43,4% des patients avaient une EI à streptocoque, 15,5% des patients avaient une EI à entérocoque, 4,7% des patients avaient une EI à BGN. Pour 7,8% des patients, les hémocultures étaient négatives.
- Le taux de décès était de 24,0% (31 patients sur 129), le taux de rechute était de 5,4% (7 patients sur 129), le taux de récurrence était de 5,4% (7 patients sur 129).
- Il n'y avait pas de différence significative entre les patients sous antibiothérapie suppressive et les patients sans antibiothérapie suppressive en termes de mortalité et de rechutes.
- Facteurs de risque de mortalité identifiés : existence d'un abcès à l'échographie (OR = 3,65 ; IC95% (1,36-9,85) p=0,003), présence d'embolies ou localisations secondaires hépatiques, rénaux ou ophtalmiques (OR = 3,08 ; IC95% (1,05-8,87) ; p=0,02), être récusé de la chirurgie (OR = 2,59 ; IC95% (1,06-6,58) ; p=0,02).
- Facteurs de risque de rechute identifiés : infection à entérocoque (OR=7,1 ; IC95% (1,1-52,1) ; p=0,02).

IV. Discussion

Nous pouvons tirer trois conclusions majeures de notre cohorte de patients ayant une endocardite infectieuse sur prothèse valvulaire non-opérés et ayant survécu au traitement initial. Premièrement, on retrouve un taux de rechute particulièrement faible pour une infection sur matériel. Deuxièmement, la mortalité est finalement peu importante et ne semble pas liée aux rechutes. Troisièmement, l'antibiothérapie suppressive était peu prescrite mais les quelques données dont nous disposons sont en défaveur de son intérêt.

A. Les rechutes

1. Comparaison de nos données à celles de la littérature

Dans notre étude, le taux de rechute était faible (5,4% soit 7 patients sur 129). Ce taux est faible pour une infection sur matériel même s'il est plutôt supérieur aux taux retrouvés dans la littérature dans les cohortes d'endocardites (*cf. tableau 13*).

Trois études récentes prospectives se sont intéressées spécifiquement aux données de rechutes et de réinfections chez des patients ayant présenté un épisode d'endocardite infectieuse sur valve native ou prothétique (*cf. annexe 6, tableau 13*). Notons que la comparaison de ces travaux est difficile car les critères d'inclusion, la durée de suivi, le nombre de perdus de vue était très différent selon les travaux. Par exemple, la rechute était définie par Alagna *et al.* et Fernandez-Hidalgo *et al.* comme une réinfection au même germe ayant le même phénotype survenant dans les 6 mois suivant l'épisode d'endocardite infectieuse alors que Martinez *et al.* définissait la rechute par une réinfection au même germe ayant le même antibiogramme survenant dans les 12 mois suivant l'épisode d'endocardite infectieuse (11,12,68). Au total, les taux de rechute dans ces trois cohortes étaient faibles : compris entre 0,9% et 2,2%. Dans l'étude d'Alagna *et al.* et de Fernandez-Hidalgo *et al.*, les taux de rechute étaient entre 2 et 3 fois plus élevés chez les patients non-opérés mais ces différences n'apparaissaient pas comme significatives du fait du manque de puissance puisque l'événement rechute est rare. Dans la cohorte d'Alagna *et al.*, 0,5% des patients non-opérés ont rechuté (5/931) contre 1,2% (12/943) ayant été opérés ($p = 0,17$). Étonnamment, toutes ces rechutes concernaient des endocardites infectieuses sur valves natives (11,12).

Tableau 13 : comparaison des données de rechute dans la littérature

	Iversen et al. <i>N Engl J Med</i> (2019)(69)	Alagna et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> (2014)(11)	Fernandez-Hidalgo et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> (2012)(12)	Martinez et al. <i>Mayo Clin Proc</i> (2008)(68)	Notre étude
Caractéristiques de l'étude					
Etude prospective	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Etude multicentrique	Oui (Danemark)	Oui (internationale)	Non (Espagne)	Non (Espagne)	Oui (France)
Durée du suivi	6 mois	1 an	1 an	4 ans	1 an
Définition utilisée de « rechute »	Réinfection au même germe dans les 6 mois	Réinfection au même germe dans les 6 mois	Réinfection au même germe dans les 6 mois	Réinfection au même germe dans les 12 mois	Réinfection au même germe dans les 12 mois
Nombre d'épisodes d'EI	N = 1954	N = 4478	N = 485	N = 222	N = 1316
Nombre de patients exclus, perdus de vue ou décédés à l'hôpital	1554 (79,5%)	2570 (57,4%)	172 (35,5%)	79 (35,6%)	1187 (90,2%)
Nombre de patients inclus	n = 400 (20,5%)	n = 1874 (41,8%)	n = 313 (64,5%)	n = 143 (64,4%)	n = 129 (9,8%)
Nombre de patients non-opérés	248 (62%)	943 (50,3%)	139 (44,4%)	84 (58,7%)	129 (100%)
El sur valve prothétique	107 (26,8%)	447 (23,9%)	62 (19,8%)	33 (23,1%)	129 (100%)
Rechutes à 1 an	10/400 (2,5%)	17/1874 (0,9%)	7/313 (2,2%)	3/143 (2,1%)	7/129 (5,4%)
Patients opérés	ND	5/931 (0,5%)	2/174 (1,1%)	2/59 (3,4%)	0 (0%)
El sur VN	ND	5 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	-
El sur VP	ND	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	-
Patients non-opérés	ND	12/943 (1,2%)	5/139 (3,6%)	1/84 (1,2%)	7/129 (5,4%)
El sur VN	ND	12/12 (100%)	1/5 (20%)	1 (100%)	0 (0%)
El sur VP	ND	0 (0%)	4/5 (80%)	0 (0%)	7/7 (100%)
Nombre d'entérocoques	6/10 (60%)	0/17 (0%)	2/7 (28,6%)	1/2 (50%)	4/7 (57%)

Données présentées avec le nombre et le pourcentage de patients

Abréviations : EI : Endocardite Infectieuse ; VN : Valve Native ; VP : Valve Prothétique ; ND : Non Disponible

Dans l'étude de Fernandez-Hidalgo *et al.*, les taux de rechute étaient de 1,1% chez les patients opérés et 3,1% chez les patient non opérés (NS).

Deux autres études méritent d'être examinées même si leur objectif principal ne concernait pas directement la rechute :

La première étude est la seule étude prospective randomisée contrôlée ayant examiné l'intérêt de la chirurgie dans l'endocardite infectieuse. On observe que la seule rechute sur les 76 patients s'était produite dans le groupe traitement conventionnel (et non chirurgie précoce) (70).

La deuxième étude d'Iversen *et al.* est particulièrement intéressante car il s'agit d'une étude prospective randomisée qui visait à évaluer l'intérêt du relai per os de l'antibiothérapie dans le traitement initial des endocardites infectieuses. La rechute faisait partie du critère de jugement principal qui était un critère composite et a donc été évaluée avec une méthodologie particulièrement précise. Le taux de rechute était de 2,5% (10/400 patients). Cependant il faut souligner que 60% de ces rechutes concernaient des patients qui avaient une valve prothétique : le taux de rechute chez ces patients était donc de 5,6% ce qui est très proche du taux de rechute observée dans notre étude (5,4%) (69).

Finalement, l'hypothèse que l'on peut soulever pour expliquer nos taux de rechute plutôt élevés par rapport au reste de la littérature est que le taux de rechute publié dans les études rétrospectives est probablement plus faible qu'en réalité témoignant de la difficulté de recueillir ce type d'évènement. Dans l'étude d'Alagna *et al.* on remarque d'ailleurs qu'ils concluent à un taux de rechute et de récurrence de 4,8% (respectivement 0,9 et 3,9%) alors même qu'ils n'examinent que 91 des 174 épisodes de réinfection diminuant mécaniquement les taux de rechutes et de récurrences (11).

2. Les facteurs de risque de rechute au cours des endocardites infectieuses

La plupart des travaux sur la rechute au cours des endocardites infectieuses ont en réalité analysé la réinfection. La confusion entre rechute et récurrence est fréquente dans la littérature. On peut citer les recommandations ESC 2015 dans lesquelles le tableau 24 liste les facteurs associés à une augmentation de rechute(37). En réalité, il s'agit le plus souvent de facteurs de réinfection et aucune référence n'est citée concernant ces facteurs de rechutes. Prenons deux exemples tirés de ces recommandations ESC 2015 :

- il est rapporté que les endocardites infectieuses sur valves prothétiques sont plus à risque de rechute. Pourtant, dans le travail publié dans Heart en 2006, on retrouve que

sur les 43 épisodes, 20 survenaient sur des valves mécaniques. Aucun test statistique n'est mentionné dans l'article. Par ailleurs, il s'agit de réinfections et la distinction n'était pas faite entre récurrence et rechute.

- L'hémodialyse est mentionnée comme un facteur de risque de rechute. Dans le travail de Heiro *et al.*, l'hémodialyse apparaissait comme significativement associée à plus de réinfections ($p = 0,002$) mais il est bien précisé dans la publication qu'il s'agit de récurrence et non de rechute (7).

De la même façon certaines études ont montré que le fait d'avoir une endocardite infectieuse sur valve prothétique était à risque de réinfection (71,72). L'usage de drogues injectables est également un facteur de risque de réinfection largement documenté tout comme l'antécédent d'endocardite infectieuse (73–75).

Alagna *et al.* ont montré que certains facteurs de risque de réinfection (rechute ou récurrence) étaient similaires aux facteurs de risque de mortalité. Les facteurs de risque de rechute identifiés en analyse multivariée étaient liés au terrain : être hémodialysé (OR : 2,5 ; IC95% : 1,2-5,3 ; $p = 0,002$), être usager de drogues injectables (OR : 2,9 ; IC95% : 1,6-5,4 ; $p < 0,001$), avoir un antécédent d'endocardite infectieuse (OR : 2,8 ; IC95% : 1,5-5,1 ; $p = 0,001$). Les autres facteurs de risque de réinfection identifiés étaient liés au germe et aux données échographiques : *Staphylococcus aureus* était pourvoyeur de réinfection dans cette étude ($p = 0,003$), comme le fait d'avoir un abcès ($p = 0,04$) (11).

Lorsque l'on compare les patients ayant rechuté au sein de notre cohorte aux autres patients, aucun facteur de risque n'apparaît excepté le fait d'être infecté à entérocoque. Sur 7 rechutes, 4 épisodes étaient liés à *Enterococcus faecalis*. Ce résultat est tout à fait concordant avec le reste de la littérature : dans l'étude d'Iversen *et al.* 60 % des rechutes étaient à entérocoques (6/10 rechutes) (69). Dans une autre étude qui s'intéressait aux facteurs de risques de rechute dans l'endocardite sur 420 patients, on retrouvait 10,4 % de patients ayant une endocardite à entérocoques qui rechutaient (3 patients sur 27) alors que seulement 2,8 % pour les autres germes (11 sur 393) (71). Dans l'étude de Fernandez-Hidalgo *et al.* et dans l'étude de Martinez-Sellès *et al.*, la part des entérocoques dans les rechutes s'élevaient respectivement à 2/7 (28,6%) et 1/2 (50%), et Alagna *et al.* ne retrouvait en revanche pas de rechute à entérocoque (11,12,68).

Si l'on examine l'étude prospective randomisée ayant validé le régime Amoxicilline-Ceftriaxone versus Amoxicilline-gentamicine, on s'aperçoit que le taux de rechute reste relativement faible (3% de rechute dans le groupe de 159 patient ayant reçu amoxicilline-

ceftriaxone contre 4% dans le groupe ayant reçu amoxicilline-gentamicine) (76). A noter que dans cette étude seuls 35% des patients avaient des valves prothétiques.

Au total, l'entérocoque comme facteur microbiologique particulier de rechute est peu documenté dans la littérature probablement du fait de la rareté de l'évènement rechute limitant les analyses de sous-groupes.

Le fait d'avoir été récusé de la chirurgie, d'avoir été infecté à *Staphylococcus aureus*, et d'avoir un abcès à l'échographie n'étaient pas des facteurs de risque de rechute dégagés dans notre cohorte. Néanmoins, il est possible que notre étude manque de puissance pour mettre en évidence ces facteurs de risque.

Enfin, comme dans notre cohorte, la plupart des données thérapeutiques ne sont pas disponibles dans la littérature ayant examiné les rechutes d'endocardite : on ne dispose pas de l'observance du traitement, de la durée du traitement et enfin du type de molécule utilisée. Ceci peut constituer un biais, notamment l'usage de rifampicine dans le cadre des infections sur prothèse valvulaire à *Staphylococcus aureus*, prescrite dans ce cadre dans le but de stériliser les valves prothétiques. Là encore l'étude d'Iversen *et al.* est particulièrement intéressante puisqu'elle permet de valider le fait que même en cas de traitement antibiotique bien conduit, le risque de rechute global se situe probablement autour de 2,5% (69).

Au total, quatre éléments permettent d'expliquer ce taux de rechute relativement faible mais qui semblait en première intention plutôt plus élevé que dans la littérature :

1. Le taux de rechute est sans doute sous-évalué dans les grandes cohortes publiées avec analyse rétrospectives qui n'étaient pas désignées pour examiner la récurrence spécifiquement (contrairement aux études prospectives randomisées comme celle d'Iversen *et al.*)
2. Notre population était particulièrement comorbide (contrairement, par exemple, à l'étude de Kang *et al.*).
3. Il s'agissait de patients non opérés.
4. Le suivi de notre cohorte débutait à la fin de notre traitement initial (excluant les patients décédés lors de la phase initiale) augmentant également artificiellement le risque de rechute par rapport aux cohortes dont le début du suivi commence lors de la prise en charge initiale.

On peut donc avancer l'hypothèse suivante : les patients ayant une endocardite infectieuse sur valve prothétique non-opérés ne semblent pas constituer un groupe particulièrement à risque de rechute.

Par ailleurs, il est bien précisé dans les recommandations ESC 2015 que les rechutes sont le plus souvent liées à un traitement inadéquat, de durée insuffisante, ou la persistante d'un foyer profond, et les échecs lors d'un traitement bien conduit sont probablement très rare (37). Il est donc probable qu'actuellement les régimes recommandés et les pratiques dans les centres spécialisés dans la prise en charge de l'endocardite soient plutôt de surtraiter les endocardites que l'inverse.

Point clés :

- Les rechutes sont des évènements rares chez les patients opérés comme chez les non-opérés
- Le chiffre de 2,5% semble réaliste
- Il n'est pas clairement établi que la présence de valves prothétiques soit un facteur de risque de rechute. Néanmoins, des résultats de sous-groupes d'études publiées ainsi que les résultats de notre cohorte semblent montrer un surrisque modéré.
- De nombreuses études traitent des réinfections et non spécifiquement des rechutes dans la littérature
- *Enterococcus faecalis* est un germe souvent mis en cause dans les rechutes dans notre étude comme dans la littérature

B. La mortalité

Dans notre étude, la mortalité entre la fin du traitement initial et le suivi à 1 an était de 24 % (31/129). L'âge médian des patients décédés était de 78 ans (II : 72,5 ; 81,5) soit 1 an de plus que l'âge médian des patients vivants au terme du suivi (77 ans, II : 69 ; 84). Les patients décédés avaient un score de Charlson médian à 7 (IIQ : 5 ; 8) soit un point de plus que les patients en vie au terme du suivi (6 ; II [4 ; 8]).

1. Mortalité des patients non-opérés dans la littérature

Lorsqu'on analyse les données de mortalité des patients opérés et non-opérés à court et long terme dans la littérature, on constate qu'il existe des disparités entre les cohortes. Concernant les données de survie à court terme, certains auteurs présentent dans leur étude la mortalité à 30 jours du diagnostic, d'autres auteurs présentent la mortalité intra-hospitalière (*cf. tableau 14*). Les critères d'inclusion et d'exclusion différaient entre les études, notamment concernant les usagers de drogues injectables ou les patients ayant bénéficié de l'implantation de matériel intra-cardiaque.

Ternhag *et al.*, dans une étude parue en 2013, analysait la survie de 7609 patients ayant présenté une endocardite infectieuse sur valve native ou prothétique dont 6613 patients non-opérés. La mortalité à 30 jours des patients ayant présenté une endocardite sur valve native et n'ayant pas été opérés était de 11,2% (600/5360), la mortalité cumulée à 1 an de suivi était de 27,9% (1494/5360). La mortalité à 1 an des patients porteurs d'une valve native ayant survécu au traitement initial était de 18,9% (894/4760). Chez les patients ayant développé une endocardite sur valve prothétique et n'ayant pas été opérés, la mortalité intra-hospitalière était de 10,7% (84/786). La mortalité cumulée à 1 an des patients porteurs d'une valve prothétique n'ayant pas bénéficié d'un traitement chirurgical n'était pas disponible dans leur étude. Seule la mortalité globale cumulée des patients porteurs de valve prothétique (opérés et non-opérés) était présentée dans l'étude, et atteignait 30,3% (238/786) à 1 an de suivi (4).

Lalani *et al.*, dans une étude parue en 2013 analysait la survie de 1025 patients ayant présenté un épisode d'endocardite infectieuse sur valve prothétique dont 535 patients n'avaient pas été opérés. La mortalité intra-hospitalière de ces patients était de 26,7% (143/535), la mortalité des patients ayant survécu au traitement initial était de 50% (196/392) (77).

Tableau 14 : comparaison des données de suivi chez les patients non-opérés ayant une endocardite infectieuse sur valve native ou prothétique

	Ternhag et al. <i>Plos One</i> (2013) (4)	Lalani et al. <i>JAMA Intern Med</i> (2013) (77)	Fernandez-Hidalgo et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> (2012) (12)	Hill et al. <i>Am J Cardiol</i> (2008) (78)	Notre étude
Etude prospective	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Etude multicentrique	Oui (Suisse)	Oui (international)	Non (Espagne)	Non (Belgique)	Oui (France)
Nombre de patients de la cohorte	N = 7609	N = 1025	N = 438	N = 80	N = 1316
Nombre de patients non-opérés	n = 6613 (86,9%)	n = 535	n = 264 (60,3%)	n = 43	n = 129
Durée du suivi	5 ans	1 an	1 an	6 mois	1 an
EI non-opérées sur valve native	5360/7609 (70,4%)	0 (0%)	193/264 (73,1%)	0 (0%)	(0%)
Mortalité à court terme[†]	600/5360 (11,2%)	-	58/193 (30,1%)	-	-
Mortalité à 1 an[‡]	894/4760 (18,9%)	-	22-35/122 (18,0-28,7%)¹	-	-
EI non-opérées sur valve prothétique	786/7609 (10,3%)	535 (100%)	71/264 (26,9%)	43 (100%)	129 (100%)
Mortalité à court terme[†]	84/786 (10,7%)	143/535 (26,7%)	23/71 (32,4%)	ND	ND
Mortalité à 1 an[‡]	ND	196/392 (50%)	3-12/37 (8,3-32,4%)²	13/43 (30,2%)³	31/129 (24%)

Données présentées avec le nombre et le pourcentage de patients

Abréviations : EI : Endocardite Infectieuse

[†]les données de mortalité à court terme sont soit la mortalité intra-hospitalière soit la mortalité à 30 jours selon les auteurs

[‡]excepté pour l'étude de Hill et al., où la durée de suivi était de 6 mois

¹Treize patients perdus de vue. Les intervalles présentés correspondent aux valeurs de mortalité extrêmes en prenant compte des perdus de vue.

²neuf patients perdus de vue. Les intervalles présentés correspondent aux valeurs de mortalité extrêmes en prenant compte des perdus de vue.

³les données de mortalité hospitalière n'étaient pas disponibles, les données présentées sont donc des données de mortalité cumulée

Fernandez-hidalgo *et al.*, dans une étude parue en 2012 analysait la survie de 438 patients ayant présenté un épisode d'endocardite infectieuse sur valve native ou prothétique dont 264 patients n'avaient pas été opérés. Parmi les patients non-opérés, 26,9% des patients étaient porteurs d'une valve prothétique (71/264). La mortalité intra-hospitalière était de 32,4% (23/71). On dénombre des perdus de vue à 1 an dans cette étude, les taux de mortalité étaient donc compris entre 8,3% à 32,4% (3-12/37) chez les patients porteurs de valve prothétique (12).

La mortalité à seulement 6 mois, dans une étude de Hill *et al.* publiée en 2008 chez des patients porteurs de valve prothétique était de 30,2% (13/43) (78).

Au total, les taux de mortalité des patients ayant présenté un épisode d'endocardite sur valve native ou prothétique et n'ayant pas bénéficié d'un traitement chirurgical étaient compris entre 18,9% et 50% dans les études présentées ci-dessus contre 24% dans notre étude.

Dans notre étude, il n'a pas été possible de recueillir les causes de décès des patients décédés au cours du suivi. Néanmoins, le faible taux de rechute de notre cohorte nous amène à penser que la mortalité n'est pas liée aux réinfections, mais plutôt aux complications de l'endocardite.

2. Mortalité des patients récusés de la chirurgie

Dans notre étude, l'analyse des données de mortalité en sous-groupes montre une différence significative entre les sous-groupes « patients n'ayant pas d'indication chirurgicale » et « patients récusés de la chirurgie » : 16,4% versus 33,9% (OR = 2,59 ; IC95% (1,06-6,58) ; p=0,02).

Dans la cohorte de Fernandez-Hidalgo *et al.*, le taux de mortalité dans le groupe « patients récusés de la chirurgie » était plus élevé que dans le groupe « patients n'ayant pas d'indication chirurgicale ». Les taux de mortalité à 1 an s'élevaient respectivement à 15,2%-27,8%, et à 12,5%-24,0% en prenant en compte les décès potentiels parmi les patients perdus de vue (12). Dans notre étude, la différence statistique entre les sous-groupes était significative : les patients qui n'étaient pas opérés alors même qu'une indication chirurgicale avait été posée avaient un pronostic significativement plus défavorable (*cf. tableau 15*).

Le taux élevé de mortalité chez ces patients dans notre étude comparativement à l'étude de Fernandez-Hidalgo *et al.* ou à celle de Chu *et al.* s'explique entre autre par une proportion importante du nombre d'abcès dans notre cohorte (51,8% dans notre étude contre 21,3% dans celle de Chu *et al.*). De la même façon, les profils des patients inclus dans leurs cohortes étaient différents

notamment pour l'âge : 78 ans (II : 73 ; 84) dans notre étude contre 63 ans (II : 52 ; 77) dans celle de Chu *et al.* (48).

Il existe dans notre étude un biais potentiel lié au recueil de la donnée « indication chirurgicale ». Nous avons classé les patients de notre cohorte dans les groupes « patients récusés de la chirurgie » si la mention figurait dans le dossier médical ou sur le compte rendu de la RCP et « patients n'ayant pas d'indication chirurgicale » par défaut si aucune mention de figurait dans le dossier médical. Il est possible que certains patients n'aient pas été classés dans le bon groupe en l'absence de relecture systématique collégiale des dossiers médicaux.

Tableau 15 : comparaison des données des patients ayant une indication chirurgicale mais n'ayant pas été opérés dans la littérature

	Chu et al. <i>Circulation</i> (2015) (48)	Fernandez-Hidalgo et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> (2012) (12)	Hill et al. <i>Am J Cardiol</i> (2008) (78)	Notre étude
Caractéristiques de l'étude				
Etude prospective	Oui	Oui	Oui	Non
Etude multicentrique	Oui (internationale)	Non (Espagne)	Non (Belgique)	Oui (France)
Durée du suivi	6 mois	1 an	6 mois	1 an
Nombre de patients de la cohorte	N = 1296	N = 485	N = 80	N = 1316
Nombre de patients récusés de la chirurgie	n = 202 (15,6%)	n = 144 (13,4%)	n = 16 (20%)	n = 56
Age médian (années)	63 [52 ; 77]	ND	ND	78 [73 ; 84]
EI sur valve prothétique	57 (28,2%)	44/144 (30,6%)	16 (20%)	56 (100%)
Abcès	43 (21,3%)	ND	ND	29 (51,8%)
Staphylocoques	86 (42,6%)	ND	ND	15 (26,8%)
Mortalité intra-hospitalière	99/202 (49,0%)	65/144 (45,1%)	ND	ND
EI sur valve prothétique	ND	22/44 (50%)	ND	ND
Mortalité au terme du suivi	12/103 (11%)	10-20/79 (12,7-25,3%)*	12/16 (75%)	19/56 (33,9%)
EI sur valve prothétique	ND	2-7/22 (9,1-31,8%)*	12/16 (75%)	19/56 (33,9%)

Données présentées avec le nombre et le pourcentage de patients ou la médiane et les intervalles interquartiles

Abréviations : EI : Endocardite Infectieuse ; ND : Non Disponible

*plusieurs patients ont été perdus de vue dans cette étude : 10 patients au total dont 5 patients porteurs d'une valve prothétique. Les intervalles présentés correspondent aux valeurs de mortalité extrêmes en prenant compte des patients perdus de vue.

3. Les facteurs de risque de mortalité

Bannay *et al.* dans une cohorte comprenant 449 patients ayant présenté une endocardite infectieuse, ont pu dégager plusieurs facteurs pronostiques de mortalité à long terme. Des facteurs liés au terrain : l'âge du patient, le nombre de comorbidités, et des facteurs liés à la présentation initiale : choc septique, présence d'embolies, CRP supérieure à 120mg/L (79).

Miro *et al.* dans une cohorte de 291 patients traités pour une endocardite infectieuse sur valve native liée à *Staphylococcus aureus* publiée récemment dégageait entre autres les facteurs de risque suivants : abcès para-valvulaire et insuffisance cardiaque congestive (80).

Les autres facteurs de risque retrouvés dans la littérature sont liés au terrain (hémodialyse, endocardite liée aux soins) ou à la clinique (insuffisance cardiaque, évènement embolique) (*cf. tableau 16*).

Le principal facteur de risque dégagé dans notre étude était la présence d'un abcès à l'échographie lors de l'évaluation initiale. A 1 an de suivi, on retrouvait 13 patients décédés sur 31 ayant initialement un abcès, contre 16 patients sur 98 dans le groupe « patients en vie à 1 an de suivi », soit des taux respectivement de 41,9% et de 16,3% (OR = 3,65 ; IC95% (1,36-9,85) p=0,003).

Contrairement à ce que nous disent les données de la littérature, nous n'avons pas pu dégager l'âge et le score de Charlson comme facteurs de risque de mortalité. Notre cohorte ne comprenant que des patients non-opérés, il s'agissait d'emblée de patients âgés avec des index de comorbidités plus importants que dans la littérature. Par ailleurs, les patients décédés avant l'issue de leur traitement initial n'avaient pas été pris en compte dans l'analyse des facteurs pronostiques de mortalité contrairement aux cohortes issues de la littérature.

Tableau 16 : facteurs de risque de mortalité dans la littérature

	Wang et al. JAMA (2007) (28)	Martinez et al. Mayo Clin Proc (2008) (68)	Fernandez-Hidalgo et al. Clin Microbiol Infect (2012) (12)	Thuny et al. Am Heart J (2012) (5)
Caractéristiques de l'étude	Etude prospective multicentrique internationale	Etude prospective monocentrique (Espagne)	Etude prospective monocentrique (Espagne)	Etude prospective monocentrique (France)
Cohorte étudiée				
Nombre de patients	556	222	485	328
Nombre d'EI sur VP	556 (100%)	67 (30,2%)	133 (27,4%)	93 (28%)
Objectif	Mortalité	Mortalité	Mortalité	Mortalité
Facteurs de risque dégagés de mortalité				
Age élevé	+	+	+	+
Index de comorbidité (Charlson)	-	+	-	+
Cancer	-	-	+	+
Diabète	-	-	+	-
Hémodialyse	+	-	-	-
El nosocomiale	+	+	+	-
El sur PV	ND	+	+	ND
Staphylococcus aureus	+	+	+	-
Abcès	+	-	-	-
Insuffisance rénale	-	-	+	-
Localisation cérébrale	+	-	+	-
Insuffisance cardiaque	+	+	+	-
Indication chirurgicale	ND	ND	+	ND
Traitement chirurgical	-	-	+	-

Données présentées en nombre et en pourcentages, ainsi qu'avec les Odds Ratios et Intervalles de Confiances à 95%.

Abréviations : EI : Endocardite Infectieuse ; PV : Prothèse Valvulaire ; ND : données Non-Disponibles

De même, avoir une endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* n'apparaissait pas comme un facteur de risque de mortalité ou de rechute dans notre cohorte, contrairement à ce qu'avancent de nombreux auteurs (28,68).

Le type de prothèse implantée enfin, n'influe pas sur la mortalité ou sur les rechutes dans notre étude. Ces résultats sont reproductibles puisque la plupart des études ne retrouvent pas ce paramètre comme facteur de risque de rechute ou de décès (10,81).

Néanmoins, notre étude manque de puissance au vu de la taille de l'échantillon. Les données cliniques à l'admission n'ont pas pu être systématiquement relevées, ainsi, le profil de nos patients n'était pas identique à celui des cohortes analysant les facteurs pronostiques de mortalité dès l'admission.

Le profil bactériologique des patients de notre cohorte n'était pas le même que celui des cohortes issues de la littérature. Alors même que les infections à staphylocoque et à bactéries d'origine digestives prédominent, nous n'avons que 23,3% de staphylocoques dans notre cohorte contre 43,4% de streptocoques et 6 BGN/129 soit 4,7%. Il est probable que les patients ayant été infectés à staphylocoque aient été opérés ou soient décédés pendant le traitement initial, et que nous ne les ayons donc pas inclus dans notre étude.

Points clés :

- Le taux de mortalité dans la littérature chez les patients porteurs de valves prothétiques non-opérés ayant survécu au traitement initial s'élève jusqu'à 50% à 1 an. Le taux de mortalité dans notre cohorte était plus faible (24%).
- Avoir été récusé de la chirurgie était un facteur de risque de mortalité dans notre cohorte comme dans la littérature.
- Le pronostic des patients récusés pour la chirurgie est plus favorable qu'attendu

C. L'impact de l'antibiothérapie suppressive

1. L'antibiothérapie suppressive dans la littérature

L'antibiothérapie suppressive est prescrite dans plusieurs cadres nosologiques.

Cobo *et al.* ont étudié le pronostic de 117 patients ayant présentés une infection de prothèse ostéoarticulaire précoce (prothèses de hanches, de genoux et d'épaules) traités médicalement avec lavage de l'articulation infectée mais sans retrait du matériel. A la fin du suivi, 67 patients étaient guéris (57,3%), 35 patients rechutaient (29,9%) et 15 étaient sous antibiothérapie suppressive pour une réinfection ou une persistance de l'infection initiale (12,8%)(82). Dans les infections de prothèses ostéoarticulaires, les rechutes sont donc des évènements fréquents, et la stratégie de l'antibiothérapie au long cours est l'une des stratégies thérapeutiques utilisée afin d'améliorer le pronostic de ces patients.

Au cours des infections ostéoarticulaires sur matériel prothétique, et lorsque le traitement chirurgical n'est pas optimal, les recommandations proposent au cas par cas la prescription d'une antibiothérapie suppressive (54). Néanmoins, lorsque l'on compare les données de la littérature, on s'aperçoit que les études sont peu nombreuses et comprennent de nombreux biais. La majorité de ces études sont rétrospectives, peu d'entre elles comparent une cohorte de patients sous antibiothérapie suppressive à un groupe contrôle, les cohortes comprennent peu de patients et manquent ainsi de puissance, les durées de suivi enfin sont assez hétérogènes et les données de tolérance ne sont pas toujours analysables. (*cf. tableau 17*)

Segreti *et al.* dans une étude parue en 1998, a décrit 3 rechutes chez 18 patients (16,7%) sous antibiothérapie suppressive pour une infection de prothèse de hanche ou de genou avec maintien du matériel en place (83).

Rao *et al.* en 2003 a relevé chez 36 patients sous antibiothérapie suppressive pour une infection de prothèse de hanche, de genou ou de coude, 5 rechutes (soit 14%) (56).

Koeppe *et al.* en 2008, Prendki *et al.* en 2014 et Pradier *et al.*, en 2017 ont respectivement relevé un taux de 22% de rechutes (soit 2 patients parmi les 9 patients inclus), 26% (soit 5 patients sur 38) et 26,8% de rechutes (soit 22 sur 82 patients) chez des patients sous antibiothérapie suppressive (57,58,84). Dans l'étude de Koeppe *et al.*, les patients sous antibiothérapie suppressive étaient comparés aux patients sans traitement suppressif. Il y avait le même nombre de rechutes dans les deux groupes.

Tableau 17 : données de la littérature concernant l'efficacité de l'antibiothérapie suppressive dans le cadre des infections de prothèses ostéoarticulaires

	Segreti <i>Clin Infect Dis</i> (1998) (83)	Rao <i>Clin Orthop Relat R</i> (2003) (56)	Koepe <i>Infect Dis Clin Prac</i> (2008) (84)	Prendki <i>Int J Infect Dis</i> (2014) (57)	Siqueira <i>J Bone Joint Surg</i> (2015) (55)	Pradier <i>Infection</i> (2017) (58)
Type de prothèse	Hanche + Genou	Hanche + Genou + Coude	Hanche + Genou	Hanche + Genou + Epaule	Hanche + Genou	Hanche + Genou + Epaule + Coude
Etude prospective	-	+	-	-	-	-
Groupe contrôle	-	-	+	-	+	-
Durée de suivi (mois)*	48,9 [4-103]	60 [16-128]	23 [14,5-33,5]	24 [6-98]	69,1 ± 38,2	34 ± 20
Nombre de patients éligibles/nombre de patients sous AS**	18/14	36/33 (91%)	9/9 (100%)	38/19 (50%)	120/92 (76,7%)	82/76 (92,7%)
Nombre de patients sans AS/nombre de rechutes (groupe contrôle)	ND	ND	9/2 (22%)	ND	276/115 (41,7%)	ND
Nombre de patients sous AS/nombre de rechutes	18/3 (16,7%)	36/5 (14%)	9/2 (22%)	38/5 (26%)	92/32 (34,8%)	82/22 (26,8%)

Abréviations : AS : Antibiothérapie Suppressive ; ND : données non disponibles

**Données présentées avec les Intervalles Interquartiles*

***Les patients considérés sous AS sont les patients qui ont poursuivi leur traitement jusqu'à la fin de leur suivi, ou pendant au moins 2 ans.*

Dans l'étude de Siqueira *et al.*, publiée en 2015, une antibiothérapie suppressive était prescrite chez 92 patients, 34,8% des patients présentaient une rechute (22 sur 82) contre 41,7% (115 sur 276) dans le groupe contrôle (55).

Sur le plan microbiologique, les germes en cause étaient principalement représentés par des staphylocoques dorés ou à coagulase négative sensibles ou résistants à la méticilline et quelques bacilles gram négatifs. Excepté dans l'étude de Pradier *et al.* dans laquelle les patients étaient uniquement traités par cyclines, les molécules utilisées étaient variables : pénicillines M, amoxicilline et acide clavulanique, cyclines, sulfaméthoxazole-triméthoprine, fluoroquinolones.

Les données sur l'antibiothérapie suppressive dans le traitement au long cours des infections de prothèses vasculaires sont encore plus rares que dans le cadre des infections de prothèses ostéoarticulaires, et présentent globalement les mêmes biais (*cf. tableau 18*).

Roy *et al.*, Erb *et al.*, et Murphy *et al.*, dans leurs cohortes respectives de patients ayant présenté une infection de prothèse vasculaire sans pouvoir bénéficier d'une chirurgie optimale n'avaient aucune rechute sous antibiothérapie suppressive (59,85,86). Dans la cohorte de Maze *et al.* cependant, on retrouve des taux élevés de rechutes (71% soit 10 sur 14 patients) (61).

Concernant l'antibiothérapie suppressive dans le cadre des infections bactériennes sur matériel intracardiaque, deux cohortes ont été publiées dans la littérature.

L'étude de Baddour *et al.*, publiée en 2001 comprenait des patients aux profils très hétérogènes (endocardite sur matériel, endocardite sur prothèse valvulaire, infections de prothèses vasculaires et de cathéters). Les taux de rechute étaient faibles : 7,1% (3/42 patients ayant terminé son suivi) (87).

Plus récemment, Tan *et al.* ont publié une étude rétrospective analysant la survie d'une cohorte de 48 patients ayant une endocardite sur sonde de pace maker, et n'ayant pas pu bénéficier d'une extraction complète de leur matériel. Les infections de ce type de matériel nécessitent au maximum un changement de matériel, au vu des taux de mortalité très élevés si cela n'est pas faisable (88). Ces patients ont reçu une antibiothérapie suppressive pour des durées inégales. Les résultats de cette étude sont plutôt encourageants, puisque la durée médiane de survie était de 1,43 ans (IC95% 0,27-2,14) (49). Six patients parmi les 33 patients vivants au terme du suivi ont présenté une rechute (18%). Ces résultats sont à pondérer à l'âge et aux comorbidités des patients inclus, ainsi qu'au pronostic très sombre de ce type d'infection lorsque le traitement chirurgical n'est

Tableau 18 : données de la littérature concernant l'efficacité de l'antibiothérapie suppressive dans le cadre des infections de prothèses vasculaires

	Roy <i>J Infection</i> (2000) (59)	Maze <i>Eur J Vasc Endovasc</i> (2013) (61)	Erb <i>Plos One</i> (2014) (85)	Murphy <i>J Vasc Surg</i> (2013) (86)
Type de prothèse	Tube aortique + prothèse aorto-bifémorale	Tube aortique + prothèse aorto-bi fémorale + prothèse aorto-bi iliaque	Prothèses aortiques + prothèses vasculaires périphériques	Prothèses aortiques
Etude prospective	-	-	-	-
Groupe contrôle	-	-	+	-
Durée de suivi (mois)*	32 [30-72]	40,5 [1-98]	12	24,7 [1-75]
Nombre de patients éligibles/nombre de patients sous AS**	5/5 (100%)	18/14 (78%)	61/10 (16%)	18/11 (61%)
Nombre de patients sans AS/nombre de rechutes (groupe contrôle)	ND	ND	51/23 (45%)	ND
Nombre de patients sous AS/nombre de rechutes	5/0 (0%)	14/10 (71%)	10/0 (0%)	11/0 (0%)

Abréviations : AS : Antibiothérapie Suppressive ; ND : données non disponibles

**Données présentées avec les Intervalles Interquartiles*

***Les patients considérés sous AS sont les patients qui ont poursuivi leur traitement jusqu'à la fin de leur suivi, ou pendant au moins 2 ans.*

pas possible (88). Sur le plan microbiologique, les germes les plus souvent retrouvés étaient les staphylocoques dorés et à coagulase-négative sensibles à la méticilline. Les antibiothérapies les plus souvent prescrites étaient le sulfaméthoxazole-triméthoprine et les pénicillines.

2. L'absence d'impact de l'antibiothérapie suppressive dans notre étude

Dans notre cohorte, 13 patients (10,0%) ont reçu une antibiothérapie suppressive tout au long de leur suivi. Les données cliniques et paracliniques entre les deux groupes étaient globalement les mêmes.

Nos données de mortalité et de rechutes retrouvaient respectivement des taux de 30,8% et 15,4% dans le groupe « patients sous antibiothérapie suppressive » versus 23,3% et 4,3% dans le groupe « patients sans antibiothérapie suppressive ». Ces résultats semblent montrer que l'antibiothérapie suppressive ne permettrait pas d'améliorer ces paramètres. Les taux plus élevés de rechute et mortalité dans le groupe « patients sous antibiothérapie suppressive » peuvent s'expliquer par un taux plus important d'abcès et de staphylocoques dorés, deux facteurs de mortalité et de rechute.

Les antibiothérapies les plus prescrites étaient l'amoxicilline, les cyclines, le sulfaméthoxazole-triméthoprine.

Au total, les infections de prothèses valvulaires ne semblent pas se comporter de la même façon que les infections ostéoarticulaires, les endocardites sur sondes de pace maker, ou les infections de prothèses vasculaires. Ainsi, les rechutes sont des évènements rares, et la mortalité ne semble pas liée à des réinfections. Dans ce contexte, l'antibiothérapie suppressive n'a probablement pas sa place. L'amélioration du pronostic de ces patients passerait sans doute en réalité par une meilleure prise en charge des comorbidités induites par l'infection, et en particulier l'insuffisance cardiaque.

Points clés :

- Les taux de mortalité et de rechutes étaient élevés dans le sous-groupe « patients sous antibiothérapie suppressive » (respectivement 30,8% et 15,4%).
- Par comparaison aux infections de matériel ostéoarticulaire ou vasculaire, les rechutes sont moins fréquentes dans les infections de matériel valvulaire et la morbi-mortalité n'est pas directement reliée aux réinfections.
- L'antibiothérapie suppressive ne semble pas être un moyen efficace pour lutter contre les rechutes et améliorer le pronostic des patients ayant eu une infection de prothèse valvulaire, sous réserve d'un taux faible de patients sous traitement suppressif dans notre cohorte (moins de 10%)

D. Les limites et forces de notre étude

1. Les forces

Notre étude aborde un sujet peu étudié dans la littérature : le pronostic des patients ayant une endocardite infectieuse sur valve prothétique, n'ayant pas bénéficié de traitement chirurgical et ayant survécu au traitement initial. Il s'agit certes d'une question qui concerne un faible nombre de personnes mais qui interroge régulièrement les médecins confrontés à la prise en charge de ces patients.

Le nombre de patients screenés et finalement inclus dans notre étude est conséquent (1316 patients screenés et 129 patients inclus), même si la taille de notre échantillon ne nous permet pas une analyse des facteurs de risque de rechute ou de mortalité suffisamment puissante. Nos données sont par ailleurs comparables dans la littérature aux données déjà publiées, témoignant de la validité externe de notre étude.

Il est important pour le clinicien de connaître le pronostic de ses patients avant de prendre une décision thérapeutique, or notre étude correspond à une réalité clinique. En effet, le nombre de patients porteurs de valves prothétiques tend à augmenter avec l'augmentation de l'âge moyen de la population, l'augmentation des comorbidités chez ces patients âgés, et l'augmentation des implantations de prothèses valvulaires. Comme le montrent plusieurs études, les complications infectieuses chez ces patients seront donc de plus en plus fréquentes à l'avenir(14,89).

Afin de limiter les biais, la population que nous avons étudiée est issue de plusieurs centres, et nous n'avons pas de donnée manquante à déplorer.

2. Les limites

La limite principale de notre étude est l'absence de suivi prospectif de notre cohorte. L'idéal en effet sur le plan méthodologique aurait été la comparaison et le suivi au long terme systématique de tous les patients ayant survécu au traitement initial et n'ayant pas bénéficié d'un traitement chirurgical initial. L'avantage néanmoins que confère une méthodologie rétrospective est l'absence de patients perdus de vue comme en témoignent les grandes cohortes prospectives étudiant le pronostic des patients ayant une endocardite infectieuse (9,4% dans l'étude de Fernandez-Hidalgo *et al.* à 1 an, jusqu'à 40,8% dans l'étude d'Alagna *et al.*) (11,12).

Une seconde limite de notre étude est la durée de suivi qui se limite à 1 an. Même si de nombreuses études évaluent le pronostic des patients ayant une endocardite infectieuse à 1 an de

leur prise en charge initiale, de nombreux auteurs ont publié des données de suivi de ces patients datant de plus de 10 ans (32,68,71).

Nous n'avions pas recueilli de données de thérapeutique, puisque le suivi des patients débutait après traitement initial bien conduit et terminé. Dans l'analyse des rechutes, il aurait été intéressant de savoir si les patients avaient ou non bénéficié d'un traitement par Rifampicine.

De même, le classement des patients dans les sous-groupes « patients récusés » et « indication chirurgicale » a été réalisé en fonction des données du dossier médical. Les dossiers n'ont pas été systématiquement revus collégialement afin de poser ou non l'indication chirurgicale.

Concernant les données relatives à l'antibiothérapie suppressive, notre étude est limitée par le faible nombre de patients.

Par ailleurs, nous n'avons pas pu collecter de données de tolérance de l'antibiothérapie au long cours. En l'absence de questionnaire standardisé de suivi, ces données n'apparaissaient pas nécessairement dans les comptes rendus, les données biologiques n'étaient par ailleurs pas toujours disponibles lors des consultations.

Points clés :

Les forces :

- Une cohorte originale, qui correspond à une réalité clinique amenée à être de plus en plus fréquente.
- Nombre de patients screenés et inclus élevé
- Etude multicentrique
- Absence de données manquantes

Les limites :

- Le caractère rétrospectif de l'étude
- La durée de suivi limitée à 1 an
- L'absence de données d'antibiothérapie initiale
- Un taux faible de patients sous antibiothérapie suppressive

V. Conclusion

Malgré la sélection de patients à haut risque de mortalité et de rechute (patients non-opérés sur valve prothétique), nous avons mis en évidence un faible taux de rechute dans notre cohorte. Le taux de mortalité à un an restait en revanche élevé puisqu'environ un quart des patients sont décédés au terme du suivi. Par conséquent, le pronostic de ces patients ne semble pas lié au risque de rechute. Une exception concerne les endocardites à entérocoques qui constituent un groupe particulier d'infection.

La prescription d'une antibiothérapie suppressive au cours des endocardites infectieuses sur prothèses valvulaires n'était pas une stratégie efficace. L'antibiothérapie au long cours ne permettait pas d'améliorer la survie de ces patients, et ne permettait pas d'empêcher les rechutes. Ces infections diffèrent donc des infections de prothèses ostéoarticulaires ou vasculaires, au cours desquelles on observe de nombreuses rechutes.

Limitier les rechutes des patients non-opérés et porteurs de valves prothétiques n'est donc pas un objectif prioritaire pour améliorer la survie de ces patients et la prescription d'une antibiothérapie suppressive ne semble pas justifiée. D'autres voies telles que la prise en charge axée sur les séquelles cardiologiques de l'endocardite, la prise en charge d'une éventuelle cardiopathie sous-jacente ou encore la prise en charge des comorbidités pourrait constituer des voies d'amélioration plus efficaces et méritent d'être évaluées.

VI. Bibliographie

1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet*. févr 2016;387(10021):882-93.
2. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing Profile of Infective Endocarditis. :7.
3. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA, et al. Global and Regional Burden of Infective Endocarditis, 1990–2010. *Glob Heart*. mars 2014;9(1):131-43.
4. Ternhag A. A Nationwide Cohort Study of Mortality Risk and Long- Term Prognosis in Infective Endocarditis in Sweden. *PLOS ONE*. 2013;8(7):7.
5. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta J-P, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. juill 2012;164(1):94-101.
6. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Créixems M, et al. Long-term Outcome of Infective Endocarditis in Non-Intravenous Drug Users. *Mayo Clin Proc*. nov 2008;83(11):1213-7.
7. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsärinne K, Engblom E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: A study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis*. déc 2008;8(1):49.
8. Mokhles MM, Ciampichetti I, Head SJ, Takkenberg JJM, Bogers AJJC. Survival of Surgically Treated Infective Endocarditis: A Comparison With the General Dutch Population. *Ann Thorac Surg*. mai 2011;91(5):1407-12.
9. Abegaz TM, Bhagavathula AS, Gebreyohannes EA, Mekonnen AB, Abebe TB. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. déc 2017 [cité 18 avr 2019];17(1). Disponible sur: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-017-0729-5>
10. Fedoruk LM, Jamieson WRE, Ling H, MacNab JS, Germann E, Karim SS, et al. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 2009;137(2):326-33.
11. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. juin 2014;20(6):566-75.
12. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Galiñanes M, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect*. déc 2012;18(12):E522-30.
13. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Barth RL, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat Infective Endocarditis: Differentiating Relapse from Reinfection. *Clin Infect Dis*. 1 août 2005;41(3):406-9.

14. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. Schlievert PM, éditeur. PLoS ONE. 9 déc 2013;8(12):e82665.
15. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. Clin Infect Dis. 1 mai 2012;54(9):1230-9.
16. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. Clin Microbiol Infect. nov 2010;16(11):1683-90.
17. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for Bacterial Endocarditis after Initiation of Chronic Dialysis in the United States. Nephron. 2002;91(2):203-9.
18. Durante-Mangoni E. Current Features of Infective Endocarditis in Elderly Patients: Results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 27 oct 2008;168(19):2095.
19. McKINSEY S, Ratts E, Bisno L. Underlying Cardiac Lesions in Adults with Infective Endocarditis. Am J Med. 1987;82:8.
20. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. The Lancet. sept 2006;368(9540):1005-11.
21. Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N, Bundgaard H, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. Eur Heart J. 14 févr 2018;39(7):623-9.
22. López J, Revilla A, Vilacosta I, Sevilla T, Villacorta E, Sarriá C, et al. Age-Dependent Profile of Left-Sided Infective Endocarditis: A 3-Center Experience. Circulation. 23 févr 2010;121(7):892-7.
23. Habib G, Thuny F, Avierinos J-F. Prosthetic Valve Endocarditis: Current Approach and Therapeutic Options. Prog Cardiovasc Dis. janv 2008;50(4):274-81.
24. Berlin JA. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. Am J Cardiol. 1995;(76):933-6.
25. Blackstone EH, Kirklin JW. Death and other time-related events after valve replacement. Circulation. oct 1985;72(4):753-67.
26. Butt JH, Ihlemann N, De Backer O, Søndergaard L, Havers-Borgersen E, Gislason GH, et al. Long-Term Risk of Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. avr 2019;73(13):1646-55.
27. Pérez-Vázquez A, Fariñas MC, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, González-Macías J. Evaluation of the Duke Criteria in 93 Episodes of Prosthetic Valve Endocarditis: Could Sensitivity Be Improved? Arch Intern Med. 24 avr 2000;160(8):1185.

28. Wang A. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA*. 28 mars 2007;297(12):1354.
29. Fernicola DJ, Roberts WC. Frequency of ring abscess and cuspal infection in active infective endocarditis involving bioprosthetic valves. *Am J Cardiol*. août 1993;72(3):314-23.
30. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, et al. Periannular Complications in Infective Endocarditis Involving Prosthetic Aortic Valves. *Am J Cardiol*. nov 2006;98(9):1261-8.
31. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, et al. Periannular Complications in Infective Endocarditis Involving Native Aortic Valves. *Am J Cardiol*. nov 2006;98(9):1254-60.
32. Akowuah EF. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart*. 1 mars 2003;89(3):269-72.
33. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, et al. Clinical Outcome and Long-Term Prognosis of Late Prosthetic Valve Endocarditis: A 20-Year Experience. *Clin Infect Dis*. 1 mars 1997;24(3):381-6.
34. 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*. 1 mars 2015;60(5):741-9.
35. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis: Who and When? *Circulation*. 9 mars 2010;121(9):1141-52.
36. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 13 oct 2015;132(15):1435-86.
37. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et 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*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
38. Olmos C, Vilacosta I, Habib G, Maroto L, Fernández C, López J, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart*. sept 2017;103(18):1435-42.
39. Park LP, Chu VH, Peterson G, Skoutelis A, Lejko-Zupa T, Bouza E, et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 3 avr 2016 [cité 20 avr 2019];5(4). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.003016>
40. Habib G. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart*. 1 juill 2005;91(7):954-9.

41. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 15 juin 2016;102(12):950-7.
42. Mihos CG, Capoulade R, Yucel E, Picard MH, Santana O. Surgical Versus Medical Therapy for Prosthetic Valve Endocarditis: A Meta-Analysis of 32 Studies. *Ann Thorac Surg*. mars 2017;103(3):991-1004.
43. Truninger K, Jost CHA, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart*. 1 déc 1999;82(6):714-20.
44. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Régnier B, Vachon F. Prosthetic Valve Endocarditis in the ICU. *Chest*. sept 1995;108(3):688-94.
45. Ivanovic B, Trifunovic D, Matic S, Petrovic J, Sacic D, Tadic M. Prosthetic valve endocarditis – A trouble or a challenge? *J Cardiol*. févr 2019;73(2):126-33.
46. Selton-Suty C, Delahaye F, Tattevin P, Federspiel C, Le Moing V, Chirouze C, et al. Symptomatic and Asymptomatic Neurological Complications of Infective Endocarditis: Impact on Surgical Management and Prognosis. Cavarretta E, éditeur. *PLOS ONE*. 11 juill 2016;11(7):e0158522.
47. Tornos P. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 1 mai 2005;91(5):571-5.
48. 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*. 13 janv 2015;131(2):131-40.
49. Tan EM, DeSimone DC, Sohail MR, Baddour LM, Wilson WR, Steckelberg JM, et al. Outcomes in Patients With Cardiovascular Implantable Electronic Device Infection Managed With Chronic Antibiotic Suppression. *Clin Infect Dis*. 1 juin 2017;64(11):1516-21.
50. Revest M, Camou F, Senneville E, Caillon J, Laurent F, Calvet B, et al. Medical treatment of prosthetic vascular graft infections: Review of the literature and proposals of a Working Group. *Int J Antimicrob Agents*. sept 2015;46(3):254-65.
51. Elgharably H, Hussain ST, Shrestha NK, Blackstone EH, Pettersson GB. Current Hypotheses in Cardiac Surgery: Biofilm in Infective Endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;28(1):56-9.
52. Flemming H-C, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. sept 2010;8(9):623-33.
53. Gupta P, Sarkar S, Das B, Bhattacharjee S, Tribedi P. Biofilm, pathogenesis and prevention—a journey to break the wall: a review. *Arch Microbiol*. janv 2016;198(1):1-15.
54. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2013;56(1):e1-25.

55. Siqueira MBP, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic Suppression of Periprosthetic Joint Infections with Oral Antibiotics Increases Infection-Free Survivorship: J Bone Jt Surg. août 2015;97(15):1220-32.
56. Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-Term Suppression of Infection in Total Joint Arthroplasty: Clin Orthop. sept 2003;414:55-60.
57. Prendki V, Zeller V, Passeron D, Desplaces N, Mamoudy P, Stirnemann J, et al. Outcome of patients over 80 years of age on prolonged suppressive antibiotic therapy for at least 6 months for prosthetic joint infection. Int J Infect Dis. déc 2014;29:184-9.
58. Pradier M, Robineau O, Boucher A, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, et al. Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients. Infection. févr 2018;46(1):39-47.
59. Roy D, Grove DI. Efficacy of long-term antibiotic suppressive therapy in proven or suspected infected abdominal aortic grafts. J Infect. mars 2000;40(2):184-7.
60. Calligaro KD, Veith FJ, Yuan JG, Gargiulo NJ, Dougherty MJ. Intra-abdominal aortic graft infection: complete or partial graft preservation in patients at very high risk. J Vasc Surg. déc 2003;38(6):1199-204.
61. Maze MJ, Laws P, Buckenham T, Pithie A, Gallagher K, Metcalf S, et al. Outcomes of Infected Abdominal Aortic Grafts Managed with Antimicrobial Therapy and Graft Retention in an Unselected Cohort. Eur J Vasc Endovasc Surg. avr 2013;45(4):373-80.
62. Molina, MD, PhD JE. Undertreatment and Overtreatment of Patients With Infected Antiarrhythmic Implantable Devices. Ann Thorac Surg. févr 1997;63(2):504-9.
63. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. Heart Rhythm. déc 2017;14(12):e503-51.
64. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections and Their Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 26 janv 2010;121(3):458-77.
65. Siméon S, Flécher E, Revest M, Niculescu M, Roussel J-C, Michel M, et al. Left ventricular assist device-related infections: a multicentric study. Clin Microbiol Infect. oct 2017;23(10):748-51.
66. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. Clin Infect Dis. 1 avr 2000;30(4):633-8.
67. Siciliano RF, Randi BA, Gualandro DM, Sampaio RO, Bittencourt MS, da Silva Pelae CE, et al. Early-onset prosthetic valve endocarditis definition revisited: Prospective study and literature review. Int J Infect Dis. févr 2018;67:3-6.

68. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Crèixems M, et al. Long-term Outcome of Infective Endocarditis in Non-Intravenous Drug Users. *Mayo Clin Proc.* nov 2008;83(11):1213-7.
69. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med.* 31 janv 2019;380(5):415-24.
70. Kang D-H. Timing of surgery in infective endocarditis. *Heart.* 15 nov 2015;101(22):1786-91.
71. Mansur AJ, Dal Bó CMR, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PMA. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J.* janv 2001;141(1):78-86.
72. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg.* juill 2001;72(1):39-43.
73. Delahaye F, Ecochard R, De Gevigney G, Barjhoux C, Malquarti V, Saradarian W, et al. The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2 avr 1995;16(suppl B):48-53.
74. Welton DE, Young JB. Recurrent Infective Endocarditis. :7.
75. Baddour LM. Twelve-Year Review of Recurrent Native-Valve Infective Endocarditis: A Disease of the Modern Antibiotic Era. *Clin Infect Dis.* 1 nov 1988;10(6):1163-70.
76. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin Plus Ceftriaxone Is as Effective as Ampicillin Plus Gentamicin for Treating *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2013;56(9):1261-8.
77. Lalani T. In-Hospital and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Early Surgery for Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA Intern Med.* 9 sept 2013;173(16):1495.
78. Hill EE, Herregods M-C, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of Prosthetic Valve Infective Endocarditis. *Am J Cardiol.* avr 2008;101(8):1174-8.
79. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia J-F, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J.* 2 août 2011;32(16):2003-15.
80. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. Staphylococcus aureus Native Valve Infective Endocarditis: Report of 566 Episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. 2018;11.
81. Knosalla C. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess—11 year results. *Eur Heart J.* 15 mars 2000;21(6):490-7.
82. Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect.* nov 2011;17(11):1632-7.

83. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged Suppressive Antibiotic Therapy for Infected Orthopedic Prostheses. *Clin Infect Dis.* oct 1998;27(4):711-3.
84. Koeppe J, Johnson S, Morroni J, Siracusa-Rick C, Armon C. Suppressive Antibiotic Therapy for Retained Infected Prosthetic Joints: Case Series and Review of the Literature. *Infect Dis Clin Pract.* juill 2008;16(4):224-9.
85. Erb S, Sidler JA, Elzi L, Gurke L, Battegay M, Widmer AF, et al. Surgical and Antimicrobial Treatment of Prosthetic Vascular Graft Infections at Different Surgical Sites: A Retrospective Study of Treatment Outcomes. *Bueno V, éditeur. PLoS ONE.* 13 nov 2014;9(11):e112947.
86. Murphy EH, Szeto WY, Herdrich BJ, Jackson BM, Wang GJ, Bavaria JE, et al. The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg.* nov 2013;58(5):1179-85.
87. Baddour LM. Long-Term Suppressive Antimicrobial Therapy for Intravascular Device-Related Infections. *Am J Med Sci.* oct 2001;322(4):209-12.
88. Rundström H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker Endocarditis During 18 Years in Göteborg. *Scand J Infect Dis.* sept 2004;36(9):674-9.
89. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo FJ, Moreno MDM, Fernández MAG. Infective Endocarditis—A Prospective Study at the End of the Twentieth Century: New Predisposing Conditions, New Etiologic Agents, and Still a High Mortality. *Medicine (Baltimore).* sept 2001;80(5):298-307.
90. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* janv 1987;40(5):373-83.

Annexes

Annexe 1 : score de Charlson

Tableau 2 : score de Charlson (90)

Comorbidity	Score
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

Annexe 2 : critères de Duke modifiés utilisés dans les recommandations européennes

Tableau 3 : Critères de Duke modifiés (37)

Major criteria
1. Blood cultures positive for IE a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures: • Viridans streptococci, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), HACEK group, <i>Staphylococcus aureus</i>; or • Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures: • ≥ 2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart; or • All of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last samples drawn ≥ 1 h apart); or c. Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titre $>1:800$
2. Imaging positive for IE a. Echocardiogram positive for IE: • Vegetation; • Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula; • Valvular perforation or aneurysm; • New partial dehiscence of prosthetic valve. b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by ^{18}F-FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for >3 months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT. c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.
Minor criteria
1. Predisposition such as predisposing heart condition, or injection drug use. 2. Fever defined as temperature $>38^\circ\text{C}$. 3. Vascular phenomena (including those detected by imaging only): major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions. 4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor. 5. Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE.

CT = computed tomography; FDG = fluorodeoxyglucose; HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, and *K. denitrificans*; IE = infective endocarditis; Ig = immunoglobulin; PET = positron emission tomography; SPECT = single photon emission computerized tomography. Adapted from Li et al.⁸⁷

Annexe 3 : caractéristiques cliniques et paracliniques des patients sous antibiothérapie suppressive

Tableau 5 : caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie suppressive

	Centre	Age *	Motif de l'absence de traitement chirurgical	Charlson	D u k e	Type de prothèse	Localisation
Patient 1	Rennes	88	Comorbidités	10	C	Mécanique	Aortique
Patient 2	Rennes	85	Comorbidités	5	C	Bioprothèse **	Aortique
Patient 3	Rennes	46	Comorbidités	1	C	Bioprothèse **	Mitro-aortique
Patient 4	Nantes	75	Comorbidités	9	C	Bioprothèse **	Mitrale
Patient 5	Nantes	78	Absence d'indication	5	C	Bioprothèse **	Aortique
Patient 6	Nantes	66	Comorbidités	6	C	Mécanique	Mitro-aortique tricuspidienn
Patient 7	Nantes	64	Absence d'indication	10	P	Bioprothèse **	Aortique
Patient 8	Nantes	71	Absence d'indication	15	C	Bioprothèse **	Aortique
Patient 9	Nantes	84	Comorbidités	7	C	TAVI	Aortique
Patient 10	Nantes	69	Absence d'indication	9	C	Bioprothèse **	Mitro-aortique
Patient 11	Nantes	82	Comorbidités	9	C	TAVI	Mitro-aortique
Patient 12	Bordeaux	64	Absence d'indication	4	P	TAVI	Aortique
Patient 13	Bordeaux	87	Comorbidités	5	C	Bioprothèse **	Aortique

Abréviations : C : Certain ; P : Possible ; TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

**Age en années*

*** Hors TAVI*

Tableau 6 : caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie suppressive (suite)

	Lésions à l'échographie	Microbiologie	Rechutes	Récidives	Décès	Antibiothérapie
Patient 1	Pas de donnée	SARM	Oui	Non	Non	Clindamycine
Patient 2	Fuite + déhiscence prothétique	<i>Enterococcus faecalis</i>	Non	Oui	Non	Amoxicilline
Patient 3	Végétation + fuite	Streptocoque du groupe B	Non	Non	Non	Amoxicilline
Patient 4	Abcès + fuite	Streptocoque du groupe D	Non	Non	Oui	Doxycycline
Patient 5	Fuite	SASM	Non	Non	Oui	Bactrim
Patient 6	Végétation + fuite + abcès + déhiscence para-prothétique	SASM	Non	Non	Oui	Clindamycine
Patient 7	Pas de lésion	SASM	Non	Non	Non	Bactrim
Patient 8	Pas de lésion	SCN	Non	Non	Non	Doxycycline
Patient 9	Déhiscence para-prothétique	<i>Enterococcus faecalis</i>	Non	Non	Non	Amoxicilline
Patient 10	Végétation	<i>Serratia marcescens</i>	Non	Non	Non	Bactrim
Patient 11	Végétation + abcès	<i>Citrobacter koseri</i>	Non	Non	Oui	Bactrim
Patient 12	Pas de lésion	<i>Enterococcus faecalis</i>	Non	Oui	Non	Amoxicilline
Patient 13	Végétation + abcès	SCN	Non	Non	Non	Clindamycine

Abréviations : SARM : *Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline* ; SASM : *Staphylococcus Aureus Sensible à la Méricilline* ; SCN : *Staphylocoque à Coagulase Négative*

Annexe 4 : caractéristiques cliniques et paracliniques des patients ayant rechuté au terme du suivi

Tableau 8 : caractéristiques des patients ayant rechuté dans l'année

	Centre	Age *	Motif de l'absence de traitement chirurgical	Score de Charlson	D u k e	Type de prothèse	Localisation
Patient 1	Rennes	77	Comorbidités	7	C	Bioprothèse**	Aortique
Patient 2	Rennes	88	Comorbidités	10	C	Mécanique	Aortique
Patient 3	Rennes	85	Comorbidités	5	C	Bioprothèse**	Aortique
Patient 4	Nantes	78	Absence d'indication	9	C	TAVI	Aortique et mitrale
Patient 5	Bordeaux	64	Absence d'indication	4	P	TAVI	Aortique
Patient 6	Bordeaux	81	Comorbidités	5	C	Mécanique	Mitrale
Patient 7	Bordeaux	84	Absence d'indication	7	C	Bioprothèse**	Mitrale

Abréviations : C : Certain ; P : Possible ; TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

*Age en années

** Hors TAVI

Tableau 9 : caractéristiques des patients ayant rechuté dans l'année (suite)

	Lésions à l'échographi e	EI nosocomiale	Présence d'embolie	Microbiologie	Décès à 1 an	Antibio- thérapie suppressive
Patient 1	Végétation + fuite + déhiscence de la prothèse	Non	Oui	<i>Enterococcus faecalis</i>	Oui	Non
Patient 2	Pas de donnée	Non	Oui	SARM	Non	Oui
Patient 3	Fuite + déhiscence de la prothèse	Non	Oui	<i>Enterococcus faecalis</i>	Non	Oui
Patient 4	Végétation + fuite	Non	Oui	Streptocoque du groupe D	Oui	Non
Patient 5	Pas de lésion	Non	Non	<i>Enterococcus faecalis</i>	Non	Non
Patient 6	Fuite + déhiscence de la prothèse	Oui	Non	<i>Stenotrophomon as maltophilia</i>	Oui	Non
Patient 7	Végétation	Non	Non	<i>Enterococcus faecalis</i>	Non	Non

Abréviations : EI : Endocardite Infectieuse ; SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

Annexe 5 : caractéristiques cliniques et paracliniques par sous-groupes

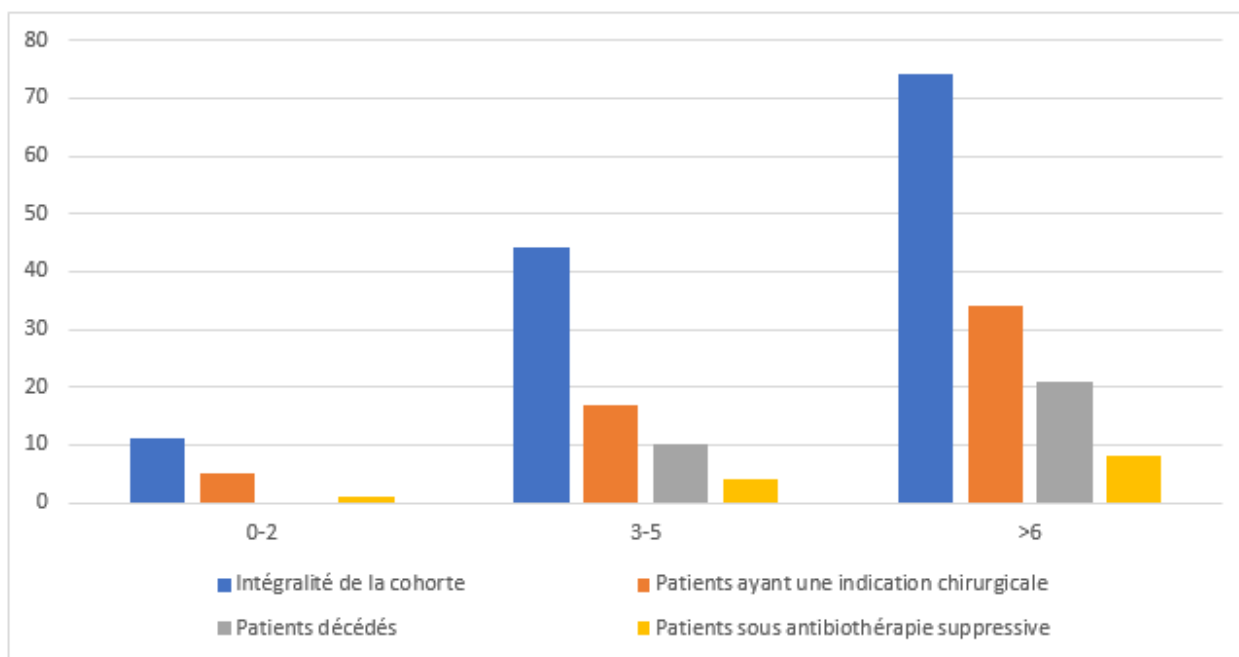


Figure 18 : répartition des patients en fonction du score de Charlson (en pourcentages)

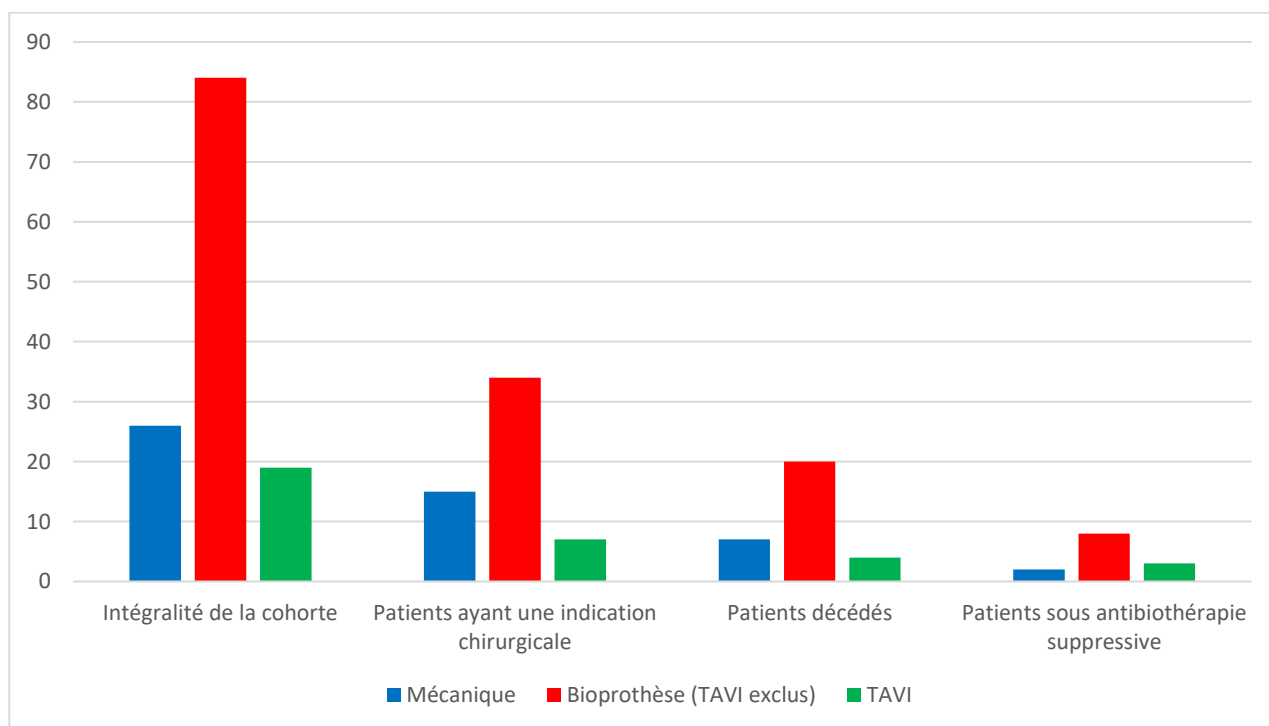


Figure 19 : répartition des types de prothèses par sous-groupes

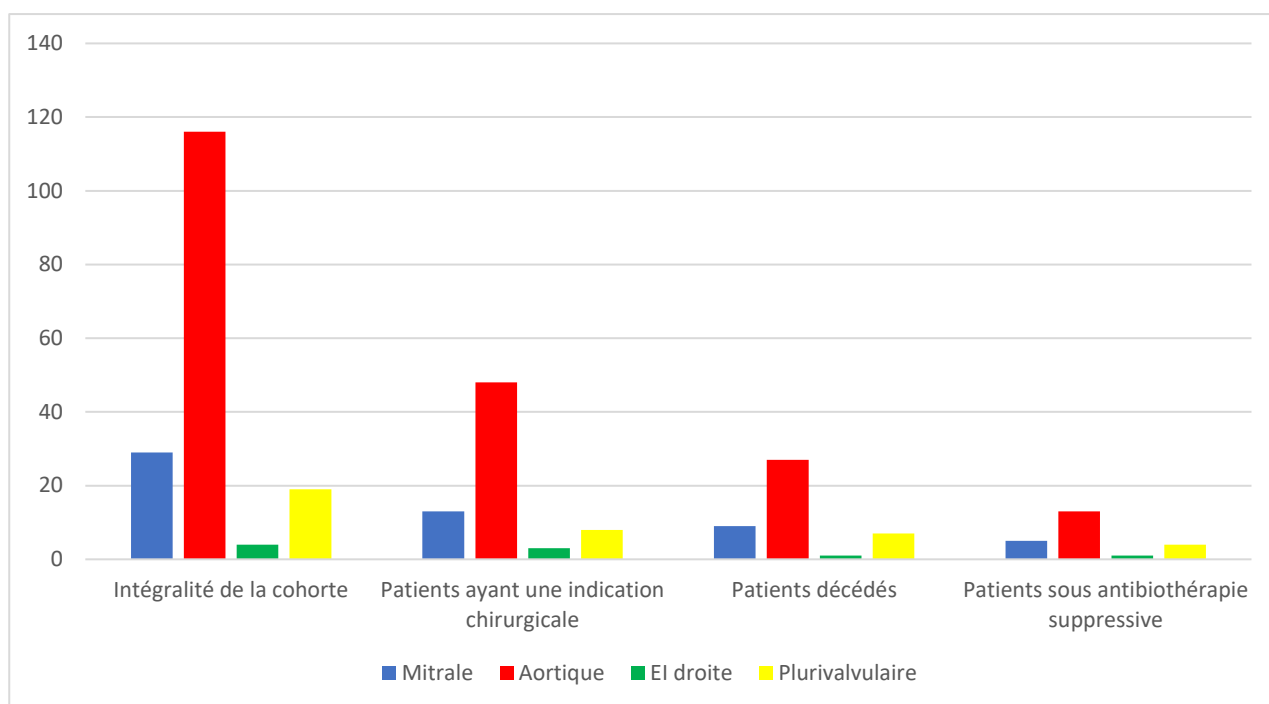


Figure 20 : répartition des valves atteintes par sous-groupes

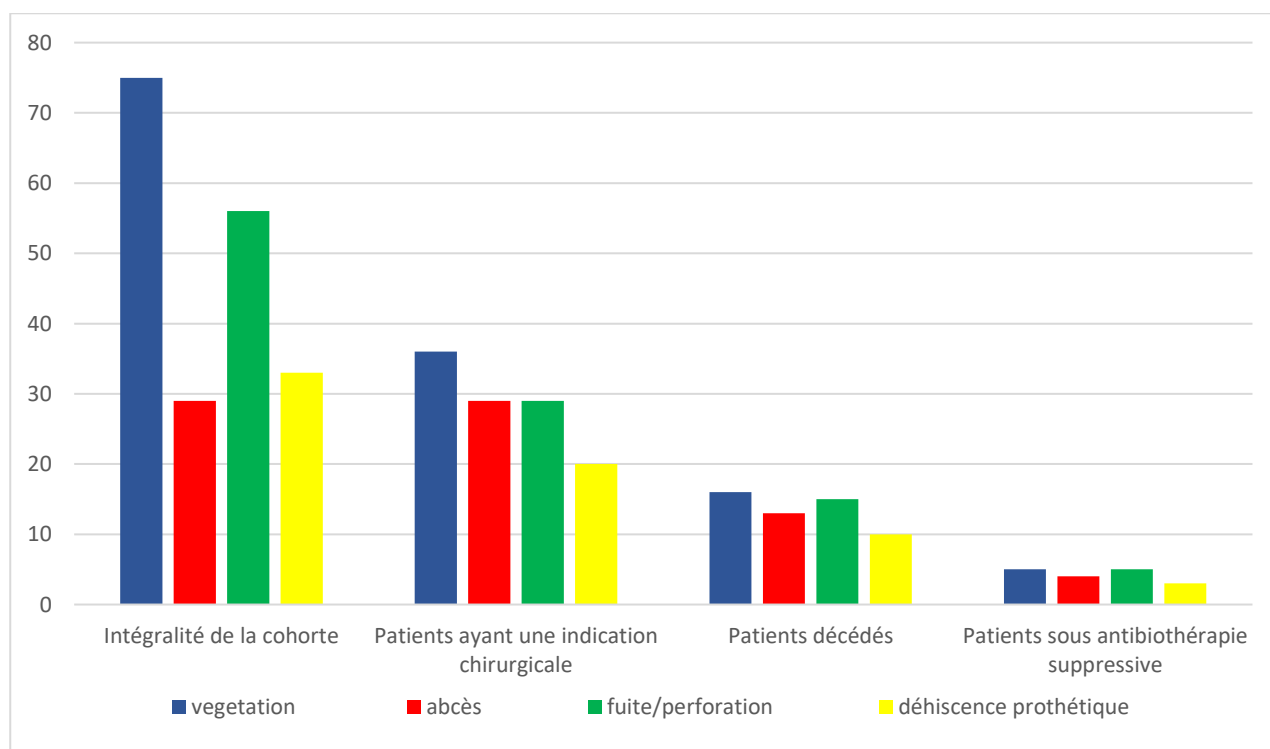


Figure 21 : répartition des lésions échographiques par sous-groupes

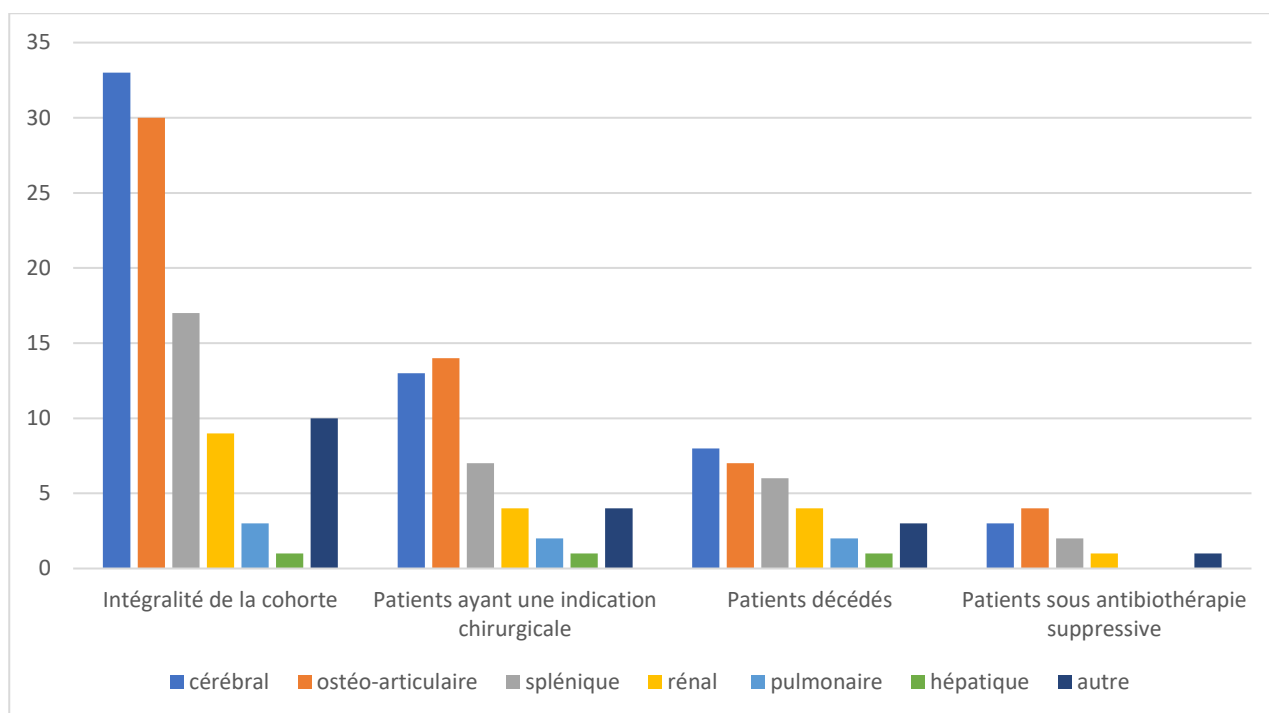


Figure 22 : répartition des embolies et localisations secondaires par sous-groupes

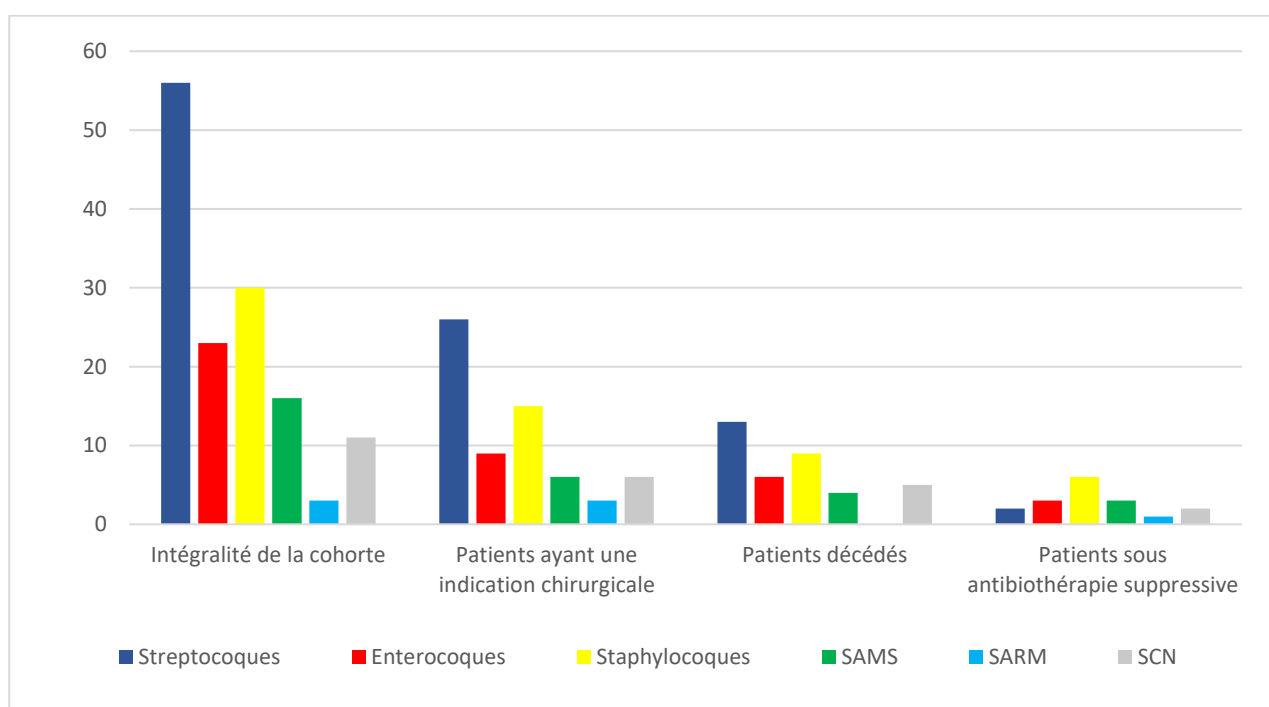


Figure 23 : répartition des données microbiologiques pour chaque sous-groupe

Abréviations : SAMS : *Staphylococcus Aureus* Sensible à la Méricilline ; SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline ; SCN : *Staphylocoque* à Coagulase Négative ; BGN : *Bacille Gram Négatif*

Annexe 6 : facteurs associés aux rechutes selon *Habib et al.*(37)

Tableau 13 : facteurs associés avec la survenue d'une rechute selon *Habib et al.*

• Inadequate antibiotic treatment (agent, dose, duration)
• Resistant microorganisms, i.e. <i>Brucella spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Bartonella spp.</i> , <i>Coxiella Burnetii</i> , fungi
• Polymicrobial infection in an IVDA
• Empirical antimicrobial therapy for BCNIE
• Periannular extension
• Prosthetic valve IE
• Persistent metastatic foci of infection (abscesses)
• Resistance to conventional antibiotic regimens
• Positive valve culture
• Persistence of fever at the seventh postoperative day
• Chronic dialysis

BCNIE = blood culture-negative infective endocarditis; IE = infective endocarditis; IVDA = intravenous drug abuser.

Vu, le Président du Jury

(tampon et signature)

Professeur David BOUTOILLE

Vu, le Directeur de Thèse

(tampon et signature)

Monsieur Raphaël LECOMTE

Vu, le Doyen de la Faculté

(tampon et signature)

Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Intérêt d'une antibiothérapie suppressive au cours des endocardites sur valve prothétique chez les patients non-opérés

RESUME

Introduction. Le pronostic des patients ayant une endocardite infectieuse sur valve prothétique et n'ayant pas bénéficié d'un traitement chirurgical a été peu étudié dans la littérature. L'objectif principal de cette étude était donc de décrire une cohorte de patients ayant présenté une endocardite infectieuse sur valve prothétique non-opérés en analysant les rechutes et la mortalité dans l'année qui suit la prise en charge.

Matériel et Méthodes. Entre juillet 2013 et décembre 2017, tous les patients ayant une endocardite infectieuse sur valve prothétique non-opérés et pris en charge dans les CHU de Bordeaux, Nantes, et Rennes ont été inclus. Les patients décédés pendant la phase initiale de traitement et les patients ayant du matériel intracardiaque ou vasculaire ont été exclus. Les données d'antibiothérapie suppressive, de suivi et de mortalité jusqu'à un an après le diagnostic ont été analysées.

Résultats. Au total, 129 patients ont été inclus dans l'étude. Le taux de mortalité entre la fin du traitement initial et 1 an était de 24,0% (31/129 patients), le taux de rechute était de 5,4% (7 patients). Parmi les 13 patients qui ont bénéficié d'une antibiothérapie suppressive (10,1%), on dénombre 2 rechutes (15,4%) et 4 décès (30,8%) contre 5 rechutes (4,3%) et 24 décès (23,3%) dans le groupe sans antibiothérapie suppressive (NS). Les facteurs associés au décès identifiés étaient les suivants chirurgie récusée (OR = 2,59 ; IC95% (1,06-6,58) ; p=0,02), abcès à l'échographie (OR = 3,65 ; IC95% (1,36-9,85) p=0,003) et présence d'embolies ou localisations secondaires hépatiques, rénaux ou ophtalmiques (OR = 3,08 ; IC95% (1,05-8,87) ; p=0,02). Le seul facteur de risque de rechute mis en évidence était d'être infecté à *Enterococcus faecalis* (OR=7,1 ; IC95% (1,1-52,1) ; p=0,02).

Conclusion. Les patients ayant une endocardite infectieuse sur valve prothétique non-opérés ont un faible risque de rechute et un taux de mortalité élevé. L'antibiothérapie suppressive ne modifie pas le pronostic de ces patients. Leur prise en charge doit être axée sur les séquelles de l'endocardite et les comorbidités souvent importantes dans ce contexte

MOTS-CLES

Endocardite – Valve Prothétique – Mortalité – Rechute – Antibiothérapie Suppressive