

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 036

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'études spécialisées en médecine générale

Par

Mademoiselle MORRIER Marine, Louise, Charlotte

Née le 11 Juillet 1986, à Bordeaux (33)

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 Avril 2015

UN AN D'ENDOCARDITES INFECTIEUSES AU CHU DE NANTES :
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE PORTANT SUR
94 CAS INCLUS DE MARS 2013 A MARS 2014

Président de jury: Monsieur le Professeur François RAFFI

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur David BOUTOILLE,

Qui m'a fait l'honneur de me confier ce travail, merci pour tout ce que ton encadrement m'aura apporté depuis l'enseignement « au lit du malade » jusqu'à la réalisation de cette thèse. Merci de tes encouragements à poursuivre ma formation en infectiologie.

Sois assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur François RAFFI,

Qui me fait l'honneur de présider ce jury, merci pour le soutien actif que vous avez apporté à la réalisation de mon projet professionnel et qui m'a permis de saisir les bonnes opportunités. Recevez ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Thierry LE TOURNEAU,

Qui me fait l'honneur de participer à ce jury, merci d'avoir accepté avec enthousiasme de juger ce travail en y apportant votre regard d'expert.

Recevez ici l'expression de tout mon respect.

A Monsieur le Docteur Thomas GUIMARD,

Qui me fait l'honneur de participer à ce jury, merci de t'être activement impliqué dans la construction de mon projet professionnel et d'avoir œuvré pour mon arrivée au CHD.

Merci pour tout ce que j'apprends à tes côtés.

Sois assuré de toute ma reconnaissance.

A Jérémie Orain et Solène Pineau :

Un immense merci pour votre aide précieuse apportée avec beaucoup de gentillesse et de disponibilité. Je vous en suis très reconnaissante.

A mes parents : Merci d'avoir soutenu activement chaque étape de ces années de médecine et pour l'amour et la vie familiale chaleureuse dont j'ai toujours été entourée.

A mes frères, François, Briec, Barthélemy et Mériadec : Merci pour votre soutien durant ces longues études et pour votre humour efficace même aux heures les plus stressantes !

A mes trois vieilles morues, Louise, Sandie et Cécile : Merci pour votre longue amitié, tous les moments passés ensemble et à venir.

A tous mes co-internes et amis Nantais : La Marikash pour toutes ces heures à « bâtons rompus », un merci tout Select à ma Choute, Audrey pour ta précieuse écoute, Anna pour ta bonne humeur, Cécile pour nos premiers pas d'interne ensemble, Marine, Elise, Solène, Marie, Romain, Charly et Noémie, Céline, Maria, Guillaume, Fx, Marion et Arthur, Thomas, Barbara, Florence, Elodie : Merci d'avoir contribué à rendre ces années d'internat tellement chouettes!

A tous ces médecins qui ont renforcé mon amour du métier et qui ont contribué à ma formation notamment infectiologique :

- Professeur Raffi et toute l'équipe de Maladies Infectieuses du CHU de Nantes,
- Professeur Bernard et toute l'équipe de Maladies Infectieuses du CHU de Tours,
- Benoit Renard, Frédéric Bontemps, Monsieur Michaud et toute l'équipe du service de médecine de l'hôpital des Sables d'Olonne,
- Philippe Perré et toute l'équipe du service de MPU-Infectiologie du CHD de la Roche sur Yon
- Cécile Le Boterff et toute l'équipe du laboratoire du CHD de la Roche sur Yon

Table des matières

1	Introduction.....	6
2	Données générales sur l'endocardite infectieuse	7
2.1	Définition.....	7
2.2	Epidémiologie.....	7
2.2.1	Incidence	7
2.2.2	Age et Sexe.....	7
2.2.3	Populations à risque	8
2.2.4	Germes impliqués.....	9
2.2.5	Localisation de l'endocardite	10
2.2.6	Modes d'acquisition	11
2.2.7	Facteurs pronostics	11
2.2.8	Evolution de l'épidémiologie	12
2.3	Diagnostic.....	12
2.3.1	Signes cliniques et biologiques	12
2.3.2	Hémocultures	12
2.3.3	Echographie cardiaque	13
2.3.4	TEP-scanner	14
2.3.5	Anatomopathologie	14
2.3.6	Critères de Duke modifiés et autres scores	15
2.4	Traitement.....	17
2.4.1	Traitement médical.....	17
2.4.2	Traitement chirurgical	22
2.4.3	Traitement préventif.....	24
2.5	Complications des Endocardites Infectieuses.....	25
2.5.1	Complications neurologiques	25
2.5.2	Emboles non neurologiques	27
2.5.3	Insuffisance cardiaque.....	27
2.5.4	Abcès intra-cardiaque.....	28
2.5.5	Persistance d'hémocultures positives.....	29
2.5.6	Insuffisance rénale.....	29

3	Matériel et Méthodes	30
3.1	Objet de l'étude	30
3.2	Population étudiée	30
3.3	Données recueillies.....	31
3.3.1	Logiciel utilisé.....	31
3.3.2	Identité du patient.....	31
3.3.3	Données physiques.....	31
3.3.4	Comorbidités	31
3.3.5	Traitements habituels	31
3.3.6	Antécédents d'endocardite infectieuse.....	32
3.3.7	Etat valvulaire préalable.....	32
3.3.8	Episode actuel d'endocardite	32
3.3.9	Données échographiques.....	32
3.3.10	Hémocultures	32
3.3.11	Bilan d'extension.....	33
3.3.12	Porte d'entrée	33
3.3.13	Accident embolique sous antibiotique	33
3.3.14	Traitement chirurgical	33
3.3.15	Traitement antibiotique	33
3.3.16	Suivi ultérieur.....	33
3.4	Analyse statistique.....	34
4	Résultats.....	35
4.1	Population.....	35
4.2	Comorbidités	36
4.3	Etat valvulaire antérieur.....	37
4.4	Diagnostic clinique	38
4.5	Diagnostic échographique	38
4.6	Diagnostic microbiologique	40
4.7	Porte d'entrée.....	42
4.8	Bilan d'extension.....	42
4.9	Traitement médical	43
4.10	Traitement chirurgical	44
4.11	Devenir des patients – Pronostic	46

4.11.1	Devenir	46
4.11.2	Mortalité	46
4.11.3	Pronostic	47
5	Discussion	48
5.1	Commentaire des résultats	48
5.2	Confrontation des résultats à d'autres études	50
5.2.1	Etude Nantaise	50
5.2.2	Etude nationale	52
5.2.3	Etude internationale	53
5.3	Limites de l'étude	54
5.4	Conclusion	55
6	Bibliographie	57
7	Annexe : courbes de Kaplan-Meier des variables significativement liées à la survie.	64

1 Introduction

L'endocardite infectieuse est une pathologie en constante évolution, potentiellement grave et qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire infectiologique, cardiologique, chirurgicale, microbiologique et même parfois neurologique, vasculaire, rhumatologique... selon les complications qu'elle engendre.

L'épidémiologie de cette pathologie s'est modifiée au fil des ans, tant dans le profil des patients atteints que dans le profil microbiologique.

Le vieillissement de la population et l'augmentation des soins invasifs, avec la iatrogénie qui en découle, font que l'incidence de l'endocardite infectieuse n'a pas diminué ces dernières décennies et aurait même tendance à augmenter malgré l'amélioration du niveau de soins dans les pays occidentaux.

Les stratégies de prise en charge antibiotique se sont modifiées avec comme objectifs notamment de raccourcir les durées de traitement, de diminuer la fréquence des effets secondaires et de gagner en efficacité. La place de la chirurgie reste toujours délicate à déterminer, étant souvent discutée chez des patients fragiles.

Le pronostic de l'endocardite infectieuse reste à ce jour sévère.

Le but de ce travail était d'étudier le profil épidémiologique des patients pris en charge au CHU de Nantes de 2013 à 2014 pour une endocardite infectieuse afin de voir si les évolutions décrites dans la littérature ces dernières années étaient également constatées dans notre centre.

Il s'agissait également de faire un bilan sur la prise en charge de ces patients, médicale et chirurgicale ainsi que sur leur devenir, dans notre centre, à la faveur de la constitution d'une base de données locale consacrée à l'endocardite infectieuse.

2 Données générales sur l'endocardite infectieuse

2.1 Définition

L'endocardite est représentée par la greffe et la prolifération d'un germe au niveau de lésions cardiaques organiques préexistantes, que sont les lésions valvulaires (rhumatismales ou non), les cardiopathies congénitales et les prothèses valvulaires.

L'endocardite infectieuse s'exprime non seulement sur un mode local par des lésions valvulaires (dont la forme caractéristique est la végétation), mais également sur un mode hémodynamique (risque d'insuffisance cardiaque), sur un mode infectieux (syndrome inflammatoire et essaimage septique secondaire), et sous la forme d'une maladie générale avec possibles complications vasculaires et rénales (glomérulonéphrite, insuffisance rénale, anévrisme, hémorragies, ischémie de membre, AVC ou infarctus périphériques...).

2.2 Epidémiologie

2.2.1 Incidence

Plusieurs études de population ces dernières années ont évalué une incidence de l'endocardite infectieuse, allant de 3.1 à 7.9 cas pour 100.000 personne-années. On note une tendance à l'augmentation de l'incidence particulièrement chez les femmes (1-4).

2.2.2 Age et Sexe

L'âge moyen a tendance à augmenter, de 45 ans dans les années 80 jusqu'à 58 voire 70 ans dans les années 2000 (2,5,6).

Les hommes restent majoritairement atteints avec un ratio homme/femme de 1.7/1 à plus de 2/1 (3,4,7,8).

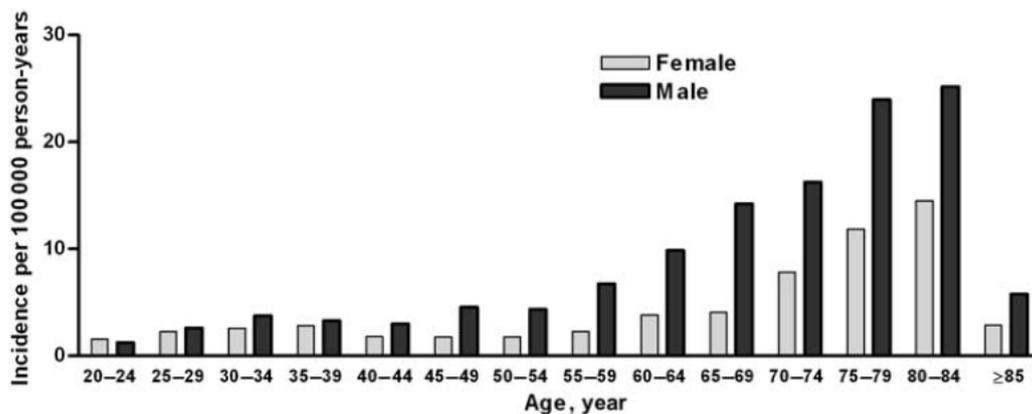


Figure 1 : Incidence de l'endocardite infectieuse par âge et sexe dans une étude de population Australienne de 2000 à 2006 (9).

2.2.3 Populations à risque

On note une modification des facteurs de risque, avec une diminution de la proportion de rhumatisme articulaire aigu qui pouvait atteindre 30% dans les années 70 et qui ne représente actuellement qu'entre 3 et 5% des cas d'endocardite.

La dégénérescence valvulaire est quant à elle devenue le facteur de risque principal des endocardites sur valve native et la présence d'une valve prothétique est de plus en plus fréquente.

Bien que l'usage de drogues en intraveineux représente un facteur de risque réel, il n'est retrouvé que chez 3 à 10% des patients présentant une endocardite.

Les cardiopathies congénitales sont bien identifiées comme étant un facteur de risque de développer une endocardite infectieuse et par ailleurs certaines comorbidités sont fréquemment retrouvées comme le diabète, l'insuffisance rénale chronique ou une néoplasie évolutive.

Enfin, la part d'endocardites liées à des soins invasifs apparaît être de plus en plus importante et peut atteindre jusqu'à 30% des cas: dispositif intra cardiaque, voie d'abord intra-veineuse chronique, hospitalisation dans les 3 mois précédents, ou bien encore l'hémodialyse sont autant de situations à risque (2,4,5,9).

2.2.4 Germes impliqués

2.2.4.1 *Staphylocoque*

Le staphylocoque doré est devenu sur les dernières décennies la première espèce pourvoyeuse d'endocardite infectieuse, retrouvé dans 26 à 32% des cas.

Les staphylocoques à coagulase négative sont également de plus en plus fréquents comptant pour 5 à 10% des germes impliqués, en majorité dans les endocardites sur prothèse. Ceci fait que les endocardites staphylococciques sont devenues les plus fréquentes, ce qui est représenté sur la figure 2 (6,9,10).

Ces variations peuvent-être reliées à une augmentation de l'utilisation de drogues intraveineuses, ce qui est particulièrement vrai aux Etats-Unis (6), mais surtout à une augmentation des soins invasifs (cathéter veineux de longue durée, hémodialyse,...).

Parmi les staphylocoques à coagulase négative, *Staphylococcus lugdunensis* doit être considéré à part du fait de son caractère agressif devant faire discuter une chirurgie rapide (11).

Les endocardites staphylococciques représentent une part importante des endocardites liées aux soins avec des taux de 58 à 67% (5,10). Cependant, il a pu être retrouvé des taux similaires d'endocardites staphylococciques de 33% et 32% respectivement pour les endocardites liées et non-liées aux soins (9).

La résistance à la méthicilline s'observe pour 13 à 20% des *Staphylococcus aureus* (9,10), variable selon les pays, avec pour les Etats-Unis le poids des infections communautaires liées au clone méthicilline-résistant USA 300, quasi-absent en Europe.

2.2.4.2 *Entérocoque*

Les entérocoques ont également vu leur fréquence augmenter jusqu'à représenter environ 10% des cas (6,9,10). Ils semblent d'avantage présents dans les endocardites liées aux soins (16% des cas) que dans les endocardites non liées aux soins (6%) (9). Les infections à entérocoque affectent classiquement des patients plus âgés, ou qui ont des lésions valvulaires préexistantes, un diabète, un cathéter longue durée ou qui sont dialysés (12).

2.2.4.3 Streptocoque

Les streptocoques, toutes espèces confondues, sont retrouvés dans 30 à 36 % des cas (2,5,10). La fréquence des streptocoques oraux a considérablement diminué au cours des dernières décennies passant de 50% des cas d'endocardites en 1970 à 30% voire même moins de 20% dans les années 2000 (2,10).

2.2.4.4 Champignons

Les endocardites fongiques représentent moins de 2% des endocardites infectieuses mais leur pronostic reste sombre notamment parce qu'elles affectent des populations fragiles. La mortalité a néanmoins baissé de 86% dans les années 60 à 56% à la fin des années 90. Les facteurs de risques principaux sont désormais la présence d'une valve prothétique, le port d'un cathéter de longue durée et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre. Les endocardites candidosiques sont les plus fréquentes, suivies des endocardites aspergillaires (13).

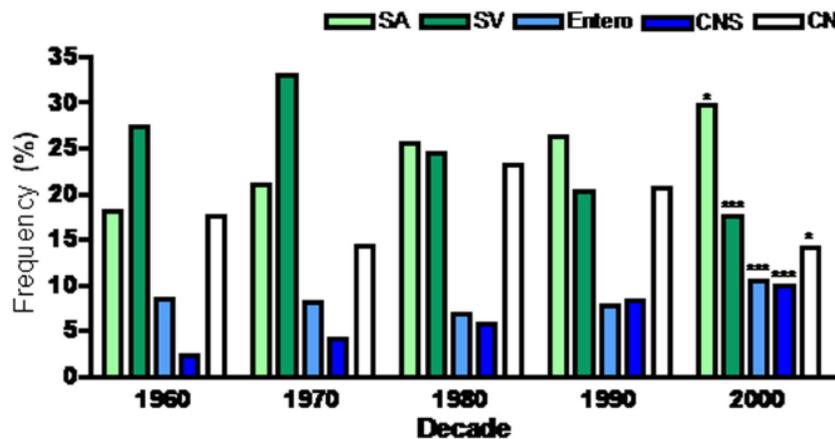


Figure 2 : Microbiologie des endocardites infectieuses de par le monde (6).

SA=*Staphylococcus aureus*, SV= *Streptococcus viridans*, Entero= *Enterococcus*, CNS= *Staphylococcus coagulase negative*, CN= *hémocultures négatives*

2.2.5 Localisation de l'endocardite

La valve aortique est atteinte dans 30 à 32% des cas, la valve mitrale dans 34 à 60% des cas, et les deux sont atteintes dans 11 à 12% des cas (2,9,10). La valve tricuspide est touchée dans 7 à 8% des cas (9,10).

2.2.6 Modes d'acquisition

- mode d'acquisition communautaire : environ 70% des cas (5,10) .
- mode d'acquisition lié aux soins (nosocomial et non nosocomial) : 26% des cas (10).
- mode d'acquisition exclusivement nosocomial : 14% des cas (5).
- mode d'acquisition non-nosocomial lié aux soins : 9 à 30% des cas (5,9).

2.2.7 Facteurs pronostics

Staphylococcus aureus est en lui-même un facteur de risque, associé à un taux de mortalité plus élevé notamment en cours d'hospitalisation, de même qu'un mode d'acquisition lié aux soins (6,9,10,14). Les deux sont de toutes façons liés puisque *Staphylococcus aureus* est le germe prédominant en cas d'acquisition liée aux soins (9,10).

Par ailleurs, on note comme facteurs de risque de mortalité : l'âge croissant, l'œdème aigu pulmonaire, la présence d'une valve prothétique, une végétation mitrale, les complications paravalvulaires comme les embolies cérébraux, la persistance d'hémocultures positives à 72h, la présence de comorbidités avec un index de Charlson élevé, une néoplasie évolutive, une insuffisance rénale chronique et une hospitalisation dans les 90 jours précédents (3,5,15).

Les streptocoques oraux et la chirurgie sont quant à eux associés à un meilleur pronostic (5).

La mortalité hospitalière est de 15 à 26% mais ceci varie selon les sous-groupes de patients, ainsi elle peut-être de moins de 10% pour les patients avec une endocardite du cœur droit ou une endocardite du cœur gauche à streptocoque sur valve native alors qu'elle peut atteindre plus de 40% parmi les patients présentant une endocardite à *Staphylococcus aureus* sur valve prothétique (3,8) .

Cette mortalité semble pouvoir diminuer dès lors qu'une prise en charge standardisée et multidisciplinaire, du diagnostic à la thérapeutique, est instaurée (16).

2.2.8 Evolution de l'épidémiologie

Pour résumer, on peut donc retenir que l'endocardite infectieuse est de moins en moins une pathologie du sujet jeune et de plus en plus une pathologie du sujet âgé présentant une dégénérescence valvulaire ou porteur d'une prothèse valvulaire.

L'émergence de nouveaux facteurs de risque, représentés par l'utilisation de drogues intraveineuses et surtout le développement des soins invasifs, fait que l'incidence de l'endocardite infectieuse ne diminue pas et a même tendance à augmenter. Le profil microbiologique associé à cette modification des facteurs de risque change donc lui aussi, avec une diminution des cas d'endocardites liées aux streptocoques et une augmentation des cas liés aux staphylocoques et à l'entérocoque.

2.3 Diagnostic

2.3.1 Signes cliniques et biologiques

Les signes cliniques les plus fréquents sont la fièvre, présente chez plus de 95% des patients, et l'apparition d'un nouveau souffle de régurgitation chez quasiment la moitié des patients (5). Viennent ensuite l'aggravation d'un souffle connu, les embolies vasculaires, la splénomégalie, les hémorragies sous-unguéales, les lésions de Janeway, les faux-panaris d'Osler et les nodules de Roth.

Les signes biologiques, quant à eux, sont représentés en premier lieu par une élévation de la CRP et de la VS chez 60% des patients. L'hématurie est retrouvée chez 20% des patients et l'augmentation du facteur rhumatoïde, plus rare, chez 5% des patients (5).

2.3.2 Hémocultures

La réalisation d'hémocultures avant la mise sous antibiotiques demeure la pierre angulaire du diagnostic d'endocardite infectieuse, et les deux premières paires sont positives dans plus de 90% des cas.

Cependant, les hémocultures peuvent être négatives. Ceci est principalement lié à 3 types de situations : l'exposition à un traitement antibiotique préalable, les endocardites dues à des germes à croissance lente comme les streptocoques déficients ou bien les germes du groupe HACCEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*,

Capnocytophaga, *Eikenella corrodens*, and *Kingella kingae*), et enfin les endocardites dues à des germes intra-cellulaires. Ceux-ci sont représentés par *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp*, *Legionella spp*, *Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp*, *Brucella spp*, *Tropheryma whipplei*.

Le diagnostic microbiologique des endocardites à hémocultures négatives peut être aidé par l'utilisation de milieux de cultures inhibant l'effet des antibiotiques, par une mise en incubation prolongée des hémocultures et enfin par la réalisation de sérologies ou de PCR sur des fragments tissulaires, valvulaires ou emboliques par exemple (4). En France, les germes intra-cellulaires impliqués correspondent quasi exclusivement à *Coxiella burnetii* et *Bartonella spp* et le bilan peut donc se limiter en première intention à la recherche sérologique de ces deux agents pathogènes (17).

Dans le cas des endocardites fongiques, les hémocultures demeurent l'élément clé du diagnostic avec une sensibilité de 50 à 75% pour *Candida albicans*. Le diagnostic peut être aidé par l'utilisation de nouveaux outils tels que les anticorps mannane et anti-mannane et le β -1,3-D-glucan ou bien la détection de l'antigène galactomannane pour l'*Aspergillus* (sensibilité quasi nulle des hémocultures dans ce cas-là) (13).

2.3.3 Echographie cardiaque

Trois anomalies écho-cardiographiques sont retenues comme critères majeurs d'endocardite (18):

- présence de végétations, définies comme des masses mobiles écho-denses implantées sur la valve ou la paroi de l'endocarde sur la trajectoire d'un jet de régurgitation ou implantées sur un matériel prothétique
- présence d'un abcès
- présence d'une nouvelle déhiscence de valve prothétique

La sensibilité supérieure de l'échocardiographie trans-oesophagienne (ETO) par rapport à l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) est largement admise notamment pour la détection de petites végétations ou de complications comme l'abcès et particulièrement dans le cas des valves prothétiques (19–21).

Cependant, dans les cas d'endocardites du cœur doit sur valve tricuspide survenant majoritairement chez des usagers de drogues intra veineuses, jeunes et bien échogènes, avec de larges végétations, l'ETO n'apporte pas de bénéfice par rapport à l'ETT (22).

De plus, l'ETT malgré sa faible sensibilité garde une bonne valeur prédictive négative pouvant permettre, selon le contexte clinique, d'éliminer une endocardite infectieuse sans recourir obligatoirement à l'ETO (23).

On rappelle que les éléments clinico-biologiques sont importants pour déterminer si le diagnostic d'endocardite infectieuse est plausible. Ainsi l'absence conjointe des 5 critères suivants permet d'éliminer le diagnostic d'endocardite infectieuse sans même recourir à l'échocardiographie : la positivité des hémocultures, la présence d'une valve prothétique, une histoire récente d'injection de drogues intra-veineuses, un abord veineux central, un phénomène embolique/vasculaire (24).

Quand le diagnostic d'endocardite est fortement suspecté avec un premier examen échocardiographique négatif, il convient de le répéter particulièrement chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire aortique et présentant une bactériémie à Gram positif (25). La répétition des examens est intéressante dans une certaine limite. Au-delà de 3 échocardiographies il n'y a pas de nouvelles données retrouvées (26).

2.3.4 TEP-scanner

Si l'apport de la tomographie par émission de positons (TEP) couplée au scanner n'est pas encore complètement acquis, pouvant pêcher par manque de sensibilité (27), cela reste un outil prometteur particulièrement dans le cas des endocardites infectieuses sur valve prothétique où l'échocardiographie, y compris trans-oesophagienne, peut être prise à défaut.

Le TEP scanner peut alors montrer des signes précoces d'infection valvulaire et le suivi de la SUV (standardized uptake value) permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique.

Cet examen permet en outre, dans le même temps, de rechercher des métastases septiques (28–30).

2.3.5 Anatomopathologie

Un examen histologique objectivant une endocardite évolutive permet de poser le diagnostic d'endocardite infectieuse de façon certaine (31).

Plusieurs lésions peuvent être retrouvées à l'examen anatomopathologique :

- L'organisme bactérien peut être visualisé directement, avec parfois l'aide de colorations spéciales (Giemsa, Grocott-Gomori methenamine silver, Brown-Brenn Gram, Warthin-Starry, et acide périodique de Schiff).
- L'inflammation aiguë est définie par la présence de leucocytes polynucléaires dans un infiltrat de cellules inflammatoires.
- L'inflammation chronique est définie comme un infiltrat de cellules inflammatoires (histiocytes, lymphocytes..) sans polynucléaires.

La plupart des cas d'endocardites à germes extra-cellulaires sont caractérisés par une inflammation riche en neutrophiles et des végétations de grande taille, à l'inverse des endocardites à germes intra-cellulaires (*Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei*, *Bartonella spp.*) qui sont caractérisées par des signes inflammatoires plus modérés et des végétations de petite taille.

La coloration de Gram peut être faite en microbiologie et/ou en anatomopathologie. Il arrive qu'elle ne soit positive qu'en anatomopathologie (10% des cas). Cependant, la coloration microbiologique semble plus sensible.

Dans tous les cas, seule la culture de valve positive permet de conclure à une endocardite infectieuse encore évolutive au moment de la chirurgie. En effet, la présence d'un micro-organisme visualisé au sein d'un fragment tissulaire ne prouve pas qu'il s'agisse d'un micro-organisme vivant. Cela peut prendre plusieurs mois à une bactérie morte au sein d'une végétation pour être éliminée par phagocytose ou par lyse cellulaire (32,33).

2.3.6 Critères de Duke modifiés et autres scores

Les critères de Duke originaux proposés en 1994 (34) ont été modifiés en 2000 (31).

La définition des « cas possibles d'endocardite infectieuse » a été revue pour gagner en spécificité sans perte majeure de sensibilité.

Le critère mineur « échocardiographie ne réunissant pas les critères majeurs » a été retiré. Concernant les critères majeurs, une bactériémie à *Staphylococcus aureus*, qu'elle soit nosocomiale ou non et qu'elle soit associée ou non à une porte d'entrée supprimable est dorénavant considérée comme un critère majeur, de même qu'une seule hémoculture positive à *Coxiella burnetii* ou un titre d'anticorps IgG de phase I > 1 :800 (35).

Definite infective endocarditis

Pathologic criteria

- (1) Microorganisms demonstrated by culture or histologic examination of a vegetation, a vegetation that has embolized, or an intracardiac abscess specimen; or
- (2) Pathologic lesions; vegetation or intracardiac abscess confirmed by histologic examination showing active endocarditis

Clinical criteria^a

- (1) 2 major criteria; or
- (2) 1 major criterion and 3 minor criteria; or
- (3) 5 minor criteria

Possible infective endocarditis

- (1) **1 major criterion and 1 minor criterion; or**
- (2) **3 minor criteria**

Rejected

- (1) Firm alternate diagnosis explaining evidence of infective endocarditis; or
- (2) Resolution of infective endocarditis syndrome with antibiotic therapy for ≤ 4 days; or
- (3) No pathologic evidence of infective endocarditis at surgery or autopsy, with antibiotic therapy for ≤ 4 days; or
- (4) Does not meet criteria for possible infective endocarditis, as above

Figure 3 : Définition des endocardites infectieuses selon les critères de Duke modifiés (31).

Major criteria

Blood culture positive for IE

Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:

Viridans streptococci, *Streptococcus bovis*, HACEK group, *Staphylococcus aureus*; or
Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or

Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures, defined as follows:

At least 2 positive 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 sample drawn at least 1 h apart)

Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or antiphase I IgG antibody titer >1 : 800

Evidence of endocardial involvement

Echocardiogram positive for IE (TEE recommended in patients with prosthetic valves, rated at least “possible IE” by clinical criteria, or complicated IE [paravalvular abscess]; TTE as first test in other patients), defined as follows :

Oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or

Abscess; or

New partial dehiscence of prosthetic valve

New valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur not sufficient)

Minor criteria

Predisposition, predisposing heart condition or injection drug use

Fever, temperature $>38^{\circ}\text{C}$

Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway’s lesions

Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler’s nodes, Roth’s spots, and rheumatoid factor

Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above^a or serological evidence of active infection with organism consistent with IE

Echocardiographic minor criteria eliminated

Figure 4 : Définition des termes utilisés dans les critères de Duke modifiés (31)

2.4 Traitement

2.4.1 Traitement médical

2.4.1.1 Traitement probabiliste

Le tableau 1 résume les recommandations actuelles concernant la prise en charge médicamenteuse probabiliste des endocardites infectieuses :

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence	Comments
Native valves				
Ampicillin-Sulbactam, or Amoxicillin-Clavulanate, with Gentamicin ^a	12 g/day i.v. in 4 doses	4–6	IIb C	Patients with blood-culture negative IE should be treated in consultation with an infectious disease specialist.
	12 g/day i.v. in 4 doses	4–6	IIb C	
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses.	4–6		
Vancomycin ^b with Gentamicin ^a with Ciprofloxacin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4–6	IIb C	For patients unable to tolerate β-lactams. Ciprofloxacin is not uniformly active on <i>Bartonella</i> spp. Addition of doxycycline (see Table 16) is an option if <i>Bartonella</i> spp. is likely.
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses.	4–6		
	1000 mg/day orally in 2 doses or 800 mg/day i.v. in 2 doses	4–6		
Prosthetic valves (early, < 12 months post surgery)				
Vancomycin ^b with Gentamicin ^a with Rifampin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	6	IIb C	If no clinical response, surgery and maybe extension of the antibiotic spectrum to gram-negative pathogens must be considered.
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses.	2		
	1200 mg/day orally in 2 doses			
Prosthetic valves (late, ≥ 12 months post surgery)				
Same as for native valves				

Tableau 1 : Traitement empirique des endocardites infectieuses avant ou sans documentation
(36)

2.4.1.2 Staphylocoque

Le tableau 2 résume les recommandations actuelles concernant la prise en charge des endocardites à staphylocoque avec l'utilisation indispensable de la rifampicine en cas de présence d'une valve prothétique:

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Native valves			
Methicillin-susceptible staphylococci:			
(Flu)cloxacillin or Oxacillin <i>with</i> Gentamicin ^a	12 g/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I B
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses <i>Paediatric doses:</i> ^b Oxacillin or (Flu)cloxacillin 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses. Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses.	3–5 days	
Penicillin-allergic patients or methicillin-resistant staphylococci:			
Vancomycin ^c <i>with</i> Gentamicin ^a	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4–6	I B
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses <i>Paediatric doses:</i> ^b Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses.	3–5 days	
Prosthetic valves			
Methicillin-susceptible staphylococci:			
(Flu)cloxacillin, or Oxacillin <i>with</i> Rifampin ^d and Gentamicin ^e	12 g/day i.v. in 4–6 doses	≥ 6	I B
	1200 mg/day i.v. or orally in 2 doses	≥ 6	
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses <i>Paediatric doses:</i> ^b Oxacillin and (Flu)cloxacillin as above. Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses.	2	
Penicillin-allergic patients and methicillin-resistant staphylococci:			
Vancomycin ^c <i>with</i> Rifampin ^d and Gentamicin ^e	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	≥ 6	I B
	1200 mg/day i.v. or orally in 2 doses	≥ 6	
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses <i>Paediatric doses:</i> ^b As above.	2	

Tableau 2 : Traitement antibiotique des endocardites infectieuses à Staphylocoque (36).

La Daptomycine, un lipopeptide, a montré son intérêt dans la prise en charge des endocardites à staphylocoque difficiles à traiter, notamment à SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) et/ou sur dispositif cardiaque implantable. La dose initiale étudiée de 6 mg/kg/jour s'est finalement avérée insuffisante pour éviter l'émergence de résistances sous traitement et une dose de 10 à 12mg/kg/jour semble plus efficace avec une bonne tolérance (37–41).

La Ceftaroline, bêta-lactamine ayant une activité anti-SARM, a montré dans les modèles animaux une forte activité bactéricide sans émergence de mutants résistants, que ce soit sur des souches de staphylocoque doré sensibles à la méthicilline, résistantes à la méthicilline ou bien intermédiaires aux glycopeptides. Elle est donc prometteuse pour le traitement des endocardites sévères à staphylocoque doré et plusieurs case-reports attestent de son efficacité y compris sur des souches de sensibilité diminuée à la Vancomycine ou à la Daptomycine (42,43).

Le Linezolide, une oxazolidinone, a pu également montrer des résultats encourageants dans le traitement des bactériémies persistantes à SARM y compris dans les cas d'endocardites (44–46) . Son spectre d'activité touche tous les cocci Gram +. Cependant, il s'agit d'un antibiotique bactériostatique et non bactéricide, dont l'efficacité semble plus aléatoire. Si son utilisation par voie orale et l'absence d'adaptation à la fonction rénale peuvent s'avérer très utiles, sa tolérance notamment hématologique (thrombopénie) complique son utilisation (47–49).

2.4.1.3 Streptocoque

Le tableau 3 résume les recommandations actuelles concernant la prise en charge des endocardites à streptocoque :

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Strains fully susceptible to penicillin (MIC <0.125 mg/L)			
Standard treatment			
Penicillin G ^b or Amoxicillin ^d or Ceftriaxone ^e	12–18 million U/day i.v. in 6 doses 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose <i>Paediatric doses:^f</i> Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses. Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses. Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose.	4 ^c 4 ^c 4 ^c	I B I B I B
Two-week treatment^(g)			
Penicillin G or Amoxicillin ^d or Ceftriaxone ^e <i>with</i> Gentamicin ^h or Netilmicin	12–18 million U/day i.v. in 6 doses 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose 4–5 mg/kg/day i.v. in 1 dose <i>Paediatric doses:^f</i> Penicillin, amoxicillin and ceftriaxone as above. Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose or in 3 equally divided doses.	2 2 2 2 2	I B I B I B I B I B
In beta-lactam allergic patients			
Vancomycin ⁱ	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses <i>Paediatric doses:^f</i> Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses.	4 ^c	I C
Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.125–2 mg/L)			
Standard treatment			
Penicillin G or Amoxicillin ^d <i>with</i> Gentamicin ^h	24 million U/day i.v. in 6 doses 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 ^c 4 ^c 2	I B I B I B
In beta-lactam allergic patients			
Vancomycin ⁱ <i>with</i> Gentamicin ^h	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses <i>Paediatric doses:^f</i> As above. 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 ^c 2	I C I B

Tableau 3 : Traitement antibiotique des endocardites à streptocoques oraux ou streptocoques du groupe D (36).

L'utilisation de Ceftriaxone en une prise par jour pendant 4 semaines est aussi efficace que l'utilisation de Ceftriaxone en une prise par jour pendant 6 semaines plus Gentamicine 2 semaines sur les streptocoques de sensibilité non diminuée à la pénicilline (50). Ceci est particulièrement intéressant pour la prise en charge ambulatoire des patients.

2.4.1.4 Entérocoque

Le tableau 4 résume les recommandations actuelles concernant la prise en charge des endocardites à entérocoque :

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Beta-lactam and gentamicin susceptible strain (for resistant isolates see^{a,b,c})			
Amoxicillin <i>with</i> Gentamicin ^e	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses. <i>Paediatric doses:^f</i> Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses. Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses.	4–6 ^d 4–6	I B
OR			
Ampicillin <i>with</i> Gentamicin ^e	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses <i>Paediatric doses:^f</i> Ampicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses. Gentamicin as above.	4–6 ^d 4–6	I B
OR			
Vancomycin ^g <i>with</i> Gentamicin ^e	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses <i>Paediatric doses:^f</i> Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses. Gentamicin as above.	6 6	I C

Tableau 4 : Traitement antibiotique des endocardites infectieuses à entérocoque (36).

L'utilisation des aminosides au cours de l'endocardite à *Enterococcus faecalis* a évolué ces dernières années.

La durée de bithérapie classiquement recommandée de 4 à 6 semaines semble pouvoir être raccourcie à 2 semaines afin d'éviter notamment la mauvaise tolérance rénale (51) .

L'association Amoxicilline-Ceftriaxone est aussi efficace que l'association Amoxicilline-Gentamicine dans les endocardites à *Enterococcus faecalis*, et permet d'être utilisée quel que soit le niveau de résistance de l'entérocoque aux aminosides et avec un taux d'effets indésirables beaucoup plus faible, notamment en terme d'insuffisance rénale (52).

2.4.1.5 *Champignons*

Le traitement des endocardites fongiques nécessite une bithérapie, souvent l'amphotéricine B liposomale associée à un azolé. L'utilisation d'une échinocandine est une alternative avec un profil de tolérance plus favorable. Les azolés peuvent être utilisés en traitement suppressif au long cours notamment chez les patients qui n'ont pas pu bénéficier d'une chirurgie de remplacement valvulaire, les patients qui avaient une culture de valve positive au moment de la chirurgie, les patients qui ont eu une candidémie prolongée ou les patients avec un dispositif intra-cardiaque qui n'aurait pu être retiré (13,36).

2.4.2 **Traitement chirurgical**

La chirurgie est indiquée dans les situations suivantes (36):

- . Insuffisance cardiaque,
- . Processus infectieux non contrôlé : fièvre persistant plus de 7-10 jours ou infection localement évolutive (augmentation de taille de la végétation, abcès, faux anévrysmes),
- . Prévention d'embolies systémiques,
- . Micro-organismes difficiles à traiter : champignons, SARM, entérocoque résistant à la vancomycine ou BGN (bacilles Gram négatif).

Même s'il a pu être évoqué que la chirurgie n'apportait pas de bénéfice sur la survie à 6 mois des patients présentant une endocardite infectieuse du cœur gauche (53) il semblerait en fait qu'elle soit associée à une réduction de la mortalité à long terme notamment dans les sous-groupes de patients présentant un évènement embolique, une insuffisance cardiaque ou un abcès intracardiaque durant la période hospitalière (54) .

Cependant, dans les endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus* (ayant le taux de mortalité le plus élevé), l'étude de la survie à 1 an au sein de la Cohorte Internationale Endocardite n'a pas retrouvé de bénéfice de la chirurgie en analyse multivariée, alors que l'âge, un accident vasculaire cérébral (AVC) et une insuffisance cardiaque ressortent comme étant des facteurs indépendants associés à la mortalité à 1 an (55).

Le moment idéal pour intervenir est difficile à déterminer mais une intervention chirurgicale réalisée à la phase initiale de la prise en charge, et même durant la première semaine de prise en charge en cas d'urgence (insuffisance cardiaque aigue par exemple), serait associée à une réduction de la mortalité toutes causes et des phénomènes emboliques. Ceci est particulièrement vrai chez les patients jeunes, présentant une infection à *Staphylococcus aureus* avec une large végétation et une insuffisance cardiaque. Le risque de rechute après une chirurgie précoce demeure incertain (56–58).

La présence d'une complication touchant le système nerveux central rend le choix du moment opportun encore plus délicat. En effet, l'héparinisation systémique et la circulation extracorporelle peuvent accroître le risque de complications neurologiques. Dans le cas des accidents ischémiques transitoires ou des embolies asymptomatiques, la chirurgie peut être pratiquée sans délai. Dans le cas des accidents ischémiques constitués, il convient de s'assurer de l'absence d'effet de masse et idéalement d'attendre 3 à 4 semaines avant la chirurgie. Cependant, si la situation l'exige avec une indication opératoire formelle, celle-ci peut être effectuée avec un risque neurologique relativement bas (3 à 6%) après avoir éliminé par l'imagerie une complication hémorragique (59,60) .

Le type d'intervention chirurgicale, remplacement valvulaire ou réparation valvulaire, dépend des cas mais la réparation valvulaire doit être préférée chaque fois que possible. En effet, le remplacement valvulaire semble être associé à une plus grande morbidité et mortalité à long terme (mais les patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire sont aussi ceux présentant les plus grands dommages valvulaires initiaux et le plus de complications ce qui peut expliquer cette moins bonne évolution) (61) .

2.4.3 Traitement préventif

Les tableaux ci-après résument les populations devant bénéficier d'une prophylaxie antibiotiques et quelle prophylaxie utiliser :

Recommendations: prophylaxis	Class ^a	Level ^b
Antibiotic prophylaxis should only be considered for patients at highest risk of IE 1. Patients with a prosthetic valve or a prosthetic material used for cardiac valve repair 2. Patients with previous IE 3. Patients with congenital heart disease a. cyanotic congenital heart disease, without surgical repair, or with residual defects, palliative shunts or conduits b. congenital heart disease with complete repair with prosthetic material whether placed by surgery or by percutaneous technique, up to 6 months after the procedure c. when a residual defect persists at the site of implantation of a prosthetic material or device by cardiac surgery or percutaneous technique	IIa	C
Antibiotic prophylaxis is no longer recommended in other forms of valvular or congenital heart disease	III	C

Tableau 5 : Cardiopathies à haut risque d'endocardite infectieuse pour qui une prophylaxie est recommandée en cas de procédure à haut risque (36).

		Single dose 30–60 minutes before procedure	
Situation	Antibiotic	Adults	Children
No allergy to penicillin or ampicillin	Amoxicillin or ampicillin*	2 g p.o. or i.v.	50 mg/kg p.o. or i.v.
Allergy to penicillin or ampicillin	Clindamycin	600 mg p.o. or i.v.	20 mg/kg p.o. or i.v.

Tableau 6 : Prophylaxie recommandée pour les gestes dentaires à risque (36).

Les procédures à risque ne sont plus représentées que par les gestes dentaires nécessitant la manipulation de la région gingivale ou apicale ou nécessitant une perforation de la muqueuse orale.

Le National Institute for Health and Clinical Excellence recommandait en 2008 de ne plus utiliser d'antibioprophylaxie ce qui a conduit à une réduction majeure (78,6%) de la prescription d'antibioprophylaxie en Angleterre. Les premières analyses, en 2011, ne retrouvaient pas d'augmentation significative du nombre d'endocardites infectieuses (62) mais il semblerait en fait que, deux ans plus tard, l'incidence de celles-ci ait significativement augmenté bien qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi avec la diminution drastique de l'antibioprophylaxie (63).

Seuls 50% des patients à risque d'endocardite infectieuse reçoivent une information adaptée concernant les mesures prophylactiques et seuls 33% bénéficient d'un suivi dentaire régulier (64).

2.5 Complications des Endocardites Infectieuses

2.5.1 Complications neurologiques

Les complications neurologiques sont représentées par les embolies, les phénomènes hémorragiques, les méningites, les abcès cérébraux et les anévrysmes mycotiques.

Les complications neurologiques touchent de 30 à 55% des sujets présentant une endocardite infectieuse, avec dans 40 à 50% des cas un phénomène embolique.

Si les AVC compliquent jusqu'à 12% des endocardites, les anévrysmes mycotiques cérébraux compliquent 2 à 4% des cas d'endocardites. Ces chiffres sont probablement sous-estimés du fait que ces événements sont souvent silencieux (jusqu'à 20% des événements emboliques cérébraux sont asymptomatiques). La prise en charge des anévrysmes est rendue très difficile à cause de leur caractère friable et le caractère rompu ou non de l'anévrysme intervient dans la discussion.

La figure 5 expose un exemple d'algorithme de prise en charge des anévrysmes mycotiques :

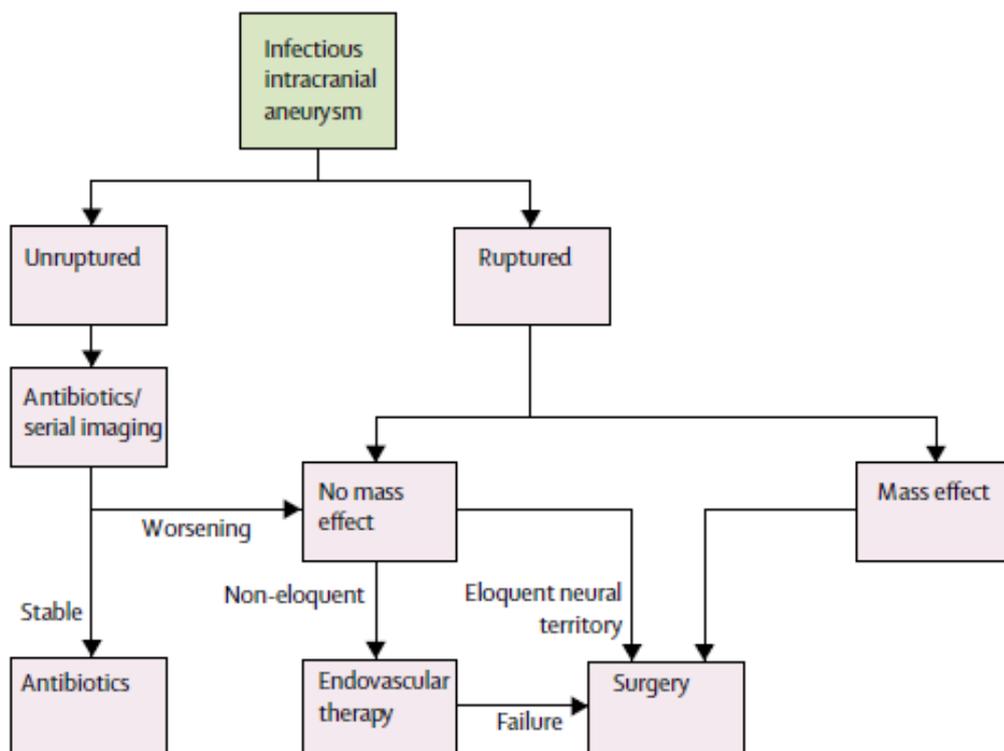


Figure 5 : Algorithme de prise en charge des anévrysmes mycotiques basé sur des avis d'experts (65).

La figure 6 montre des exemples d'imageries d'accidents ischémiques et hémorragiques compliquant des cas d'endocardites infectieuses :

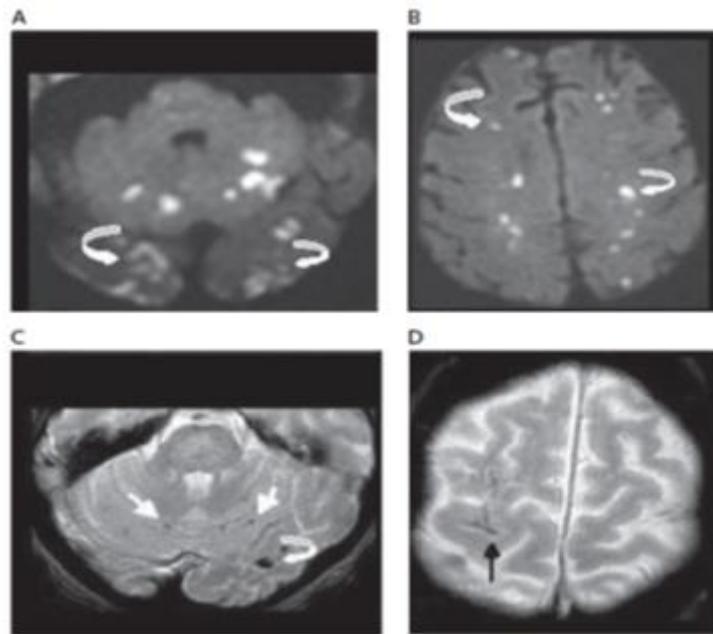


Figure 6 : Infarctus et microhémorragies

Petits infarctus aigus disséminés cérébelleux (A) et hémisphérique (B) avec des localisations corticales et sous-corticales apparaissant en hyper-signal en séquences de diffusion en IRM. Chez le même patient, une analyse en T2 des images montre des microhémorragies de taille variable (C) et une hémorragie sous-arachnoïdienne (D) (66).*

La majorité des patients présentent leurs manifestations neurologiques à la phase initiale de la maladie et l'incidence, d'accidents ischémiques notamment, décroît dès lors que l'antibiothérapie adaptée est initiée passant de 4,8/1000 patient-jours durant la première semaine à 1,71/1000 patient-jours la deuxième semaine.

Les facteurs de risques de complications cérébro-vasculaires sont les suivants : la taille de la végétation et sa mobilité, endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, endocardite de la valve mitrale, embolies non neurologiques, l'absence de cancer, la présence d'une maladie hépatique chronique, l'infection par le VIH (65,67–70).

2.5.2 Emboles non neurologiques

Les localisations possibles sont multiples : rate, rein, poumons, artères périphériques, mésentère, circulation coronaire, ... et plusieurs localisations simultanées sont possibles.

Les phénomènes emboliques sont plus fréquents pour des végétations de plus de 10 mm et encore plus fréquents pour des végétations de plus de 15mm. La taille et la mobilité de la végétation sont donc prédictives de complications emboliques et les données de l'échocardiographie trans-oesophagienne peuvent ainsi faire poser une indication opératoire (71,72).

Un score a été proposé combinant la taille de la végétation (\geq ou $<$ 13mm) et le germe (présence ou non de *Staphylococcus aureus*) pour évaluer le niveau de risque de complications emboliques dans les endocardites du cœur gauche (70).

Le dépistage systématique par scanner d'emboles, pouvant être asymptomatiques dans 20% des cas, n'est réalisé que chez $\frac{1}{4}$ des patients (64).

L'ajout d'un antiagrégant plaquettaire au moment du diagnostic ne semble pas diminuer l'incidence d'évènements emboliques alors qu'il majore le risque hémorragique (73).

En revanche, un traitement antiagrégant plaquettaire pris au long cours, antérieurement à l'endocardite infectieuse, semble diminuer le risque d'évènements emboliques (74) et la mortalité globale (75).

2.5.3 Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque complique 30 à 50% des endocardites infectieuses à la phase aiguë. Un nouveau souffle valvulaire, un index de comorbidités élevé, une atteinte de la valve aortique, et une fuite sévère sont plus fréquemment observés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque. Elle représente un facteur de mauvais pronostic avec un OR de 1,76. Dans le cas des endocardites infectieuses sur prothèse valvulaire, l'insuffisance cardiaque est particulièrement un facteur de mauvais pronostic avec un OR pouvant atteindre 3.

L'absence de réponse au traitement médical doit faire poser l'indication d'une chirurgie précoce, c'est à dire dans le mois suivant le diagnostic, voire même en urgence si l'insuffisance

cardiaque est non contrôlable par traitement médical optimisé. C'est le seul facteur indépendamment associé à une meilleure évolution (5,36,76,77).

Dans le cas des endocardites sur valve prothétique, une atteinte aortique, la présence d'un abcès intra cardiaque ou d'un diabète sous-jacent sont alors des co-facteurs de mauvais pronostic, là où la chirurgie semble avoir un effet protecteur avec un OR à 0,2 (78).

2.5.4 Abcès intra-cardiaque

L'abcès intra-cardiaque est défini comme une zone de nécrose purulente pénétrant l'anneau valvulaire ou le myocarde.

Il complique jusqu'à 37% des cas d'endocardites infectieuses. Le staphylocoque doré est le germe le plus fréquemment retrouvé (jusqu'à 52% des cas) mais l'abcès intra-cardiaque peut également survenir en cas d'endocardites infectieuses à germes considérés comme moins virulents, tels que les staphylocoques à coagulase négative ou les streptocoques oraux.

Vingt-cinq pour cent des cas se compliquent de troubles de conduction de type atrio-ventriculaire et plus fréquemment quand l'abcès touche la valve aortique qui est la valve la plus souvent atteinte.

Avant la chirurgie, 51% des patients ont un processus infectieux non contrôlé. L'absence de chirurgie est alors un facteur de risque significatif de mortalité.

L'âge élevé, l'infection à staphylocoque doré et la fistulisation de l'abcès sont des facteurs de risque de mortalité précoce post-opératoire (30 jours qui suivent) et de mortalité globale. L'insuffisance rénale aiguë est un facteur de risque de mortalité précoce post-opératoire et l'infection non contrôlée ou un abcès circonferentiel sont des facteurs de risque de mortalité globale. La mortalité globale est d'environ 40%.

Si l'ETT a pu être considérée comme suffisamment sensible avec une sensibilité de 80%, il apparaît de plus en plus évident que l'ETO permet une détection beaucoup plus fine des abcès avec une sensibilité de 80 à 87% là où l'ETT n'aurait en fait qu'une sensibilité que de 28 à 36% (79–81).

2.5.5 Persistance d'hémocultures positives

Les guidelines posent le cut-off à 7-10 jours de persistance de fièvre ou d'hémocultures positives pour parler de processus infectieux non contrôlé (36) .

Cependant, il semblerait que des hémocultures toujours positives à 48-72h soient un facteur de mauvais pronostic avec un OR à 2,1. Le décès peut alors être dû à un choc septique, une insuffisance cardiaque ou encore un phénomène embolique. La persistance d'un processus infectieux non contrôlé est la deuxième cause de chirurgie cardiaque après l'insuffisance cardiaque. Elle représente 40% des chirurgies. La mortalité péri-opératoire est plus importante dans ce sous-groupe de patient. (15,64) .

2.5.6 Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale touche jusqu'à 1/3 des patients présentant une endocardite infectieuse. Cette complication accroît le risque de décès avec un OR de 5. Les variables cliniques et biologiques qui sont associées à un risque accru de développer une insuffisance rénale au cours d'une endocardite infectieuse sont les suivantes : âge élevé, HTA, thrombocytopénie, présence de *Staphylococcus aureus*, valve prothétique.

Les patients développant une insuffisance rénale dans les suites d'un sepsis sévère ou d'une chirurgie cardiaque ont un taux de mortalité plus élevé que dans les cas d'insuffisance rénale d'autres origines (82).

L'examen anatomopathologique du parenchyme rénal, par biopsie rénale ou par autopsie, permet de constater que les lésions les plus fréquentes sont l'infarctus rénal et la glomérulonéphrite aiguë. Le type de glomérulonéphrite le plus courant est la vascularite sans dépôts de complexes immuns dans les glomérules. Concernant les infarctus rénaux, plus de la moitié sont dus à des embolies septiques, majoritairement chez les patients avec un *Staphylococcus aureus*. Les antibiotiques semblent, quant à eux, responsables de néphrites interstitielles aiguës, retrouvées chez 10% des patients (83).

3 Matériel et Méthodes

3.1 Objet de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective portant sur les patients hospitalisés au CHU de Nantes pour une endocardite infectieuse sur la période Mars 2013 - Mars 2014, et dont le dossier a fait l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. L'ensemble des données recueillies est colligé dans une base de données informatique permettant ainsi la constitution d'une cohorte.

3.2 Population étudiée

Ont été inclus tous les patients de 18 ans ou plus pour qui le diagnostic d'endocardite infectieuse probable ou certaine a été retenu selon les critères de Duke à l'issue du staff "endocardite infectieuse" ayant lieu chaque semaine au CHU. Il s'agit d'un staff pluridisciplinaire réunissant cardiologues, infectiologues, chirurgiens et microbiologistes afin de définir la prise en charge de chaque patient en s'appuyant sur des données cliniques, microbiologiques et échographiques avec relecture des images.

Pour chaque cas, les informations nécessaires sont renseignées au sein d'un document papier par le praticien responsable du patient au cours de sa prise en charge et ré-adressé une fois complété à l'ARC de maladies infectieuses. Les éléments manquants ou imprécis sont complétés en consultant le logiciel CLINICOM du CHU.

Pour les premiers patients de la cohorte (mars 2013 à octobre 2013) le recueil des données a été exclusivement rétrospectif via CLINICOM.

3.3 Données recueillies

3.3.1 Logiciel utilisé

L'ensemble des données recueillies a été colligé sur le portail informatique Integr@lis.

3.3.2 Identité du patient

- Date de naissance
- Age
- Sexe

3.3.3 Données physiques

- Poids
- Taille
- Clairance de la créatinine selon le MDRD

3.3.4 Comorbidités

- Diabète, type
- Insuffisance rénale chronique, dialyse
- Cirrhose
- Cancer ou hémopathie évolutive
- FA
- Greffe
- VIH
- Tabac, nombre de paquets-années
- HTA
- Coronaropathie
- Toxicomanie intraveineuse
- Autres
-

3.3.5 Traitements habituels

- Aspirine
- Clopidogrel

- AVK
- Anti-hypertenseurs
- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs
- Insuline
- Autres

3.3.6 Antécédents d'endocardite infectieuse

- Nombre d'épisodes
- Année(s)
- Localisation(s)
- Traitement chirurgical oui/non

3.3.7 Etat valvulaire préalable

- Valvulopathie connue, type de valvulopathie
- Prothèse valvulaire, type de prothèse, localisation, année de pose
- Matériel implanté, type de matériel, année de pose

3.3.8 Episode actuel d'endocardite

- Date de découverte
- Fièvre
- Amaigrissement
- Découverte sur embolie(s) septique(s)
- Hémorragie cérébrale
- Insuffisance cardiaque

3.3.9 Données échographiques

- Echocardiographie trans-thoracique
- Echocardiographie trans-oesophagienne
- Atteinte valvulaire (aortique, mitrale, tricuspide, pulmonaire, sonde, autre)
- Lésions (végétation, fuite, fistule, abcès, perforation, rupture de cordage)
- FEVG

3.3.10 Hémocultures

- Nombre d'hémocultures réalisées, avant antibiotiques, sous antibiotiques, fenêtre antibiotique

- Nombre d'hémocultures positives
- Bactériologie
- Délai de la première hémoculture négative
- Bilan complémentaire: sérologies, PCR

3.3.11 Bilan d'extension

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien, lésion(s) retrouvée(s)
- Imagerie cérébrale, type d'imagerie, lésion(s) retrouvée(s), geste

3.3.12 Porte d'entrée

- Retrouvée
- Bilan dentaire
- Colonoscopie

3.3.13 Accident embolique sous antibiotique

- Délai de survenue par rapport au début de l'antibiothérapie
- Localisation

3.3.14 Traitement chirurgical

- Date
- Délai par rapport au début de l'antibiothérapie
- Indication
- Type de chirurgie
- Culture de valve
- Durée de séjour en réanimation, durée de ventilation mécanique, dialyse
- Nombre de reprise chirurgicale

3.3.15 Traitement antibiotique

- Molécules utilisées
- Date de début et date de fin
- Motif d'arrêt

3.3.16 Suivi ultérieur

- Date de sortie
- Décès durant l'hospitalisation

- Devenir à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois : recueilli sur le logiciel de l'hôpital CLINICOM ou bien après appels aux médecins traitants.

3.4 Analyse statistique

Les données numériques ont été obtenues par utilisation du logiciel de statistique rattaché à la base de données Integr@lis.

Les valeurs continues sont exprimées sous la forme de leurs moyennes +/- écart type.

Les valeurs qualitatives sont exprimées en nombre de patients en valeur absolue ou en pourcentage.

Pour la partie statistique, le risque de survenue de décès (événement) est estimé selon la méthode de Kaplan-Meier. La date d'entrée dans l'étude est la date de diagnostic d'endocardite antérieure au 31/03/2014. Le délai jusqu'à l'évènement est la différence entre la date de l'évènement et la date d'entrée dans l'étude. Pour les sujets n'ayant pas eu d'évènement, la date d'évènement est remplacée par la date de censure. Les comparaisons sont effectuées par un test du logrank.

Un modèle de Cox est réalisé afin d'étudier les facteurs associés à la survenue de l'évènement. Les facteurs pris en compte sont l'âge, le BMI (body mass index), les comorbidités, un antécédent d'endocardite infectieuse, une valvulopathie, une prothèse valvulaire ou un matériel implanté, la localisation de l'atteinte valvulaire, le germe en cause, les complications (insuffisance cardiaque au diagnostic, atteinte neurologique, phénomène embolique, abcès valvulaire) et la réalisation d'une chirurgie.

Les variables significativement associées au seuil de $p=0.20$ dans l'analyse univariée ou reconnues dans la littérature sont incluses dans l'analyse multivariée. Les variables FA, insuffisance rénale, diabète, néoplasie évolutive, HTA et prothèse valvulaire sont forcées dans le modèle multivarié afin d'éviter d'éventuels biais de confusion. Le modèle final obtenu par approche pas à pas descendante sélectionne les variables significativement associées au seuil de $p=0.05$.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel d'analyse statistique SAS (version 9.4, SAS, Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA).

4 Résultats

- Quatre-vingt-quatorze patients ont développé une endocardite infectieuse de Mars 2013 à Mars 2014 inclus.
- Selon la classification de Duke modifiée, 80 des épisodes étaient “certains” soit 85,1% et 14 des épisodes étaient “possibles” soit 14,9%.

4.1 Population

- La population était à nette prédominance masculine comme le montre la figure 7.

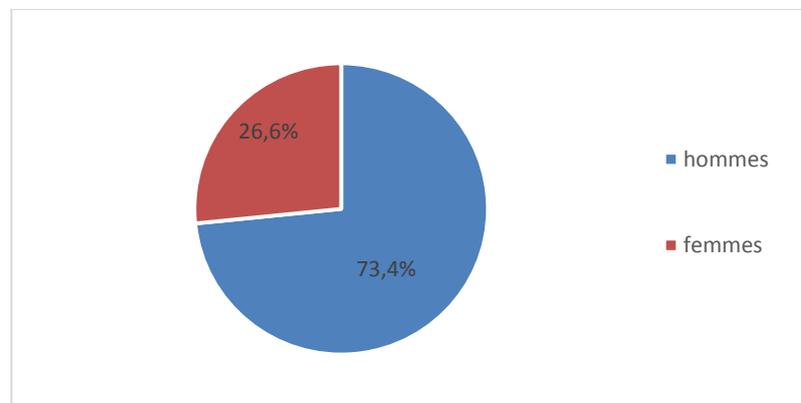


Figure 7 : Répartition par sexe de la population étudiée.

- L'âge moyen était de 66,1 ans +/- 15,9 (extrêmes de 20 à 87 ans).
- Les services de prise en charge initiale des patients étaient majoritairement les services de cardiologie, maladies infectieuses et tropicales et de chirurgie cardiaque comme illustré dans la figure 8.

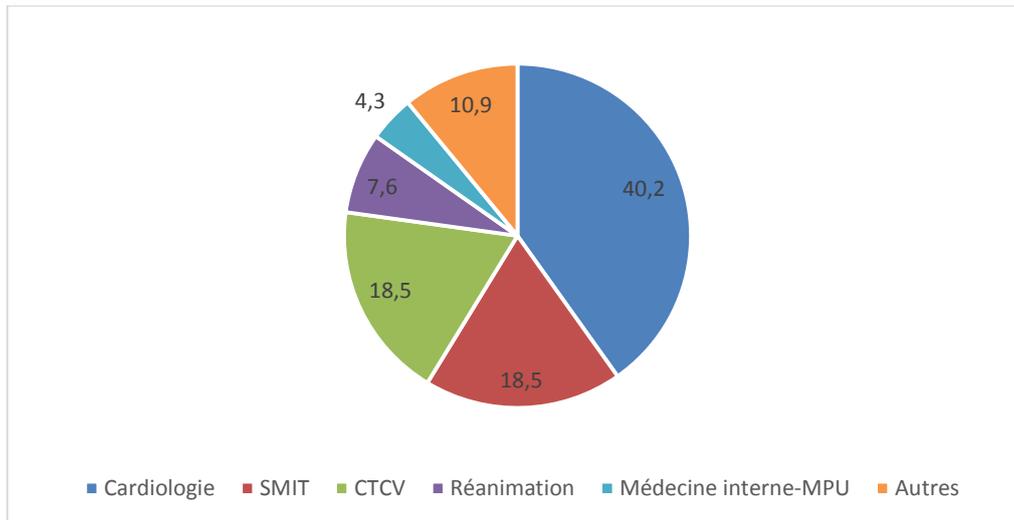


Figure 8 : Répartition des différents services de prise en charge initiale des patients atteints d'endocardite infectieuse exprimés en pourcentage.

SMIT : service de maladies infectieuses et tropicales, CTCV : chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, MPU : médecine post-urgences.

4.2 Comorbidités

- Les comorbidités cardio-vasculaires étaient les plus fréquentes, suivies des néoplasies évolutives et de l'insuffisance rénale chronique avec 3 patients dialysés. La toxicomanie intraveineuse était peu représentée dans notre population (n=4).

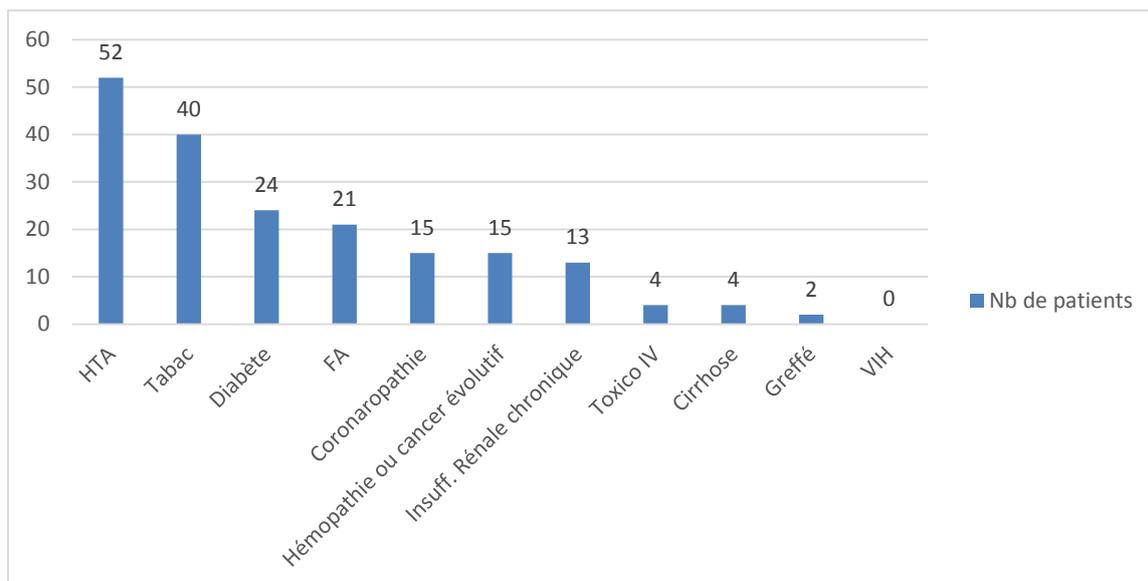


Figure 9: Principales comorbidités de la population étudiée.

4.3 Etat valvulaire antérieur

- Vingt patients soit 21,3% étaient antérieurement connus pour être atteints d'une valvulopathie.

Type de valvulopathie	Nombre de patients
Rétrécissement aortique	7
Insuffisance aortique	2
Insuffisance mitrale	2
Maladie de Barlow	2
Insuffisance tricuspide	1
Rétrécissement mitral	1
Bicuspidie aortique	1
Rétrécissement aortique + Insuffisance aortique	1
Rétrécissement aortique + Bicuspidie aortique	1
Rétrécissement aortique + Insuffisance mitrale	1
Sténose pulmonaire (+ CIV péri membraneuse)	1

Tableau 7: Répartition des différentes valvulopathies préexistantes au sein de la population étudiée.

- Vingt-sept patients étaient porteurs d'une prothèse valvulaire soit 28,7% et 67 cas d'endocardite soit 71,3% survenaient sur valve native.

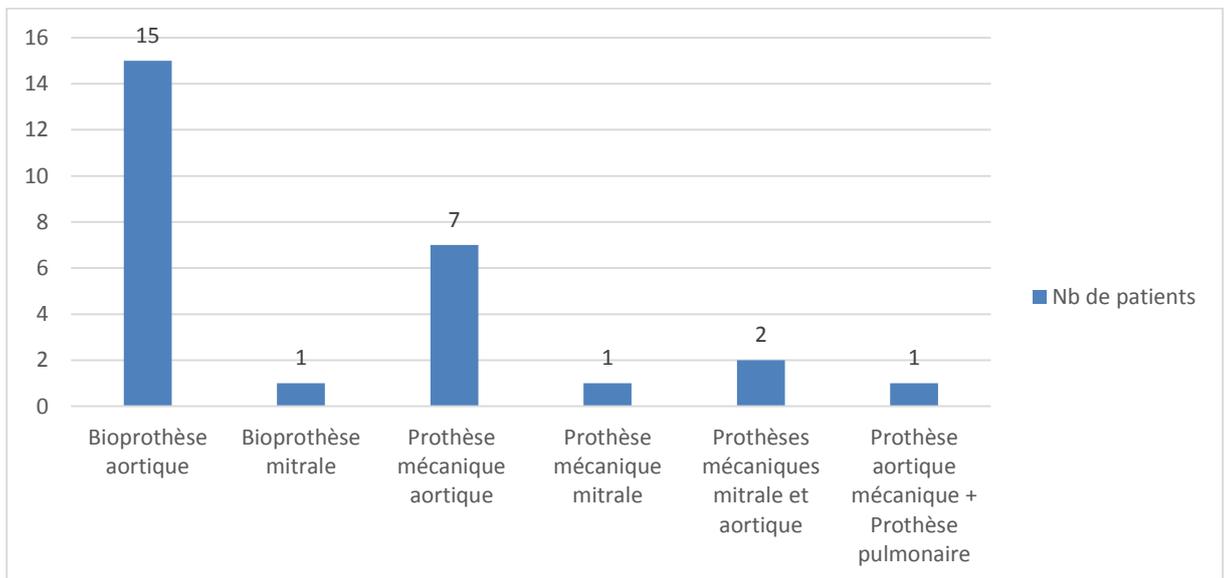


Figure 10: Répartition des prothèses valvulaires dans la population étudiée.

- Treize patients soit 13,8% étaient porteurs de matériel implanté (12 pacemakers, 1 défibrillateur automatique implantable).
- Quatre patients soit 4,2% étaient atteints d'une cardiopathie congénitale.
- Neuf patients soit 9,6% avaient déjà été pris en charge pour une endocardite infectieuse par le passé.

4.4 Diagnostic clinique

La fièvre était le point d'appel le plus fréquent conduisant au diagnostic d'endocardite infectieuse. Les tableaux d'insuffisance cardiaque, d'amaigrissement, et d'embolies septiques étaient retrouvés en proportions similaires chez environ 1/3 des patients.

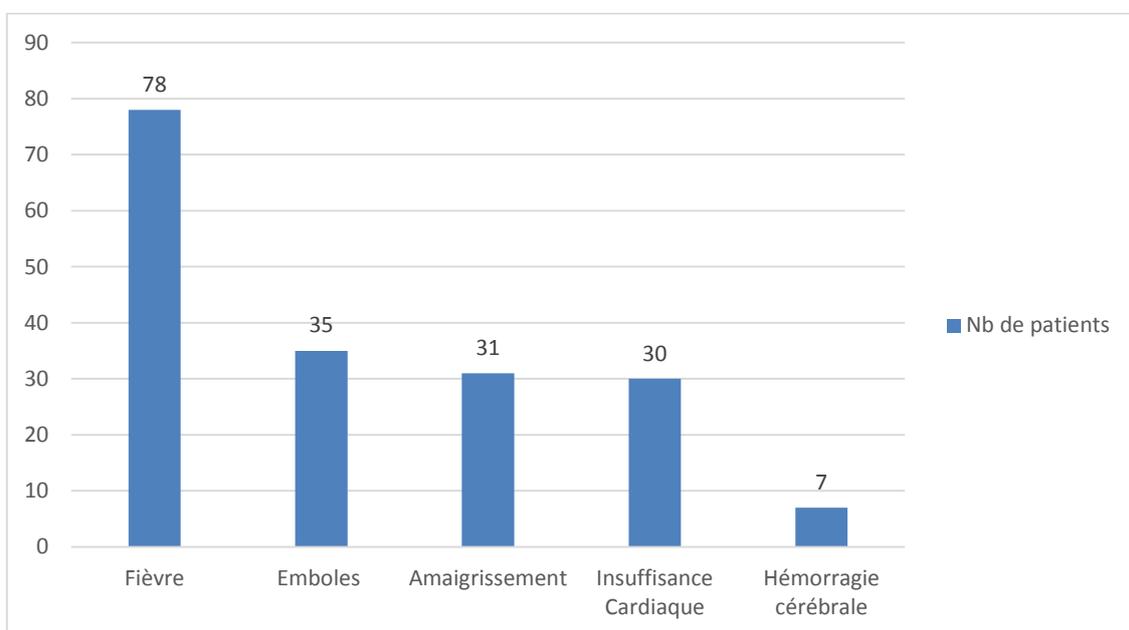


Figure 11: Circonstances de diagnostic d'endocardite infectieuse dans la population étudiée

4.5 Diagnostic échographique

- Dix-huit patients ont bénéficié d'une ETT seule (végétation visible chez quinze d'entre eux, fuite visible chez 11 d'entre eux, pas d'abcès visualisé).
- Soixante-seize patients ont bénéficié d'une ETT et d'une ETO (dont un en post-opératoire du fait d'une découverte peropératoire d'une endocardite infectieuse).

- Il était mis en évidence une atteinte valvulaire et/ou sur sondes de matériel chez 88 patients soit 93,6% dont la répartition est représentée figure 12.
- La lésion la plus fréquente était la végétation, retrouvée chez 73 patients soit 77,7% , suivie des fuites valvulaires (aortique chez 31 patients, mitrale chez 23 patients, tricuspide chez 7 patients et pulmonaire chez 2 patients). Quarante-quatre pourcent des fuites étaient de grades 3 ou 4 témoignant de dégâts valvulaires importants.
- Un abcès aortique était visualisé chez 10 patients, une rupture de cordage chez 4 patients et une perforation chez 4 patients.
- Parmi les patients porteurs d'une valve prothétique, une désinsertion de prothèse était mise en évidence chez 2 patients.

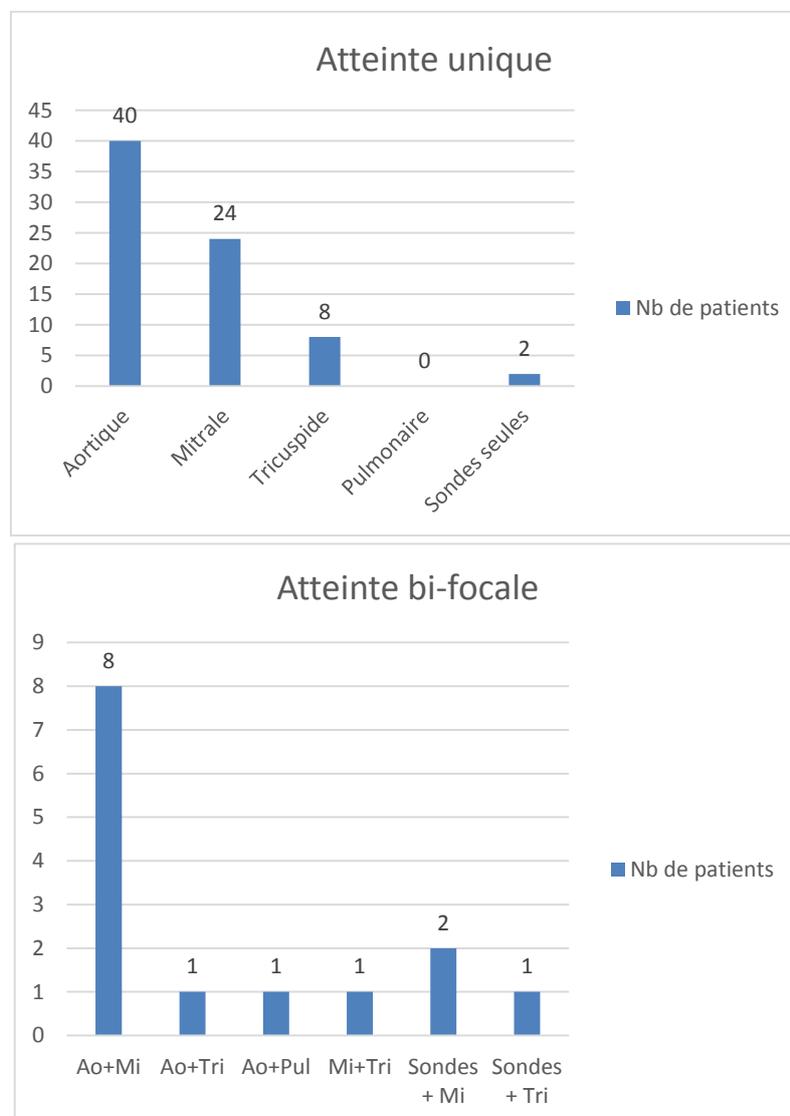


Figure 12: Répartition des valves atteintes en échographie. Ao=aortique, Mi=mitrale, Tri=tricuspide, Pul=pulmonaire.

- Cinquante-deux patients soit 55,3% présentaient une altération de la fonction cardiaque (tableau clinique d'insuffisance cardiaque au diagnostic et/ou FEVG<50% et/ou fuite valvulaire de grade>2)

4.6 Diagnostic microbiologique

- Le nombre moyen d'hémocultures réalisées était de 5,79 paires +/- 3,14.
- Quatre-vingt-huit patients, soit 93,6%, ont bénéficié d'hémocultures avant la mise sous antibiotiques. Parmi ces 88 patients, 74 ont continué à bénéficier d'hémocultures de suivi une fois les antibiotiques initiés.
- Six patients n'ont donc pas bénéficié d'hémocultures avant antibiotiques, parmi lesquels 5 ont tout de même bénéficié d'hémocultures une fois sous antibiotiques et 1 lors d'une fenêtre antibiotique.
- Quatre-vingt-cinq patients (90,4%) avaient des hémocultures positives. Neuf patients avaient des hémocultures négatives (9,6%).

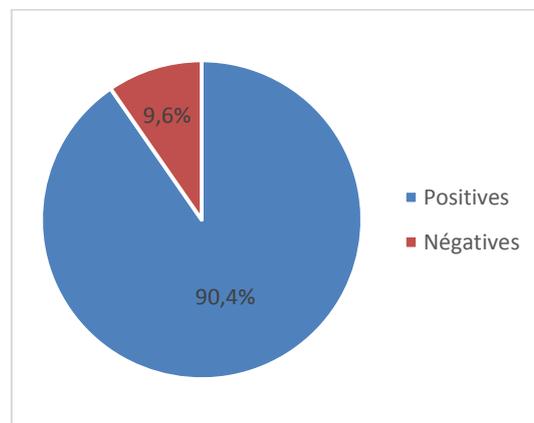


Figure 13: Répartition des patients à hémocultures positives et négatives

- Concernant les patients avec des hémocultures négatives, 2 n'avaient pas bénéficié d'hémocultures avant la mise sous antibiotiques ce qui avait donc pu conduire à une décapitation des prélèvements.
- Une documentation avait pu être obtenue dans 1 cas grâce à une sérologie Fièvre Q positive et dans 2 cas grâce à un ARN 16S positif (*Streptococcus gallolyticus* et *Streptococcus mitis*) portant donc le nombre de cas d'endocardites infectieuses non documentées à 6 patients soit 6,3% de l'ensemble de la cohorte.

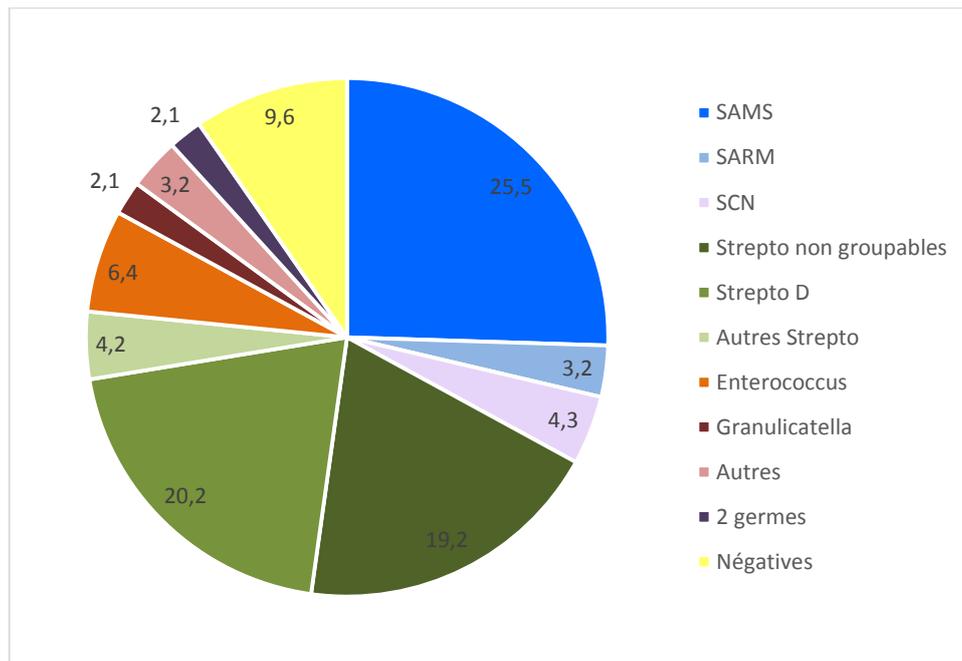


Figure 14: Répartition du résultat des hémocultures en pourcentage de patients.

- Parmi la documentation “Autres” on retrouvait un *Candida albicans*, un *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et une *Gemella bergeri*.
- Parmi les hémocultures à 2 germes, on retrouvait une endocardite à *Pseudomonas aeruginosa* + *Enterobacter cloacae* et une endocardite à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline + *Staphylococcus epidermidis* présent sur 4 duos d’hémocultures et donc pris en compte.
- Parmi les 28 cas d’endocardites impliquant *Staphylococcus aureus*, 25 soit 89,3% impliquaient une souche sensible à la méthicilline et 3 soit 10,7% impliquaient une souche résistante à la méthicilline.

4.7 Porte d'entrée

- Un bilan dentaire avait été réalisé chez 49 patients et une coloscopie chez 35 patients. Les portes d'entrée retrouvées sont représentées figure 15.

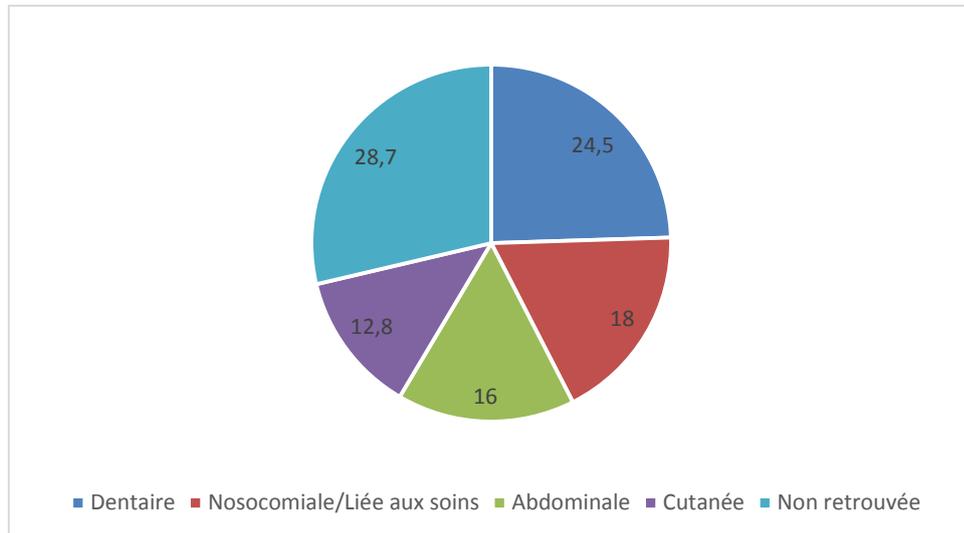


Figure 15: Répartition des portes d'entrée retrouvées ou non, exprimées en pourcentage de patients.

4.8 Bilan d'extension

- Quarante-deux patients soit 87,2% ont bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Au total, en comptant les embolies participant au tableau clinique initial et les embolies asymptomatiques visualisés à l'imagerie, 38 patients soit 40,4% présentaient une complication embolique non neurologique.

Les localisations les plus fréquentes étaient ostéo-articulaires, spléniques, rénales, hépatiques et pulmonaires.

- Soixante-dix-sept patients soit 81,9% ont bénéficié d'une imagerie cérébrale (58 scanners cérébraux seuls, 5 IRM cérébrales seules, 14 scanners + IRM) permettant de mettre en évidence une atteinte neurologique chez 29 patients soit 30,8%.

Seuls quatorze patients, soit 48,3% des patients présentant une complication neurologique, étaient symptomatiques et donc quinze patients soit 51,7% étaient asymptomatiques.

Les lésions retrouvées sont résumées dans le tableau ci-dessous (plusieurs lésions pouvaient être conjointement présentes) :

Type de lésion	Nombre de patients
Emboles	23
Anévrismes	6
Phénomènes Hémorragiques*	10
Abcès	3
Méningite	4

Tableau 8 : Type de lésions neurologiques retrouvées à l'imagerie.

* *incluant micro/macro bleeds et les transformations hémorragiques de phénomènes ischémiques.*

- Une seule patiente, asymptomatique, a bénéficié d'une embolisation d'anévrismes mycotiques pariétaux bilatéraux en vue d'une chirurgie.
- Deux patients ont subi une thrombolyse à la phase aigüe du déficit, avant que le diagnostic d'endocardite infectieuse ne soit posé.
- La valve aortique était atteinte chez 14 patients soit 48,3% des patients présentant une complication neurologique, la valve mitrale chez 13 patients soit 44,8% et les deux valves étaient atteintes dans 2 cas soit 6,9%.
- Le germe en cause chez les patients présentant une complication neurologique était un staphylocoque doré dans 8 cas soit 27,6%, un streptocoque dans 12 cas soit 41,4%, un entérocoque dans 2 cas soit 6,9%, un germe autre dans 7 cas dans 24,1% des cas.

4.9 Traitement médical

- La totalité des 94 patients a bénéficié d'un traitement antibiotique.
- Les antibiotiques les plus utilisés étaient les aminosides, les bêta-lactamines et la rifampicine.
- La durée moyenne d'antibiothérapie était de 53,2 jours +/- 21,3.
- Une toxicité rénale était déplorée chez 13 patients soit 14% et une toxicité hépatique chez 2 patients soit 2,1% des patients.
- Onze patients soit 11,7% ont présenté un accident embolique alors qu'ils étaient sous antibiotiques.

Molécules	Nombre de patients ayant reçus la molécule
Aminosides	87
Amoxicilline	57
Rifampicine	31
Oxacilline ou Cloxacilline	28
Ceftriaxone	23
Fluoroquinolones	16
Augmentin	15
Daptomycine	14
Vancomycine	8
Ceftaroline	5

Tableau 9: Molécules les plus utilisées pour la prise en charge antibiotique

4.10 Traitement chirurgical

- Quarante patients soit 42,5% ont relevé, au cours de l'hospitalisation, d'une prise en charge chirurgicale dont les indications sont illustrées figure 16.
- Trente-six patients, soit 90% des patients opérés, étaient sous antibiotiques au moment de la chirurgie. Le délai moyen par rapport au début de l'antibiothérapie était alors de 18,3 jours +/- 17,4.

Trois patients avaient terminé leur traitement antibiotique.

Un patient n'a eu des antibiotiques qu'en post-opératoire.

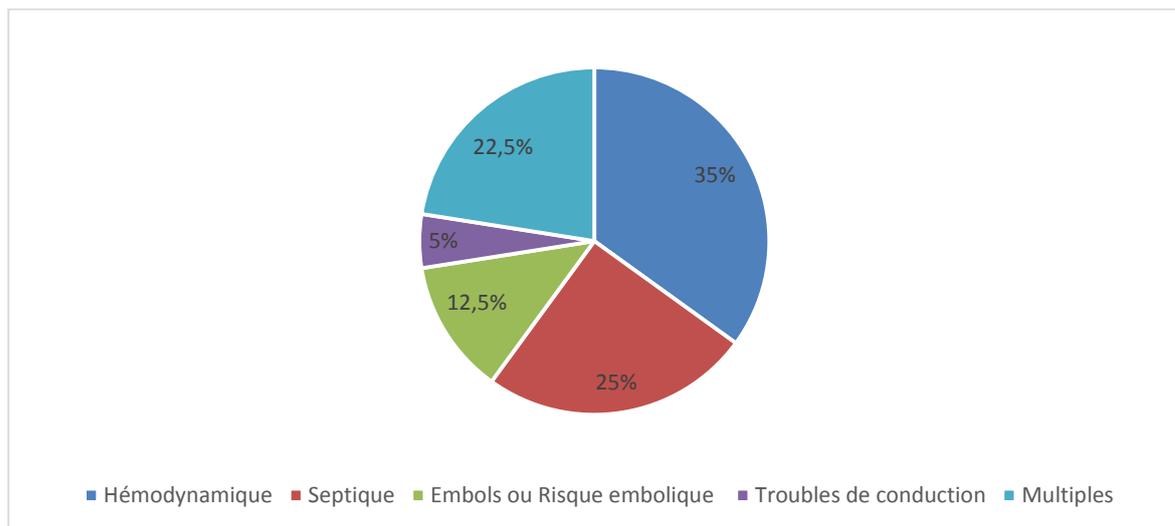


Figure 16: Répartition des différentes indications de chirurgie, exprimées en pourcentage.

- La chirurgie pouvait consister en la pose d'une bioprothèse, d'une prothèse mécanique, d'une extraction de matériel implanté ou bien encore d'une plastie valvulaire.

Type de chirurgie	Nombre de patients
Bioprothèse	21
Prothèse mécanique	8
Ablation de matériel implanté	5
Plastie mitrale	1
Ablation de DAI + Prothèse mécanique mitrale	1
Bentall mécanique + changement de prothèse pulmonaire	1
Bioprothèse aortique + Pacemaker	1
Bioprothèse aortique + Plastie mitrale	1
Bioprothèse mitrale + végétectomie aortique	1

Tableau 10: Répartition des différents types de chirurgie parmi les patients opérés.

- Neuf patients soit 22,5% des patients opérés ont nécessité une reprise chirurgicale dont 1 patient à 2 reprises. Les reprises étaient motivées par un épanchement péricardique dans 2 cas, une tamponnade dans 6 cas et un décaillotage pleural dans 1 cas.
- Dans le cas des gestes valvulaires (n=35) :
 - La culture de valve était positive dans 7 cas soit 20%, négative dans 26 cas soit 74,3% et isolait un germe considéré comme contaminant dans 2 cas soit 5,7%.
Dans le cas des cultures positives, il s'agissait de chirurgies très précoces réalisées au cours des 15 premiers jours d'antibiothérapie efficace (précisément, J8-J3-J9-J11-J7-J5-J2).
 - L'examen anatomopathologique n'a pas été réalisé dans 6 cas. Lorsqu'il était fait, il retrouvait des signes spécifiques d'endocardite infectieuse dans 21 cas soit 72,4% et ne retrouvait pas de signe spécifique dans 8 cas soit 27,6%.

4.11 Devenir des patients – Pronostic

4.11.1 Devenir

- Deux patients non opérés pendant la phase hospitalière ont été opérés dans l'année qui a suivi l'hospitalisation
- Quatre patients pris en charge chirurgicalement à la phase initiale ont été réopérés dans l'année qui a suivi l'hospitalisation, soit 10% des patients opérés.
- Deux patients ont rechuté au même germe entre 6 et 12 mois après la sortie (un *Enterococcus faecalis* chez un patient opéré à la phase initiale et un *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline.)

4.11.2 Mortalité

- Neuf patients sont décédés au cours de l'hospitalisation ce qui correspond à une mortalité hospitalière de 9,5%.
- La mortalité globale à 1 mois était de 12,8% avec 2 patients perdus de vue
- La mortalité globale à 6 mois était de 20,2% avec les 2 mêmes patients perdus de vue
- La mortalité globale à 1 an était de 26,6 % avec 3 patients perdus de vue
- Parmi les patients opérés, 3 sont décédés dans l'année suivant l'hospitalisation soit 7,5% des patients opérés.

4.11.3 Pronostic

4.11.3.1 Analyse univariée

Les variables apparaissant significativement liées à la mortalité en analyse univariée (seuil $p=0,2$) sont reportées dans le tableau 11. Seule la chirurgie apparaît améliorer la survie.

Variable	Risque relatif	p
Insuffisance Rénale Chronique	2,7	0,03
Diabète	2,7	0,01
Fibrillation auriculaire	2,6	0,02
BMI >30	2,5	0,04
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3	0,04
Atteinte aortique	2,2	0,07
Hypertension artérielle	2,1	0,09
Insuffisance cardiaque au diagnostic	1,8	0,13
Age	1,8	0,1987
Prothèse valvulaire	1,7	0,19
Chirurgie	0,2	0,003

Tableau 11 : Variables statistiquement significatives en analyse univariée.

4.11.3.2 Analyse multivariée

Les variables influant significativement la mortalité en analyse multivariée (seuil $p=0,05$) sont rapportées dans le tableau 12. A nouveau, seule la chirurgie apparaît améliorer la survie.

Variable	RR	p
BMI >30	4	0,005
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,4	0,007
Insuffisance Rénale Chronique	2,9	0,027
Atteinte aortique	2,7	0,034
Chirurgie	0,1	0,002

Tableau 12 : Variables statistiquement significatives en analyse multivariée.
(Courbes de Kaplan-Meier en annexe)

5 Discussion

5.1 Commentaire des résultats

Tout d'abord, l'âge moyen est plus élevé qu'il y a quelques décennies, s'approchant des 70 ans dans notre étude. En effet, l'endocardite était initialement une pathologie du sujet jeune, compliquant notamment le rhumatisme articulaire aigu post-streptococcique à l'époque où les infections streptococciques étaient mal prises en charge. Mais au fil du temps, avec l'utilisation plus large des antibiotiques, on a vu décroître l'incidence du rhumatisme articulaire aigu et donc des endocardites infectieuses en rapport.

En revanche, on a vu se développer une autre population à risque, à savoir les sujets plus âgés ayant un terrain cardiaque débilité. La moyenne d'âge de notre cohorte est de 66,1 ans.

La majorité de notre population présente une cardiopathie prédisposante: valvulopathie, prothèse valvulaire, matériel implanté, ou bien encore un antécédent d'endocardite infectieuse ou une cardiopathie congénitale, certains patients pouvant cumuler les prédispositions.

Plus précisément, 21,3% de nos patients présentent une valvulopathie, 28,7% sont porteurs d'une prothèse valvulaire et 13,8% de matériel implanté, 9,6% ont au moins un antécédent d'endocardite infectieuse et 4,2% sont atteints d'une cardiopathie congénitale.

Notre population est essentiellement masculine avec des comorbidités vasculaires au premier plan. Les comorbidités les plus fréquentes par ailleurs sont l'insuffisance rénale chronique, avec 3 patients dialysés dans notre cohorte, et les néoplasies évolutives. Ces affections chroniques entraînent un recours aux soins régulier et fréquent et sont souvent à l'origine de dispositifs de soins invasifs tels que les cathéters centraux de longue durée par exemple.

Ceci a donc modifié les portes d'entrées potentielles de germes pourvoyeurs d'endocardite. Si les portes d'entrées classiques sont dentaires, digestives ou cutanées, émergent de plus en plus des portes d'entrée nosocomiales notamment liées aux soins. Dans notre cohorte, 18% des patients présentent une endocardite nosocomiale et/ou liée aux soins.

Cette modification des portes d'entrée influe directement sur la microbiologie.

En effet, en parallèle du développement d'une meilleure hygiène et d'un meilleur suivi dentaire, les germes d'origines bucco-dentaire tels que les streptocoques oraux sont moins fréquents, comptant pour 20,2% des cas de notre cohorte si l'on compte le *Streptococcus mitis* retrouvé par PCR. L'ensemble des streptocoques (oraux, groupe D, autres) restent tout de même

responsables de 44,7% des cas. Cependant, le staphylocoque doré est devenu la première espèce pourvoyeuse d'endocardite, responsable de 29,8% des cas dans notre population si l'on compte le patient ayant présenté une endocardite à SAMS + SCN. L'ensemble des endocardites staphylococciques compte pour 34% des cas si l'on ajoute les staphylocoques à coagulase négative. La proportion de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline est faible dans notre cohorte, représentant seulement 3,2% de l'ensemble des cas d'endocardites et 10,7% des cas impliquant *Staphylococcus aureus*.

Les hémocultures sont heureusement réalisées avant toute antibiothérapie dans la grande majorité des cas, précisément dans 93,6% des cas. Ce prélèvement demeure la pierre angulaire du diagnostic microbiologique, permettant une documentation pour 90,4% des patients. Dans le cas des hémocultures négatives, 1 diagnostic de fièvre Q a pu être porté grâce à la réalisation de la sérologie et 2 diagnostics d'endocardite à streptocoque (*Streptococcus mitis* et *Streptococcus gallolyticus*) ont pu être retenus grâce à l'utilisation de PCR sur valve cardiaque.

La valve la plus touchée est la valve aortique, devant l'atteinte mitrale, ce qui est cohérent avec le fait que les valvulopathies et prothèses valvulaires préexistantes sont majoritairement aortiques dans notre population. La valve aortique est par ailleurs fréquemment impliquée dans les atteintes bivalvulaires. Ces dernières représentent 11,7% des cas et ne sont donc pas exceptionnelles. La valve tricuspide est la valve touchée chez les 4 patients toxicomanes de notre cohorte, tous infectés à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline. Cinq patients soit 5,3% de la cohorte présentent une atteinte sur sondes de matériel implanté, associée ou non à une atteinte valvulaire.

L'ETT reste en pratique courante un examen essentiel, réalisée en première ligne chez 76 de nos patients soit 80,8% et réalisée comme seul examen d'imagerie chez 18 patients soit 19,2%, lorsque l'ETO est non réalisable du fait d'un état général trop précaire ou bien en cas de contre-indication. Lorsqu'elle est réalisée seule, l'ETT reste tout de même un examen informatif puisqu'elle objective une lésion évocatrice d'endocardite infectieuse dans la majorité des cas avec une végétation visible chez 83% d'entre eux.

Un bilan d'extension est réalisé chez la grande majorité des patients puisque 87,2% d'entre eux ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et 81,9% d'entre eux d'une imagerie cérébrale. Près de la moitié de notre cohorte présente une complication embolique non neurologique (40,4%) et un tiers (30,8% précisément) est atteint d'une complication neurologique, asymptomatique dans 51,7% des cas.

Le traitement repose bien sûr dans 100% des cas sur une antibiothérapie qui fait majoritairement appel aux bêta-lactamines et aux aminosides.

Ce traitement médical est complété par un traitement chirurgical chez 40 patients soit 42,5%. Les indications sont souvent multiples, majoritairement représentées par l'insuffisance cardiaque et le sepsis non contrôlé.

Le geste comporte la mise en place d'une prothèse dans 34 cas soit 85% des 40 cas chirurgicaux. Il s'agit sinon d'une ablation de matériel implanté dans 5 cas et d'une plastie mitrale dans 1 cas. Lorsqu'une prothèse est implantée, elle est biologique dans 70,6% des cas et mécanique dans 29,4% des cas.

La mortalité hospitalière est de 9,5% et s'élève à 26,6% à 1 an. Les variables augmentant significativement le risque relatif de mortalité en analyse multivariée sont l'obésité avec un BMI supérieur à 30, la présence de *Staphylococcus aureus*, l'insuffisance rénale chronique et une atteinte de la valve aortique. La seule variable paraissant diminuer significativement le risque relatif de mortalité est la réalisation d'une chirurgie pendant la phase hospitalière.

5.2 Confrontation des résultats à d'autres études

5.2.1 Etude Nantaise

Antoine Bammert s'est intéressé, dans le cadre de sa thèse en 2004 (84), à l'épidémiologie des endocardites infectieuses Nantaises. Il avait étudié rétrospectivement 270 cas d'endocardites infectieuses pris en charge entre 1993 et 2004 dont 89% étaient classées "certaines" selon la classification de Duke et 11% classées "possibles" soit des proportions similaires à celles retrouvées dans notre étude. Il s'était en revanche intéressé spécifiquement aux patients pris en charge en cardiologie ou chirurgie cardiaque.

La moyenne d'âge était de 60,6 ans soit un peu plus basse que dans notre étude, ce qui est cohérent avec le vieillissement global de la population et avec la modification progressive de la population atteinte d'endocardite, de plus en plus âgée.

Il retrouvait des taux d'atteinte sur valve native et prothétique respectivement de 75,6% et 24,4% donc globalement similaires aux nôtres avec toutefois une petite augmentation du taux d'atteinte sur valve prothétique dans notre étude à 28,7%, là encore compatible avec le

vieillesse de la population qui contribue donc à augmenter la fréquence des remplacements valvulaires.

La microbiologie restait dominée par les streptocoques dans 44,1% des cas, avec les streptocoques oraux au rang de première espèce pourvoyeuse d'endocardite retrouvés dans 19,6% des cas, alors que nous voyons dans notre étude le staphylocoque doré prendre la place d'espèce la plus fréquente, retrouvé dans 29,8% des cas. Même si la fréquence de SARM reste peu élevée dans notre cohorte, on constate une petite augmentation passant de 1,9% de l'ensemble des cas d'endocardites à 3,2% dans notre cohorte soit quasiment un doublement du taux. On note également une légère augmentation du taux d'endocardite entérococciques, de 5,2% dans l'étude d'A.Bammert à 6,4% dans la nôtre.

Ces modifications microbiologiques peuvent en partie être expliquées par la plus grande part d'endocardites nosocomiales et/ou liées aux soins qui représentent 18% des cas dans notre étude alors qu'elles représentaient 11% des cas lors de la précédente étude Nantaise.

Le taux d'hémocultures négatives dans notre cohorte est de 9,6% alors qu'il était de 17% dans l'étude d'A.Bammert, et la proportion d'endocardites infectieuses restant non documentées malgré l'utilisation de techniques de seconde ligne s'élevait dans son étude à 15,2% alors qu'elle n'est que de 6,3% dans notre étude. Peut-être est-ce lié à une généralisation de la prescription d'hémocultures avant toute antibiothérapie, particulièrement dans les populations à risque, et au développement de techniques de diagnostic alternatives telle que la PCR.

Le recours à la chirurgie était élevé, réalisée chez 60% des patients, alors qu'elle n'est réalisée que chez 40% de nos patients. Cette différence importante semble pouvoir être expliquée par un recrutement de patients différents, provenant exclusivement de cardiologie et de chirurgie cardiaque dans l'étude d'A.Bammert, et provenant de tous types de services dans notre étude.

Le geste chirurgical réalisé était alors dans la majorité des cas la pose d'une prothèse mécanique (62% des cas) alors qu'il s'agit essentiellement de la pose d'une bioprothèse dans notre étude (67,6% des cas).

La mortalité hospitalière était en 2004 de 16,6 % alors qu'elle est de 9,5% dans notre étude. Ce taux de mortalité plus élevé dans l'étude d'A.Bammert peut également s'expliquer par un recrutement de patient différent, présentant d'avantage de formes compliquées puisqu'hospitalisés en cardiologie et chirurgie cardiaque.

5.2.2 Etude nationale

La dernière grande étude nationale remonte à 2008 (10), au cours de laquelle Selton-Suty *et al.* ont réalisé une étude de population prospective incluant 497 adultes diagnostiqués avec une endocardite infectieuse « certaine » selon les critères de Duke. La moyenne d'âge était de 62,3 ans donc proche de la nôtre et la proportion de sujets masculins quasi-identique à 74,2%.

Cette étude avait permis d'estimer l'incidence annuelle de l'endocardite infectieuse en France à 32,4 cas par millions d'habitants avec également une nette prédominance dans la population masculine (incidence de 50,7 cas par millions d'hommes et 15,9 cas par millions de femmes).

Le terrain sous-jacent était sensiblement le même que dans notre étude avec 13,3% de patients porteurs d'un dispositif cardiaque implantable, 20,9% des épisodes survenant sur valve prothétique, 6,8% des patients ayant une cardiopathie congénitale et 6,4% ayant déjà présenté un épisode d'endocardite infectieuse.

Les examens écho-cardiographiques permettaient de mettre en évidence une végétation et un abcès dans 87,5% et 16,1% des cas respectivement, ce qui est plus important que dans notre étude où une végétation était mise en évidence dans 77,6% des cas et un abcès dans 10,6% des cas. Ceci peut sûrement s'expliquer par le fait que cette étude nationale n'avait inclus que des cas d'endocardites « certaines ». Les données échographiques (végétation et/ou abcès) faisant partie des critères majeurs, il est logique de les trouver d'avantage représentées dans une population constituée exclusivement d'endocardites infectieuses « certaines ».

On aurait pu s'attendre au même impact sur le deuxième critère majeur qu'est la positivité des hémocultures. Or, on retrouve un taux de documentation microbiologique similaire au notre avec 90,7% de patients ayant eu des hémocultures positives lors de l'étude nationale (90,4% dans notre cohorte) et 5,2% des cas qui sont restés non documentés malgré les explorations complémentaires de type sérologie ou PCR (6,3% dans notre cohorte).

Cette étude avait permis de démontrer que *Staphylococcus aureus* était devenu le premier germe pourvoyeur d'endocardite infectieuse en France, responsable de 26,6% des cas soit un taux proche du notre.

Le taux de recours à la chirurgie était de 44,9% soit très légèrement plus élevé que dans notre étude où il est de 42,5%.

La mortalité hospitalière était plus élevée que dans notre étude, à 22,7%. Peut-être qu'une prise en charge multidisciplinaire, telle que proposée dans notre centre, permettrait d'améliorer le pronostic des patients pris en charge pour une endocardite infectieuse. Cela nécessiterait cependant des études prospectives multicentriques pour évaluer au mieux l'apport d'une prise en charge multidisciplinaire. Il faut souligner par ailleurs que leur population présentait à 26,7% un mode d'acquisition lié aux soins ce qui peut témoigner d'une population plus fragile.

5.2.3 Etude internationale

Une importante étude internationale menée par Slipczuk *et al.* en 2013 (6) s'est intéressée à l'évolution de l'épidémiologie des endocardites infectieuses sur les 5 dernières décennies en réalisant une méta-analyse de 160 études.

Cette étude retrouvait au fil des ans une augmentation de l'âge moyen des patients pris en charge, passant de 45 ans dans les années 80 à 57 ans dans les années 2000, de même qu'une augmentation de la proportion d'homme atteignant 66% dans les années 2000 et que nous retrouvons encore plus élevée dans notre étude (74%).

Il était par ailleurs mis en évidence une importante évolution microbiologique avec une augmentation significative de la fréquence des endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus* passant de 18% dans les années 60 à 30% dans les années 2000. Cette évolution semblait toucher uniquement le continent Nord-Américain dans cette étude et cela avait été en partie rattaché à une augmentation de l'utilisation de drogues intraveineuses aux Etats-Unis.

Il s'agit cependant d'une évolution que nous avons également constatée à l'échelle du CHU de Nantes entre les années 90 et 2010. Les usagers de drogues intraveineuses ne représentent que 4,2% de notre population et, bien qu'ayant tous une endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*, ils ne semblent pas pouvoir expliquer à eux seuls cette évolution.

Les autres pistes qui avaient été évoquées par Slipczuk *et.al* étaient le vieillissement de la population prise en charge, un nombre plus important de patients atteints de pathologies chroniques avec donc un recours plus dense au système de santé, et une augmentation des dispositifs intravasculaires ou intracardiaques. Ce sont plutôt ces éléments-là qui semblent impacter notre évolution microbiologique.

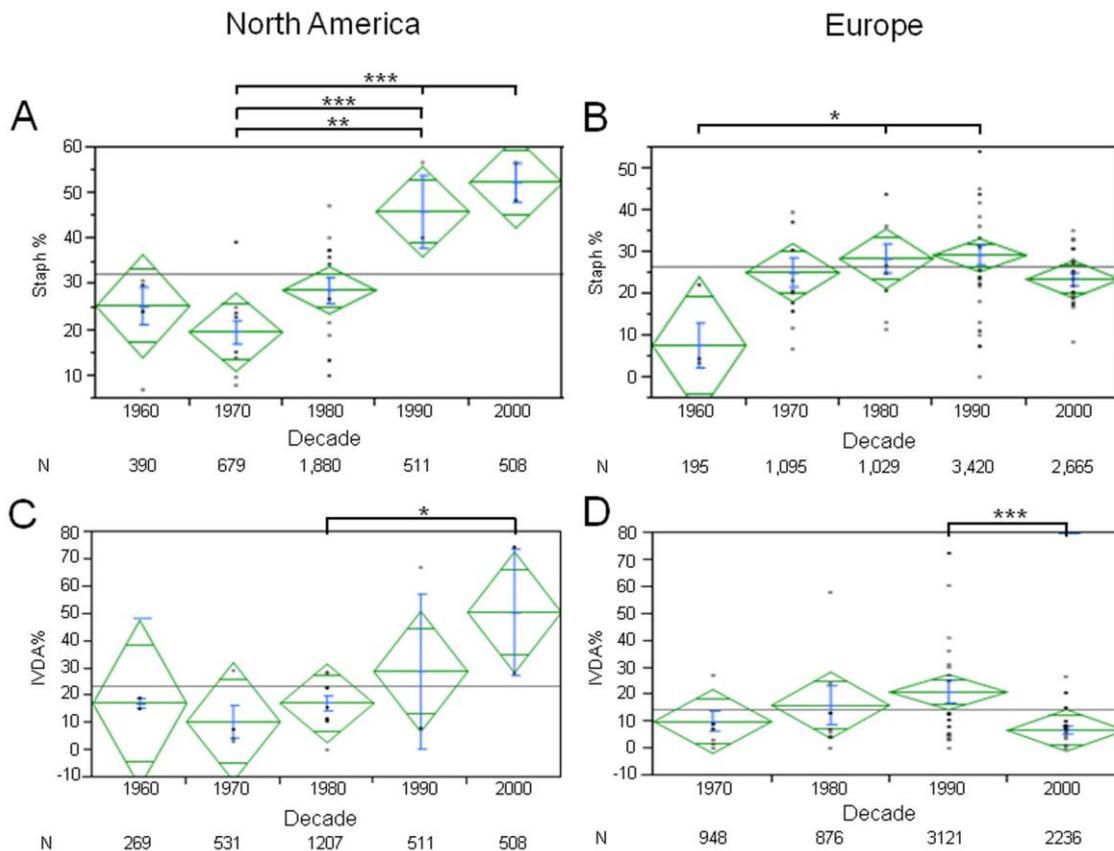


Figure 17 : Différences régionales concernant *Staphylococcus aureus* et les usagers de drogues intraveineuses (6).

Cette figure montre le pourcentage d'endocardites à *Staphylococcus aureus* (Staph) en Amérique du Nord (A) et en Europe (B) et d'usagers de drogues intraveineuses associé en Amérique du Nord (C) et en Europe (D) pour les patients de chaque décennie (moyenne en vert, ligne centrale du diamant) et la variance (taille du diamant) plus l'écart type (bleu). N en dessous de chaque décennie représente le nombre total de patients dans chaque décennie.

5.3 Limites de l'étude

La limite principale de cette étude est son caractère rétrospectif avec recueil des données en grande partie via CLINICOM. Cela entraîne bien sûr des problèmes de données manquantes ou bien d'informations imprécises. Ceci est particulièrement vrai pour les patients transférés d'autres centres hospitaliers et pour qui les informations, notamment de résultats biologiques ou de traitements reçus au préalable, sont souvent manquantes.

De plus, l'autre limite de cette étude est la petite taille de la cohorte, là où une étude épidémiologique mériterait toujours des effectifs plus conséquents. Cependant, nous souhaitons pouvoir avoir suffisamment de recul afin d'étudier la survie à un an et cela a donc limité l'inclusion de patients plus récents.

Enfin, le recrutement des patients se faisant via le staff endocardite, l'on peut penser que des patients non staffés seraient omis. Ceci ne peut être exclu. Cependant, l'existence de ce staff a été largement portée à la connaissance des praticiens hospitaliers qui en ont donc fait une étape indispensable lors de la prise en charge de leurs patients. Si tel n'était pas le cas, la sollicitation fréquente de l'avis infectieux dans l'adaptation de l'antibiothérapie permet de réorienter le dossier vers le staff.

Ceci permet donc d'avoir un recrutement de patients le plus exhaustif possible, provenant de tous types de services, représentant ainsi au mieux la diversité de présentation de l'endocardite infectieuse, les différents terrains sur lesquels elle peut survenir, et les degrés de gravité qu'elle peut atteindre en incluant aussi bien les patients de services de médecine ou de gériatrie que les patients de réanimation, maladies infectieuses ou encore de cardiologie.

5.4 Conclusion

L'objectif de ce travail était d'étudier l'épidémiologie des endocardites infectieuses prises en charge au CHU de Nantes. Cette étude, malgré des limites liées à son caractère rétrospectif et à sa taille limitée, a permis de mettre en évidence que l'épidémiologie locale suivait les évolutions déjà décrites à plus grande échelle depuis quelques années.

Ces évolutions sont représentées tout d'abord par une modification de la population prise en charge qui est essentiellement masculine, plus âgée, et majoritairement atteinte d'une prédisposition cardiaque liée à ce vieillissement (valvulopathie, prothèse valvulaire ou matériel implanté).

De plus, la part des endocardites infectieuses liées aux soins, nosocomiales ou non, est de plus en plus importante modifiant l'étiologie microbiologique des endocardites infectieuses.

En effet, si l'on voit diminuer la part d'endocardites liées aux streptocoques oraux notamment, on voit en parallèle augmenter la part d'endocardites dues à *Staphylococcus aureus* qui est devenu la première espèce en cause.

Cette modification des populations à risque et des germes en cause fait que l'endocardite infectieuse reste une pathologie, certes rare, mais toujours bien présente. Sa mortalité est élevée mais une réflexion multidisciplinaire semble permettre une optimisation de sa prise en charge.

A l'heure où l'on assiste à une amélioration et une multiplication des techniques d'imagerie, au développement de nouvelles méthodes de diagnostic microbiologique et à l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique, la confrontation des différents domaines d'expertise devrait permettre d'espérer une amélioration dans la prise en charge et la survie des patients atteints d'endocardite infectieuse.

6 Bibliographie

1. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis*. CHEST J. 1 sept 2007;132(3):1025-35.
2. Sa D, Correa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, et al. Epidemiological Trends of Infective Endocarditis: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc. mai 2010;85(5):422-6.
3. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. BMC Infect Dis. 23 févr 2011;11(1):48.
4. Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. The Lancet. 10 janv 2004;363(9403):139-49.
5. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 9 mars 2009;169(5):463-73.
6. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. PLoS ONE [Internet]. 9 déc 2013 [cité 8 avr 2014];8(12). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857279/>
7. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. Heart. 7 janv 2006;92(7):879-85.
8. Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. N Engl J Med. 2013;368(15):1425-33.
9. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. Eur Heart J. août 2010;31(15):1890-7.
10. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. mai 2012;54(9):1230-9.
11. Anguera I, Río AD, Miró JM, Matínez-Lacasa X, Marco F, Gumá JR, et al. Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. Heart. 2 janv 2005;91(2):e10-e10.
12. Munita JM, Arias CA, Murray BE. Enterococcal endocarditis: can we win the war? Curr Infect Dis Rep. août 2012;14(4):339-49.
13. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. Int J Antimicrob Agents. 9 août 2014;

14. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG. Endocarditis Trends in the United States Demonstrate Increasing Rates of *Staphylococcus aureus*: 1999-2008. *Arch Intern Med.* 27 févr 2012;172(4):363-5.
15. López J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarriá C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J.* juin 2013;34(23):1749-54.
16. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 27 juill 2009;169(14):1290-8.
17. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier P-E. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect.* févr 2015;45(1-2):1-8.
18. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart.* juin 2004;90(6):614-7.
19. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, Ward J, Chiu CY, Ginzton LE, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest.* févr 1994;105(2):377-82.
20. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* août 1991;18(2):391-7.
21. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis.* mars 1997;6(2):204-11.
22. San Román JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almería C, Sánchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* avr 1993;21(5):1226-30.
23. Barton TL, Mottram PM, Stuart RL, Cameron JD, Moir S. Transthoracic echocardiography is still useful in the initial evaluation of patients with suspected infective endocarditis: evaluation of a large cohort at a tertiary referral center. *Mayo Clin Proc.* juin 2014;89(6):799-805.
24. Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart.* mars 2003;89(3):273-5.
25. Sochowski RA, Chan KL. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* janv 1993;21(1):216-21.
26. Vieira MLC, Grinberg M, Pomerantzeff PMA, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart.* sept 2004;90(9):1020-4.

27. Kouijzer IJE, Vos FJ, Janssen MJR, van Dijk APJ, Oyen WJG, Bleeker-Rovers CP. The value of 18F-FDG PET/CT in diagnosing infectious endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2013;40(7):1102-7.
28. Ricciardi A, Sordillo P, Ceccarelli L, Maffongelli G, Calisti G, Di Pietro B, et al. 18-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: an additional tool in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. nov 2014;28:219-24.
29. Bartoletti M, Tumietto F, Fasulo G, Giannella M, Cristini F, Bonfiglioli R, et al. Combined computed tomography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis: a case series. *BMC Res Notes*. 13 janv 2014;7(1):32.
30. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, Dymarkowski S, Herregods M-C, Herijgers P, et al. (18)F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2010;37(6):1189-97.
31. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 2000;30(4):633-8.
32. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, MacCulloch D, Lambie N, et al. Gram Stain, Culture, and Histopathological Examination Findings for Heart Valves Removed because of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2003;36(6):697-704.
33. Lepidi H, Coulibaly B, Casalta J-P, Raoult D. Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. *J Infect Dis*. 15 juin 2006;193(12):1711-7.
34. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. mars 1994;96(3):200-9.
35. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med*. juin 1996;100(6):629-33.
36. Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer, Authors/Task Force Members, Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 1 oct 2009;30(19):2369-413.
37. Das I, Saluja T, Steeds R. Use of daptomycin in complicated cases of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juin 2011;30(6):807-12.
38. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimarães AC, Skoutelis A, et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the

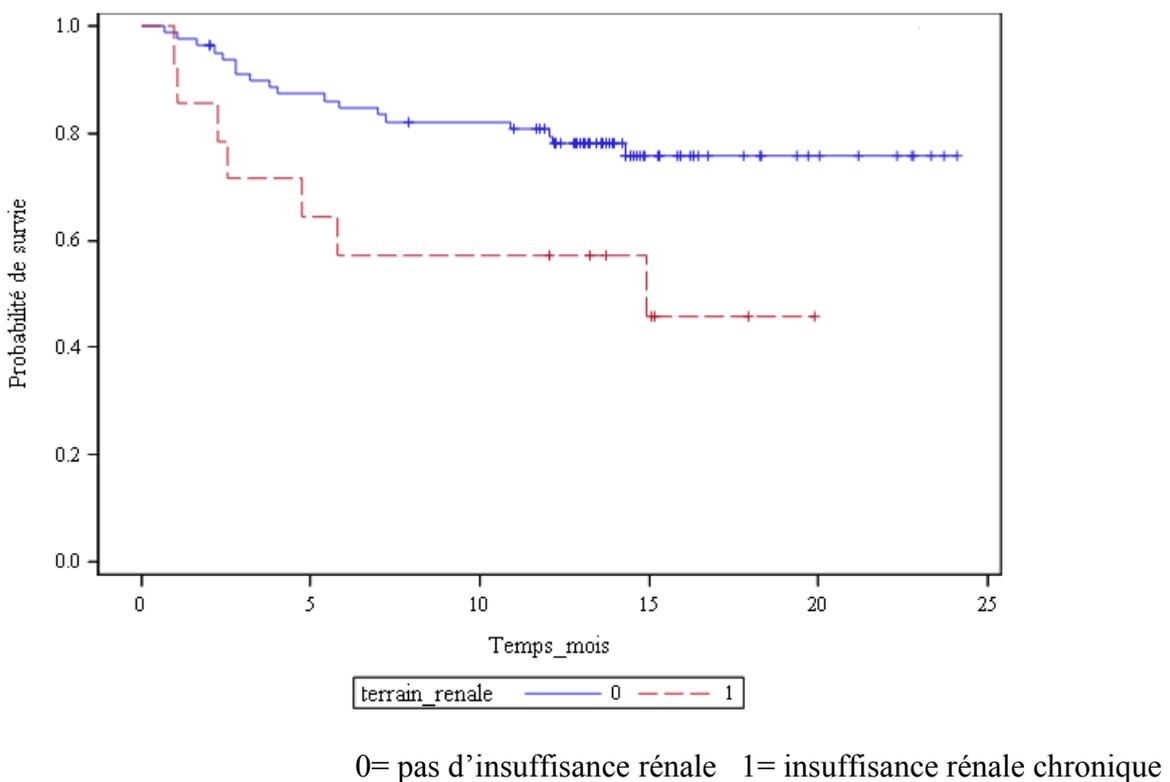
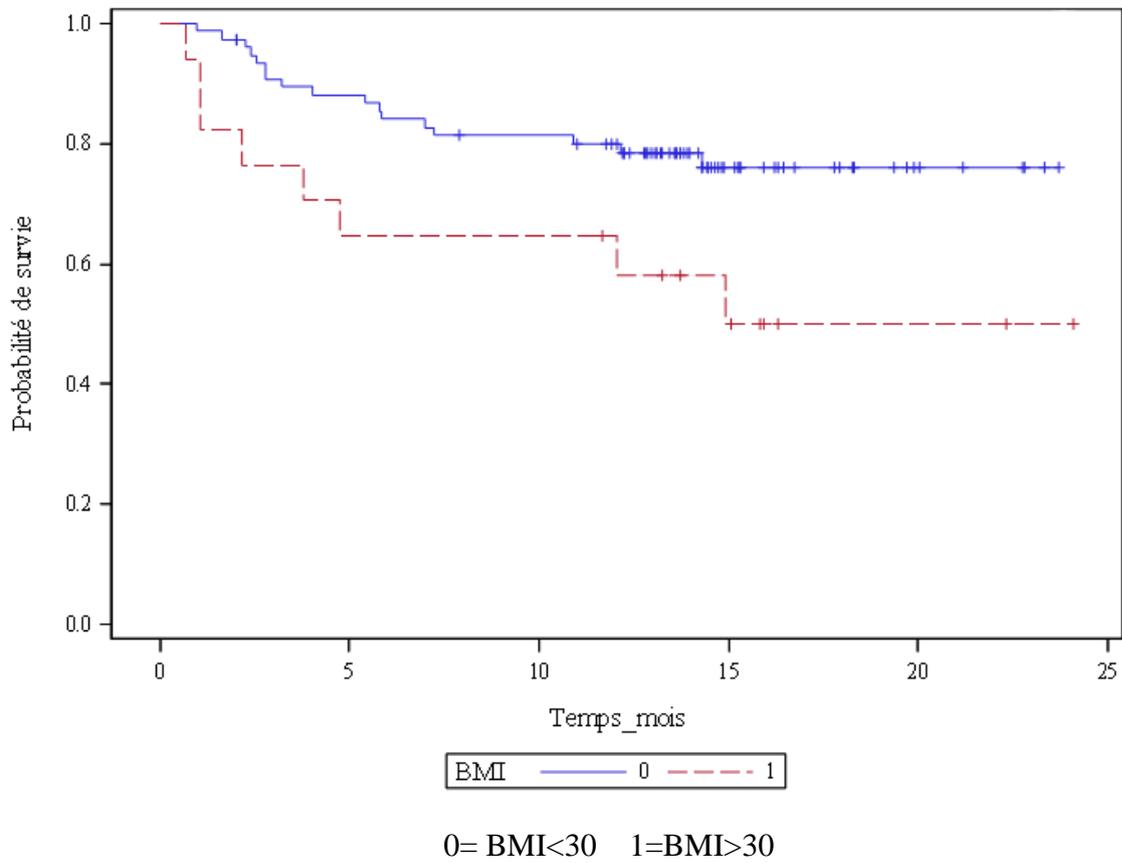
- international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2013;57(12):6213-22.
39. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, et al. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2012;54(3):347-54.
 40. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 17 août 2006;355(7):653-65.
 41. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and Tolerability of Daptomycin at Doses up to 12 Milligrams per Kilogram of Body Weight Once Daily in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2006;50(10):3245-9.
 42. Jacqueline C, Amador G, Batard E, Mabecque VL, Miègeville A-F, Biek D, et al. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 4 janv 2011;66(4):863-6.
 43. Ho TT, Cadena J, Childs LM, Gonzalez-Velez M, Lewis JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother.* 5 janv 2012;67(5):1267-70.
 44. Jang H-C, Kim S-H, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song K-H, et al. Salvage Treatment for Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Efficacy of Linezolid With or Without Carbapenem. *Clin Infect Dis.* 8 janv 2009;49(3):395-401.
 45. Joson J, Grover C, Downer C, Pujar T, Heidari A. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* mitral valve endocarditis with sequential linezolid and telavancin monotherapy following daptomycin failure. *J Antimicrob Chemother.* 9 janv 2011;66(9):2186-8.
 46. Nathani N, Iles P, Elliott TSJ. Successful treatment of MRSA native valve endocarditis with oral linezolid therapy: a case report. *J Infect.* 1 nov 2005;51(4):e213-5.
 47. Corne P, Marchandin H, MacIa J-C, Jonquet O. Treatment failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with linezolid. *Scand J Infect Dis.* 1 janv 2005;37(11-12):946-9.
 48. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother.* 8 janv 2006;58(2):273-80.
 49. Watkins RR, Lemonovich TL, File TM. An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): place in therapy. *Core Evid.* 2012;7:131-43.
 50. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci.

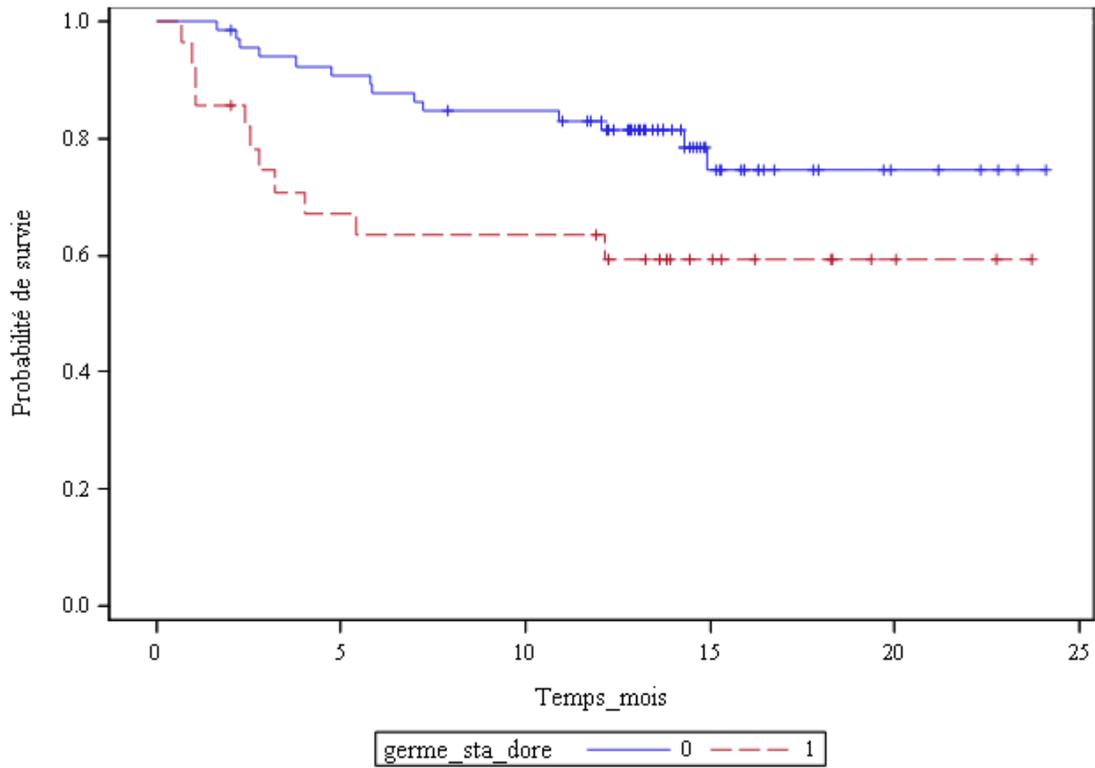
- Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. déc 1998;27(6):1470-4.
51. Olaison L, Schadewitz K, Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 janv 2002;34(2):159-66.
 52. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2013;56(9):1261-8.
 53. Tleyjeh IM, Ghomrawi HMK, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation*. 3 avr 2007;115(13):1721-8.
 54. 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*. août 2011;32(16):2003-15.
 55. Chirouze C, Alla F, Fowler VG, Sexton DJ, Corey GR, Chu V, 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*. 10 nov 2014;ciu871.
 56. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2466-73.
 57. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta J-P, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J*. août 2011;32(16):2027-33.
 58. Gálvez-Acebal J, Almendro-Delia M, Ruiz J, de Alarcón A, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, et al. Influence of Early Surgical Treatment on the Prognosis of Left-Sided Infective Endocarditis: A Multicenter Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 1 oct 2014;89(10):1397-405.
 59. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis Who and When? *Circulation*. 3 sept 2010;121(9):1141-52.
 60. Fukuda W, Daitoku K, Minakawa M, Fukui K, Suzuki Y, Fukuda I. Management of infective endocarditis with cerebral complications. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2014;20(3):229-36.
 61. Zhao D, Zhang B. Are valve repairs associated with better outcomes than replacements in patients with native active valve endocarditis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 3 sept 2014;

62. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*. 2011;342:d2392.
63. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 18 nov 2014;
64. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart Br Card Soc*. mai 2005;91(5):571-5.
65. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis*. nov 2006;6(11):742-8.
66. Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 20 avr 2010;152(8):497-504, W175.
67. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med*. juin 2011;39(6):1474-81.
68. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2008;47(1):23-30.
69. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: An analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J*. déc 2007;154(6):1086-94.
70. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini R, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infect Dis*. 29 avr 2014;14(1):230.
71. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 15 mars 2001;37(4):1069-76.
72. Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 5 juill 2005;112(1):69-75.
73. Chan K-L, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 3 sept 2003;42(5):775-80.

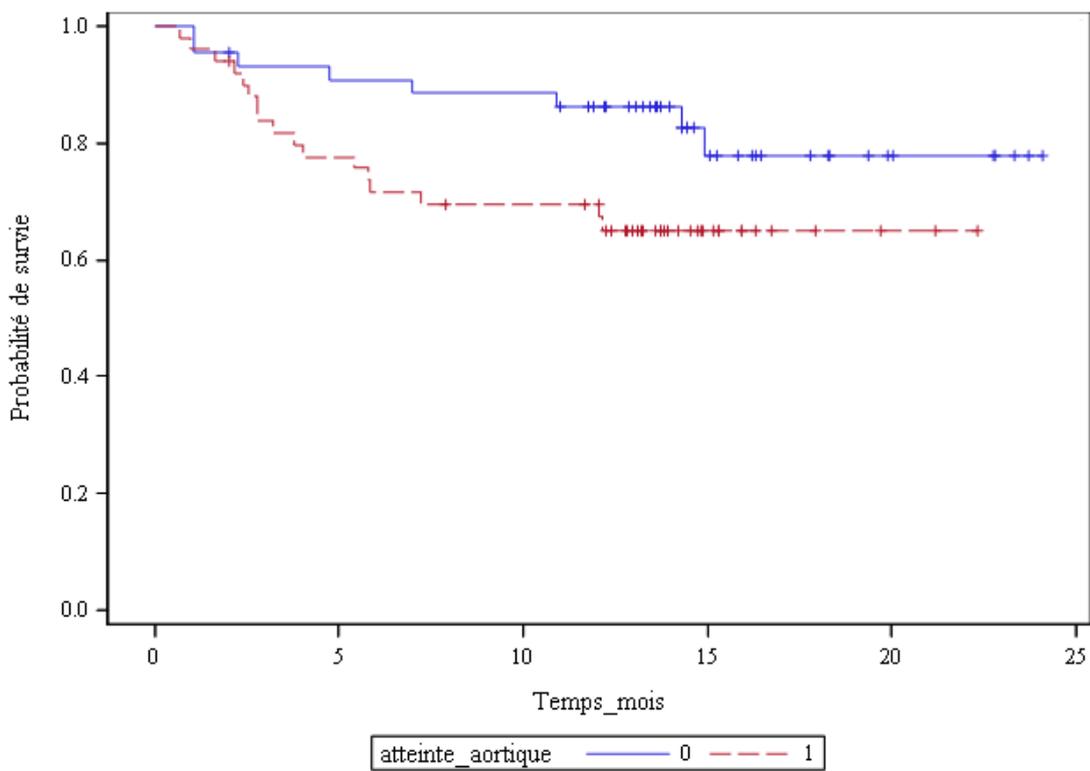
74. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mai 2007;44(9):1180-6.
75. Pepin J, Tremblay V, Bechard D, Rodier F, Walker C, Dufresne D, et al. Chronic antiplatelet therapy and mortality among patients with infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2009;15(2):193-9.
76. Netzer ROM, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart.* juill 2002;88(1):61-6.
77. Nadji G, Rusinaru D, Réyadi J-P, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail.* 1 juill 2009;11(7):668-75.
78. López J, Sevilla T, Vilacosta I, García H, Sarriá C, Pozo E, et al. Clinical Significance of Congestive Heart Failure in Prosthetic Valve Endocarditis. A Multicenter Study With 257 Patients. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* mai 2013;66(5):384-90.
79. Aguado JM, Gonzalez-Vilchez F, Martin-Duran R, Arjona R, Vazquez de Prada JA. Perivalvular abscesses associated with endocarditis. clinical features and diagnostic accuracy of two-dimensional echocardiography. *Chest.* 1 juill 1993;104(1):88-93.
80. Choussat R, Thomas D, Isnard R, Michel PL, Iung B, Hanania G, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. *Eur Heart J.* févr 1999;20(3):232-41.
81. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med.* 21 mars 1991;324(12):795-800.
82. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol.* févr 1998;49(2):96-101.
83. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MAS, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant.* 11 janv 2000;15(11):1782-7.
84. Bammert A, 10 ans d'endocardite infectieuse au CHU de Nantes (1994-2003) [Thèse de Doctorat d'Université]. Nantes : Faculté de médecine ; 2004. 130 p.

7 Annexe : courbes de Kaplan-Meier des variables significativement liées à la survie.

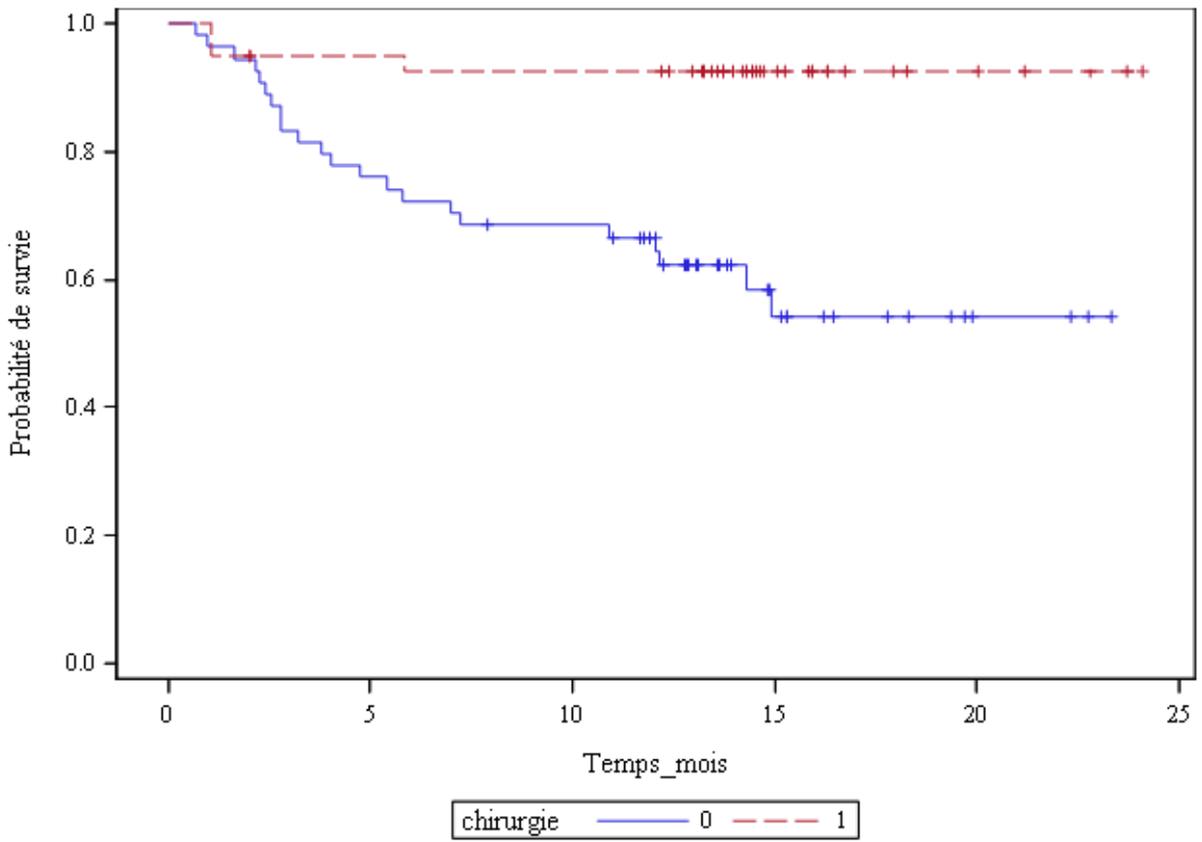




0= absence de *S.aureus* 1=présence de *S.aureus*



0= pas d'atteinte aortique 1= atteinte aortique



0= pas de chirurgie 1= chirurgie

Nom : MORRIER

Prénom : Marine

Titre : UN AN D'ENDOCARDITES INFECTIEUSES AU CHU DE NANTES : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE PORTANT SUR 94 CAS INCLUS DE MARS 2013 A MARS 2014.

RESUME

Objectif : Décrire l'épidémiologie et évaluer le pronostic des cas d'endocardites infectieuses (EI) pris en charge au CHU de Nantes.

Matériel et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique de mars 2013 à mars 2014 inclus.

Résultats : Le diagnostic d'EI certaine ou probable a été retenu chez 94 patients sur la période étudiée. La population était à prédominance masculine avec 69 hommes et l'âge moyen était de 66,1 ans. Vingt patients soit 21,3% étaient atteints d'une valvulopathie et 27 patients soit 28,7% étaient porteurs d'une prothèse valvulaire. La valve aortique était seule touchée dans 42,5% des cas (40 patients) et l'atteinte était bi-valvulaire dans 11,7% des cas (11 patients). Les lésions les plus retrouvées en échographie étaient la végétation et la fuite valvulaire. Quarante-cinq patients avaient des hémocultures positives. L'espèce la plus fréquemment isolée était *Staphylococcus aureus* dans 29,8% des cas (28 patients), majoritairement sensible à la méthicilline. Quarante patients soit 42,5% ont relevé d'une chirurgie, principalement pour cause hémodynamique ou septique. Il s'agissait dans plus de la moitié des cas de la pose d'une bioprothèse. La mortalité hospitalière était de 9,5% soit 9 patients et la mortalité globale à 1 an de 26,6% soit 25 patients. Le pronostic était lié notamment à la présence de *Staphylococcus aureus*, une atteinte aortique et la réalisation d'une chirurgie.

Conclusion : L'EI touche d'avantage des sujets âgés porteurs de valvulopathies. *Staphylococcus aureus* est devenu la première espèce en cause parallèlement au développement des gestes médicaux invasifs. Le pronostic de cette pathologie reste sévère et une action multidisciplinaire est nécessaire à une prise en charge optimale.

MOTS-CLES :

Endocardite infectieuse, Epidémiologie, *Staphylococcus aureus*, Pronostic