

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-180

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'études spécialisées en Anesthésie-Réanimation

par

Marwan BOURAS

Né le 25 janvier 1990 à Sainte Adresse

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2019

**Facteurs de risques de complications neurologiques de la chirurgie de
l'endocardite infectieuse sous circulation extracorporelle**

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Docteur Raphaël CINOTTI

Table des matières

ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	5
1. Épidémiologie et facteurs de risque.....	5
2. Physiopathologie.....	6
3. Microbiologie.....	7
4. Manifestations cliniques et complications.....	8
5. Traitements.....	11
MATERIELS ET METHODES.....	14
1. Type d'étude.....	14
2. Population.....	14
3. Recueil de données.....	14
3.1. Données préopératoires.....	14
3.2. Données peropératoires.....	15
3.3. Données postopératoires.....	16
4. Critères de jugement.....	16
4.1. Critère de jugement principal.....	16
4.2. Critères de jugement secondaires.....	16
5. Statistiques.....	17
RESULTATS.....	18
1. Critère de jugement principal.....	18
1.1. Démographie.....	18
1.2. État neurologique préopératoire.....	21
1.3. Indications opératoires et données peropératoires.....	22
1.4. Données postopératoires.....	24
1.5. Analyse multivariée.....	26
2. Critères de jugement secondaires.....	27
DISCUSSION.....	31
CONCLUSION.....	35
BIBLIOGRAPHIE.....	36
RÉSUMÉ.....	42

ABREVIATIONS

ACFA	Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire
ARA 2	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2
ASA	American Society of Anesthesiologists
AVC	Accident Vasculaire cérébral
CEC	Circulation extra corporelle
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DNID	Diabète non Insulinorequérant
EI	Endocardite Infectieuse
ESC	Société Européenne de Cardiologie
FEVG	Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
GSC	Glasgow Score
HSA	Hémorragie sous arachnoïdienne
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IGS	Indice de Gravité Simplifié
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IVSE	IntraVeineux par Seringue Electrique
NYHA	New York Heart Association
PFC	Plasma Frais Congelé
SAMS	Staphylococcus Aureus Meticilline Sensible
SARM	Staphylococcus Aureus Resistant à la Meticilline
SERM	Staphylococcus Epidermidis Resistant à la Meticilline
TDM	Tomodensitométrie
TP	Taux de Prothrombine
USC	Unité de Surveillance Continue
VM	Ventilation Mécanique

INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse (EI) est une infection complexe de l'endothélium cardiaque pouvant toucher une ou plusieurs valves (natives ou prothétiques), l'endocarde transmural ou le septum (1). Elle peut se présenter sous la forme d'une maladie aiguë ou subaiguë. Il s'agit d'une maladie à morbidité et mortalité élevées dont l'incidence annuelle est estimée à 54,2 cas par million d'habitants en France (2). Les premières descriptions précises de cette maladie datent du milieu du XIX^e siècle avec les conférences d'Osler qui ont donné un élan à l'étude de cette pathologie particulière (3). Pourtant, malgré les progrès réalisés au cours dernières décennies en termes de diagnostic, de traitement médical ou chirurgical, les taux de mortalité hospitalier (15-20%) et annuels (environ 40%) (4) restent très élevés pour cette pathologie cardiaque infectieuse, ceci contrastant fortement avec les améliorations constantes de pronostics des autres pathologies cardiovasculaires (5).

1. Épidémiologie et facteurs de risque

L'incidence précise de l'EI est difficile à déterminer car les critères diagnostics ont évolué au fil du temps (6). Malgré l'amélioration de la qualité des soins, elle n'a pas diminué au cours des dernières décennies, notamment en France (33,8 par million d'habitants en 2008 (7) vs 54,2 en 2016). L'allongement de l'espérance de vie dans le pays à revenus élevés a entraîné une modification du profil des patients atteints d'EI (8). Il s'agit de patients plus âgés, atteints de maladies chroniques, comme les maladies rénales chroniques terminales et l'hémodialyse (9), augmentant le risque de bactériémie et, par conséquent, d'EI. De même, l'augmentation constante du nombre de chirurgies de remplacements valvulaires liées aux maladies dégénératives ou la mise en place de plus en plus fréquente de stimulateurs cardiaques internes (10) ou de cathéters veineux pérennes (chambre implantables, picclines) constituent autant de facteurs prédisposant à la survenue d'EI associées aux soins (11) (jusqu'à 34% des épisodes d'EI selon certaines séries (12)). On note également une évolution et une modification progressive des facteurs de risque de cette pathologie : diminution d'une part des cardiopathies rhumatismales et augmentation d'autre part de l'usage de drogues injectables (13). Une étude américaine récente montre que le nombre d'EI résultant de l'utilisation de drogues intraveineuses a augmenté aux États-Unis de 7 % à 12 % entre 2000 et 2013 (14).

À la fin des années 2000, les recommandations européennes (15) et américaines (16) plus restrictives en termes d'antibioprophylaxie de l'EI ont souvent été mises en avant pour expliquer la recrudescence des EI associées aux soins. Cependant, les nombreuses études épidémiologiques observationnelles (17)(18) incluant cette période de changements de recommandations ne mettent aucunement en cause ces stratégies d'antibioprophylaxie et les dernières recommandations européennes et américaines, toutes deux datant de 2015 confirment que l'antibioprophylaxie de l'EI doit être uniquement réservée aux patients à très haut risque (19)(20).

L'épidémiologie des micro-organismes impliqués a également évolué au cours des dernières décennies. Si les endocardites infectieuses à Streptocoques sur les valves rhumatismales restent le principal diagnostic dans les pays en développement (21), l'augmentation des procédures endovasculaires et de la mise en place des matériels prothétiques qui en découlent ont entraîné une hausse des taux de bactériémies à staphylocoques, précurseurs d'EI (22). Cette modification d'épidémiologie a entraîné une modification des manifestations cliniques des EI, l'infection à *Staphylococcus aureus* provoquant des tableaux aigus et agressifs, tandis que des pathogènes plus indolents tels que les streptocoques ou les staphylocoques à coagulase négative provoquent des tableaux d'EI subaiguë (23).

2. Physiopathologie

L'endothélium cardiaque est normalement résistant aux agressions bactériennes ou fongiques. L'agression focale de cette surface (sclérose valvulaire ou rhumatisme valvulaire) ou la mise en place de matériel prothétique peuvent entraîner l'adhésion d'un complexe composé de plaquettes et de fibrine. C'est l'étape initiale de la formation des végétations, le plus souvent situées au niveau de l'appareil valvulaire ou sous valvulaire. Il s'ensuit un phénomène inflammatoire local avec libérations de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs tissulaires (fibronectine etc...) puis la formation d'un thrombus fibrino-cururique. Initialement stérile, ce complexe fibrino-plaquettaire s'infecte secondairement par des agents pathogènes circulants, soit à partir d'une source à distance (abcès) soit à la suite d'une bactériémie ou d'une fongémie (24). Plus rarement, certains micro-organismes très virulents (comme *Staphylococcus aureus*) sont capables d'infecter les valves cardiaques natives non lésées (25).

3. Microbiologie

Les 3 principaux germes responsables d'EI à travers le monde sont les staphylocoques, les streptocoques et les entérocoques. Dans les pays développés, *Staphylococcus aureus* est le principal pourvoyeur d'EI notamment pour les EI associées aux soins (22). Une grande cohorte de 2781 patients répartissaient les différents pathogènes ainsi (26):

Table 4. Microbiologic Etiology by Region in 2781 Patients With Definite Endocarditis

Cause of Endocarditis	No. (%) of Patients ^a						P Value for the Difference Between Regions
	Total Cohort (N=2781)	Patients Admitted Directly to Study Sites Only ^b (n=1558)	Region				
			North America (n=597)	South America (n=254)	Europe (n=1213)	Other (n=717)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	869 (31)	487 (31)	256 (43)	43 (17)	339 (28)	231 (32)	<.001
Coagulase-negative staphylococcus	304 (11)	161 (10)	69 (12)	18 (7)	156 (13)	61 (9)	.005
Viridans group streptococci	483 (17)	288 (19)	54 (9)	66 (26)	198 (16)	165 (23)	<.001
<i>Streptococcus bovis</i>	165 (6)	101 (7)	9 (2)	17 (7)	116 (10)	23 (3)	<.001
Other streptococci	162 (6)	101 (7)	38 (6)	16 (6)	66 (5)	42 (6)	.86
<i>Enterococcus</i> species	283 (10)	158 (10)	78 (13)	21 (8)	111 (9)	73 (10)	.05
HACEK	44 (2)	26 (2)	2 (0.3)	6 (2)	19 (2)	17 (2)	.02
Fungi/yeast	45 (2)	25 (2)	20 (3)	3 (1)	13 (1)	9 (1)	.002
Polymicrobial	28 (1)	23 (2)	8 (1)	1 (0.4)	13 (1)	6 (0.8)	.60
Negative culture findings	277 (10)	122 (8)	41 (7)	51 (20)	123 (10)	62 (9)	<.001
Other	121 (4)	66 (4)	22 (4)	12 (5)	59 (5)	28 (4)	.61

Abbreviation: HACEK, bacteria consisting of *Haemophilus* species, *Aggregatibacter* (formerly *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella* species.

^aOnly percentages less than 1% are carried to the first decimal place.

^bExcludes patients transferred to study hospitals from other health care facilities.

Figure 1 : Principales étiologies microbiologiques selon les régions du monde (27)

Certaines EI sont dites à « hémocultures négatives ». Les bactéries du groupe HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, et *Kingella kingae*) sont considérées comme les agents les plus courants de ce type d'EI. Cependant, des études ont montré que les bactéries du groupe HACEK peuvent être isolées avec les systèmes actuels d'hémocultures lorsqu'ils sont incubés pendant au moins cinq jours (28). La fièvre Q, causée par *Coxiella burnetii* et les infections à *Bartonella spp* sont également pourvoyeuses d'EI à hémocultures négatives. Dans une étude prospective comprenant plus de 800 EI à hémocultures négatives (29), il est souligné le rôle majeur de ces pathogènes et le rôle sous-estimé des agents fongiques. L'analyse sérologique pour les espèces *Coxiella burnetii* et *Bartonella*, des PCR spécifiques pour *Tropheryma whippelii*, *Bartonella*, les hémocultures

mycosis, ainsi que la PCR ARN ribosomique 16S et 18S sur biopsies valvulaires sont recommandées pour faire le diagnostic d'EI sans hémocultures. Par la suite, en cas de négativité de tous ces prélèvements, il est recommandé de rechercher des étiologies non infectieuses et notamment des maladies de système.

4. Manifestations cliniques et complications

L'une des particularités de l'endocardite infectieuse est la non spécificité de sa présentation clinique ainsi que les nombreuses complications qui en découlent. Ce diagnostic doit être évoqué devant toute altération de l'état général associant un tableau inflammatoire subaigu et une fièvre persistante chez un patient présentant des facteurs de risque (antécédents d'EI, prothèse valvulaire ou dispositif intracardiaque, cardiopathie valvulaire ou congénitale). Le diagnostic doit également être évoqué chez les patients présentant une bactériémie persistante inexplicée, en particulier pour les bactériémies à *S. aureus* associée dans 25 à 30% des cas à une EI (30). Certaines manifestations cliniques de sémiologie fine, notamment cutanées sont souvent décrites mais restent anecdotiques dans l'arbre diagnostique des EI (moins de 5% des cas). L'atteinte spécifique d'une valve cardiaque peut entraîner son incontinence et aboutir cliniquement à un souffle d'insuffisance valvulaire, retrouvé dans environ 85% des cas. La splénomégalie ou les manifestations cutanées, comme les pétéchies ou les hémorragies sont des signes associés pouvant compléter le diagnostic d'EI (31).

Les critères diagnostique de l'EI ont été modifié de nombreuses fois, et la dernière conférence de l'ESC en 2015 (19) a abouti à la modification des critères de Dukes (32)

Critères majeurs
<ul style="list-style-type: none"> ● Hémocultures positives <ul style="list-style-type: none"> – présence dans deux hémocultures différentes de micro-organismes communément rencontrés dans l'EI : <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, micro-organismes du groupe HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>; ou entérocoques (en l'absence de foyer primaire); – ou hémocultures positives de façon persistante pour des micro-organismes susceptibles d'engendrer une EI : au moins 2 hémocultures prélevées à plus de 12 heures d'intervalle; ou 3 sur 3, ou la majorité d'au moins 4 hémocultures prélevées à plus d'une heure d'intervalle entre la première et la dernière; – ou une seule hémoculture positive à <i>Coxiella burnetii</i> ou titre d'anticorps antiphase I IgG > 1/800. ● Imagerie en faveur d'une EI <ul style="list-style-type: none"> – échocardiographie montrant des signes d'EI: végétation, abcès, pseudo-anévrisme, fistule intracardiaque, perforation ou anévrisme valvulaire; ou désinsertion partielle, nouvellement apparue, d'une prothèse valvulaire; – activité anormale autour du site d'implantation d'une prothèse valvulaire, détectée par un PET-scanner au ¹⁸FDG (uniquement si la prothèse a été implantée depuis plus de 3 mois) ou un SPECT-scanner aux leucocytes marqués; – lésion para-valvulaire certaine au scanner cardiaque.
Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> – prédisposition : atteinte cardiaque prédisposante ou toxicomanie par voie intraveineuse; – température ≥ 38 °C; – phénomènes vasculaires (y compris ceux détectés uniquement par un examen d'imagerie) : embolie artérielle majeure, infarctus pulmonaire septique, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragies conjonctivales, lésions de Janeway; – phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, nodosités d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde; – évidence microbiologique: hémoculture(s) positive(s) ne réunissant pas les critères majeurs ci-dessus, ou évidence sérologique d'une infection en évolution due à un micro-organisme pouvant causer une EI.

Tableau 1 : Définitions des critères de diagnostic de l'EI de la Duke University modifiés par Li et par l'ESC en 2015 (19)

Au-delà des signes directs d'atteintes valvulaires et d'atteintes immunologiques ou dermatologiques à distance, l'EI est associée à un large éventail de complications entrant pleinement dans l'arbre diagnostique de la pathologie. L'apparition de complications au cours de l'évolution de la maladie dépend de plusieurs facteurs, dont le micro-organisme responsable, le délai de prise en charge ainsi que les comorbidités associées (33).

Les complications de l'endocardite infectieuse comprennent les complications cardiaques, neurologiques, rénales, musculo-squelettiques et pulmonaires ainsi que les complications liées à une infection systémique (y compris les embolies à distance comme l'anévrisme mycotique). Plusieurs complications surviennent parfois en même temps et une série d'environ 300 patients fait état d'une complication chez 57 % des patients, deux chez 26 % et trois ou plus chez environ 14 % des patients examinés (34).

L'insuffisance cardiaque congestive causée par la perte de la contenance valvulaire est une complication importante de l'EI. Les abcès de l'anneau sont une complication relativement fréquente de l'EI (jusqu'à 42 % de constatations peropératoires), associée à une morbidité et une mortalité plus élevée.

Les embolies systémiques se produisent dans 22 % à 50 % des cas ; l'embolie peut se produire dans n'importe quelle artère : pulmonaire en cas d'EI du cœur droit, systémique en cas d'EI du cœur gauche (principalement rénaux ou spléniques).

Les complications neurologiques symptomatiques se développent quant à elles chez 15 à 20 % des patients atteints d'EI et représentent les complications extracardiaques les plus graves, ainsi que les plus fréquentes (35)(36). Elles comprennent les AVC ischémiques emboliques ou hémorragiques, les abcès cérébraux, les méningites et les anévrismes mycotiques. Les complications cérébrales emboliques silencieuses pourraient concerner jusqu'à 80% des patients atteints d'EI selon certaines séries (37). L'incidence des embolies cérébrales détectées par IRM est nettement plus élevée que l'incidence d'embolie avec répercussion clinique (38). Dans une étude portant sur 60 patients atteints d'EI, des signes cliniques d'embolie cérébrale ont été observés dans 35 % des cas tandis que l'IRM réalisée systématiquement permettait de détecter une embolie cérébrale chez 30 % de patients asymptomatiques (39). Le devenir des patients présentant une EI compliquée d'une atteinte neurologique est variable. La mortalité retrouvée dans une série américaine comprenant 68 patients atteints d'EI mitrale ou aortique et victimes d'un AVC était d'environ 50 % à un an (40). Dans une autre série de 91 patients atteints d'EI à *S. aureus*, les manifestations neurologiques étaient plus fréquentes lorsque l'infection atteignait la valve mitrale et la mortalité était de 74 % chez les patients présentant des manifestations neurologiques majeures. Le taux de mortalité était significativement plus élevé chez les patients traités uniquement médicalement par antibiotiques que chez ceux traités chirurgicalement (41).

Certains facteurs sont reconnus comme à risques de complications neurologiques :

- L'atteinte du cœur gauche et notamment de la valve mitrale est corrélée à la survenue d'évènements emboliques cérébraux (42).
- La taille et la mobilité de la végétation : une taille de végétation > 10 mm ainsi que sa mobilité lors de l'échographie cardiaque sont prédicteurs d'épisodes emboliques. Une taille de végétation supérieure à 15 mm est prédicteur de mortalité à un an en l'absence de chirurgie (43).
- Les EI fongiques et à *Staphylococcus aureus* : Ces 2 types de pathogènes sont les plus fréquemment impliqués dans les EI compliquées d'atteintes neurologiques.

Les atteintes neurologiques de l'EI sont les complications les plus fréquemment retrouvées chez les patients nécessitant une admission en réanimation. Elles sont les principales pourvoyeuses de mortalité et de handicaps : 2/3 des patients de réanimation atteints d'EI compliquées atteinte cérébrales gardent des séquelles neurologiques (44). L'enjeu chez ces patients est donc d'optimiser la prise en charge thérapeutique afin de limiter l'apparition des nouvelles lésions cérébrales et de ne pas aggraver des lésions déjà présentes.

5. Traitements

Le premier traitement à instaurer en cas de suspicion d'EI est une antibiothérapie adaptée à la porte d'entrée ainsi qu'à l'écologie locale. L'instauration d'une antibiothérapie probabiliste doit être précédée de prélèvements bactériologiques les plus complets possibles (au mieux 3 hémocultures). Après avoir débuté un traitement antibiotique efficace, le risque de nouveaux événements emboliques est très faible (45).

Le traitement chirurgical de l'EI reste le traitement de référence mais dépend de nombreux facteurs cliniques et pronostiques. La chirurgie est justifiée dans les cas de complications où un traitement antibiotique seul ne peut guérir l'affection ou prévenir la survenue d'autres complications. La chirurgie précoce de l'EI est définie comme une intervention chirurgicale effectuée avant la fin d'un traitement antibiotique complet (46). Les indications chirurgicales sont codifiées par les recommandations européennes et américaines (19) (16):

- Les dysfonctionnements valvulaires associés à l'EI causant des symptômes d'insuffisance cardiaque,
- L'extension paravalvulaire de l'infection (abcès de l'anneau, lésion pénétrante destructrice, ou d'un bloc de conduction intracardiaque),
- La persistance d'une infection patente malgré une antibiothérapie adaptée (fièvre ou nouvelles complications emboliques),
- Des végétations mobiles >10 mm sur la valve mitrale ou aortique et avec une ou plusieurs autres indications relatives à la chirurgie (par exemple, une régurgitation valvulaire sévère ou une embolie).

La prise en charge chirurgicale des patients présentant des complications neurologiques demeure complexe. En effet, après un évènement neurologique, la majorité des patients atteints d'EI bénéficient d'une chirurgie valvulaire (47), notamment pour la prévention de nouvelles embolies. La prise en charge chirurgicale intéresse aujourd'hui la moitié des patients et est un facteur indépendant de diminution de la mortalité (48)(49). Cette amélioration de la survie chez les patients traités par chirurgie est corrélée à une réduction de l'insuffisance cardiaque et à la prévention des séquelles emboliques. Cependant, chez les patients présentant une atteinte neurologique préopératoire, le délai de la chirurgie est débattu. Malgré les preuves d'une amélioration de la survie chez les patients bénéficiant d'une chirurgie précoce, la chirurgie est souvent décalée voire annulée en cas d'atteinte neurologique préexistante alors qu'elle était recommandée selon les critères de chirurgie. Ce scénario clinique souvent rencontré en pratique, s'explique par le risque hémorragique majeur durant la circulation extra corporelle (CEC) lié aux fortes doses d'anticoagulation pouvant aggraver des lésions cérébrales préexistantes. Ce sur-risque n'a cependant jamais été cliniquement prouvé et pourrait être surévalué (50)(51). Ainsi, 25 à 30% des patients avec indication chirurgicale ne sont pas opérés, notamment à cause d'atteintes neurologiques importantes, et présentant une mortalité majeure (88%) (49).

Au-delà de l'indication d'une chirurgie, le délai de l'intervention chez les patients atteints d'EI avec complications cérébrales est un enjeu important. La transformation hémorragique ou l'aggravation d'une ischémie reste la crainte en cas de chirurgie précoce. Les données de la littérature ne sont pas univoques sur le sujet. Certaines études rétrospectives anciennes évoquent un risque de détérioration neurologique lorsque l'intervention chirurgicale a lieu précocement après un AVC ischémique secondaire à l'EI (52) (53), quand d'autres études ultérieures n'ont pas révélé de sur-risque accru en cas de chirurgie précoce dans ce contexte (54). Dans une étude suédoise comprenant 60 patients souffrant d'EI avec atteinte neurologique préopératoire aucune détérioration neurologique n'a été observée après la prise en charge chirurgicale (39). Dans une étude prospective récente s'intéressant à 198 patients bénéficiant d'une chirurgie de remplacement valvulaire après un AVC ischémique, il a été comparé le devenir des patients selon qu'ils aient été opéré précocement ou tardivement. La survie ne différait pas entre les deux groupes de traitement (27,1 % en chirurgie précoce et 19,2 % en chirurgie tardive). Il ne semble donc pas bénéfique de retarder la chirurgie lorsqu'elle est indiquée chez les patients ayant subi un AVC ischémique compliquant une EI.

La problématique actuelle réside dans le fait que nous possédons peu de données sur les risques d'aggravation d'une lésion neurologique préexistante ainsi que sur la meilleure approche en matière de chirurgie et sur les conséquences d'une chirurgie précoce. Une intervention chirurgicale rapide pour prévenir les embolies lorsqu'il existe une végétation de plus de 1 cm avait été proposée dans les premières études échocardiographiques, mais des taux plus importants de rechutes et de déhiscence de prothèses chez les patients opérés en urgence ont rapidement remis en cause cette stratégie (55). L'antibiothérapie adaptée réduit considérablement le risque de survenue d'évènements emboliques y compris cérébraux, quel que soit le germe en cause (45). En dehors d'un contexte d'embolie systémique non contrôlée, de choc septique réfractaire ou d'insuffisance cardiaque par déficience valvulaire, la stratégie thérapeutique s'oriente dans un premier temps vers l'introduction précoce d'une antibiothérapie adaptée qui sera par la suite associée si nécessaire à une chirurgie de remplacement ou de réparation.

L'évaluation clinique individualisée est donc d'une importance capitale pour la prise de décision et, à ce titre, il est nécessaire que tous les centres pratiquant la chirurgie de l'endocardite soient dotés d'une équipe pluridisciplinaire composée de chirurgiens cardiaques, d'anesthésistes-réanimateurs, de cardiologues, d'infectiologues, de neurologues, de neurochirurgiens et de neuroradiologues interventionnels.

Compte tenu de l'absence de facteurs de risque clairement identifiés de complications neurologiques post-CEC, nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle incluant tous les patients opérés d'EI sous CEC au CHU de Nantes sur une période de 8 ans. Le but de cette étude est de caractériser les facteurs de risques de survenue d'un évènement neurologique en postopératoire d'une chirurgie valvulaire sous CEC pour une EI afin de mieux évaluer le rapport bénéfice/risque entre une intervention chirurgicale permettant d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel et le risque d'aggraver une lésion cérébrale préopératoire.

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Nous avons réalisé au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle du 21 mars 2009 au 31 décembre 2017. L'étude a été approuvée par le Comité d'Éthique pour la Recherche en Anesthésie-Réanimation de la SFAR (IRB 00010254 – 2018 – 020)

2. Population

Tous les patients majeurs souffrant d'une EI selon les critères de Dukes modifiés (32) et bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale par circulation extra-corporelle (CEC) ont été inclus dans l'étude. Les patients mineurs, sous tutelle et les femmes enceintes ont été exclus.

3. Recueil de données

Les données ont été recueillies par l'intermédiaire des bases de données informatisées du CHU de Nantes : Fusion Pégase (version 4.4.0r2), PowerChart (Cerner version 13.4.300) Clinicom TSA (version 2017.01.0202) et Cordabase. Pour les données informatiques manquantes, les dossiers médicaux format papier ont été examinés.

3.1. Données préopératoires

Nous avons recueilli les données démographiques, épidémiologiques, les antécédents, les facteurs de risques cardiovasculaires, les comorbidités, les antécédents chirurgicaux, les paramètres biologiques d'hémostase préopératoire (Taux de prothrombine (TP), plaquettes), et les scores « Euroscore 2 », ASA et NYHA. Les événements emboliques non cérébraux, principalement les emboles rénaux ou spléniques étaient relevés. L'insuffisance rénale chronique préopératoire était définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/m², la sténose carotidienne par un seuil supérieur à 50% en imagerie échographique par doppler. L'immunodépression incluait tous patients sous corticothérapie au long cours, immunosuppresseurs, chimiothérapie, ou atteint du syndrome d'immunodéficience acquise ou d'hémopathie.

L'état neurologique pré-opératoire était défini par la présence de signes de localisation neurologique, d'une crise convulsive partielle ou généralisée, le score de Glasgow le plus bas durant la prise en charge hospitalière ainsi que la présence d'une méningite confirmée biologiquement. Le type d'imagerie cérébrale réalisée le plus proche de la chirurgie était noté ainsi que son délai en jours par rapport à la chirurgie. Les complications neurologiques étaient référencées ainsi : ischémie, hématome intracérébral, hémorragie sous arachnoïdienne (HSA), pétéchies, abcès cérébraux, et anévrismes mycotiques. Un effet de masse ou une déviation de la ligne médiane supérieure à trois millimètres étaient considérés comme des signes de gravité radiologique.

Les prises en charges neurologiques diagnostiques ou thérapeutiques préopératoires suivantes étaient recueillies : artériographie diagnostique, embolisation d'anévrisme mycotique, l'exclusion chirurgicale d'un anévrisme, l'évacuation d'hématome ou d'abcès cérébraux, pose d'une dérivation ventriculaire externe ou d'un capteur de pression intra crânienne, traitements par barbituriques ou osmothérapie, ainsi que leur délai en jours par rapport à la chirurgie.

L'atteinte valvulaire de l'EI était estimée par une échographie pré-opératoire systématique, au cours de laquelle étaient recherchées la présence de végétations, la taille supérieure ou égale à dix millimètres son caractère mobile ainsi que la présence d'un abcès de l'anneau. Lorsque la taille des végétations n'était pas mentionnée, elles étaient considérées comme inférieures à dix millimètres, et le caractère mobile ou flottant était considéré comme négatif. La Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) préopératoire était également estimée par échographie, et définie comme altérée si inférieure à 50%.

3.2. Données peropératoires

L'indication chirurgicale était séparée en trois catégories : risque embolique majeur, embolie constituée, défaillance hémodynamique ou respiratoire. Plusieurs indications opératoires pouvaient se cumuler pour un même patient. Pour être inclus, les patients devaient bénéficier d'une chirurgie de remplacement valvulaire ou de plastie valvulaire sous CEC. Les ablations de dispositifs intracardiaques sans CEC étaient exclues de l'étude. Les durées de circulation extracorporelle et de clampage aortique, les pressions artérielles systoliques maximales et moyennes minimales peropératoires, ainsi que la présence de troubles du rythme nécessitant un choc électrique externe ou interne étaient recueillies. Les

doses cumulées d'héparine, de protamine et d'acide tranexamique ont été calculées ainsi que la nécessité ou non d'amines peropératoires. On recherchait en peropératoire l'apparition d'éventuels signes neurologiques (convulsions, modifications pupillaires).

3.3. Données postopératoires

Les complications post-opératoires dans les services de réanimations ou d'USC étaient relevées. Le choc septique était défini par la nécessité d'un support par amines associé à des signes systémiques d'infections. Le choc hémorragique était défini par la nécessité d'une transfusion >3CGR associée à la nécessité d'un support par amines vasoactives. Le choc cardiogénique était défini par la nécessité d'un maintien de l'hémodynamique par de la dobutamine.

Les autres complications recherchées étaient colligées comme l'apparition d'une insuffisance rénale nécessitant une épuration extra rénale, de troubles du rythme à type de fibrillation auriculaire. Les reprises chirurgicales pour tamponnade ou par circulation extracorporelle et leur délai par rapport à la chirurgie initiale étaient notées. Les durées de séjour, en réanimation ou soins intensifs, hospitalier, ainsi que la durée totale de ventilation mécanique en jours ont été recueillies. La survenue d'un décès hospitalier, son délai par rapport à la chirurgie ainsi que sa cause (neurologique, cardiaque, inconnue) étaient notés. On recherchait également le décès des patients à un an de la chirurgie par appel du médecin traitant.

4. Critères de jugement

4.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était défini par l'aggravation postopératoire de l'état neurologique et regroupait :

- L'apparition de nouvelles lésions neurologiques cliniques ou radiologiques non présente avant la chirurgie
- L'aggravation (clinique ou radiologique) de lésions neurologiques pré-existantes

4.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires regroupaient :

- La mortalité intra-hospitalière.
- La mortalité à un an de la chirurgie
- Les complications post-opératoires
- Les données hémodynamiques peropératoires
- Les données transfusionnelles per et postopératoire

5. Statistiques

Les données continues sont présentées en médiane [Interquartile] ou moyenne (\pm déviatiion standard) et les données nominales en N(%). L'analyse univariée entre les patients avec et sans le critère de jugement principal a été effectuée par le test de Wilcoxon pour les données continues et le test du Chi2 pour les données nominales.

Afin d'évaluer les facteurs de risque de complications neurologiques post-opératoires dans la chirurgie de l'endocardite, nous avons effectué une analyse multivariable par régression logistique. Une sélection des facteurs associés significativement associés en analyse univariée, à une complication post-opératoire à un seuil de $p < 0.1$ étaient retenus dans une procédure de régression logistique descendante pas-à-pas. Le modèle de régression logistique respectait la règle parcimonieuse (1 facteur testé pour 10 évènements maximum). Par ailleurs les facteurs suivants étaient considérés comme colinéaires et ont été retirés du modèle : durée de CEC avec durée de clampage et dose d'héparine, score de Glasgow pré-opératoire avec la confusion et les signes de localisation pré-opératoire, la taille et le caractère embolique des végétations.

Une analyse multivariable par régression logistique des facteurs de risque de mortalité hospitalière a également été réalisée, avec une procédure descendante et sélection des variables avec un seuil de $p < 0.1$ en analyse univariée. Le modèle de régression logistique respectait la règle parcimonieuse (1 facteur testé pour 10 évènements maximum). Le seuil de significativité était retenu à 0.05. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R, version 1.0.153.

RESULTATS

1. Critère de jugement principal

1.1. Démographie

Entre le 21 mars 2009 et le 31 décembre 2017, 235 patients ont été opérés d'une EI par circulation extracorporelle au CHU de Nantes. Sur 235 patients opérés, 35 patients (14,9%) ont présenté une aggravation neurologique en postopératoire.

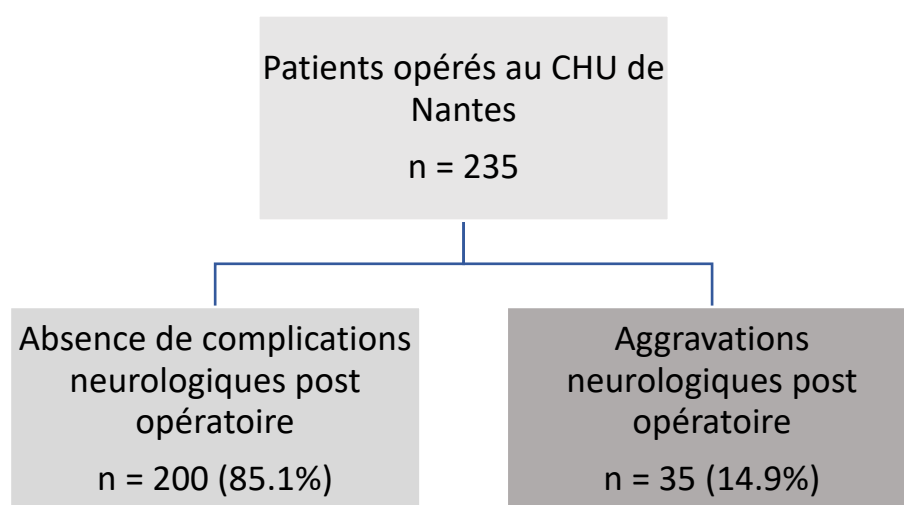


Figure 2 : Diagramme de flux des complications neurologiques des patients opérés d'EI au CHU de Nantes

Les patients étaient majoritairement des hommes (83,4%), avec un score ASA ≥ 3 (97%). L'âge médian n'était pas significativement différent entre les 2 groupes (64 ans [54 ; 72] *versus* 61 ans [44,5; 65,5] $p=0,08$). La majorité des EI survenaient sur valves natives (73,2%) et le germe principalement impliqué était du groupe *Streptococcus* (43,8%). Le groupe des patients présentant une aggravation neurologique post-opératoire ($n=35$) présentait plus d'EI à *Staphylococcus aureus* Methi S (40% vs 17,5% $p=0,006$). On ne notait pas de différence significative pour les principales comorbidités et les traitements entre les 2 groupes en analyse univariée.

Le Tableau 2 représente les principales caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude selon leur groupe (complication neurologique post-opératoire ou non)

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques préopératoires principales des patients opérés d'EI.

	Absence de complication neurologique (n=200)	Complication Neurologiques (n=35)	P value
Age	64 [54 ; 72]	61 [44.5 ; 65.5]	0.08
Sexe masculin	130 (65%)	20 (57,14%)	0.5
IMC	25 [22 ; 28]	23 [21.75 ; 26.25]	0.5
Score ASA			
ASA 1	1 (0.5%)	0 (0%)	0.4
ASA 2	6 (3%)	0 (0%)	0.4
ASA 3	89 (44.5%)	15 (42.9%)	0.4
ASA 4	101 (50.5%)	18 (51.4%)	0.4
ASA 5	3 (1.5%)	2 (5.7%)	0.4
IGS II	31 [24 ; 42]	35 [24 ; 43]	0.2
Glasgow score	15 [15 ; 15]	15 [14 ; 15]	0.02
Euroscore	8.73 [4.4 ; 17.9]	10.33 [4.02 ; 21.2]	0.6
HTA	95 (47.5%)	16 (45.7%)	0.9
DNID	39 (19.5%)	8 (22.9%)	0.7
Sténose carotidienne	10 (5%)	3 (8.57%)	0.4
Dyslipidémie	31 (15.5%)	8 (22.9%)	0.3
Tabac actif	47 (23.5%)	6 (17.1%)	0.5
Ins. rénale pré-op	18 (9%)	6 (17.1%)	0.1
Atcd chirurgie cardiaque	59 (29.5%)	11 (31.4%)	0.8
Atcd d'AVC	17 (8.5%)	3 (8.5%)	> 0.99
Atcd traumatisme crânien	6 (3%)	2 (5.7%)	0.3
Traitements			
Anticoagulants	46 (23%)	7 (20.6%)	0.8
Antiagrégants	42 (21%)	9 (25.7%)	0.5
Bbloquants	19 (23.5%)	6 (35.3%)	0.4
IEC/ARA2	16 (19.8%)	4 (23.5%)	0.7
Germes			
SAMS	35 (17.5%)	14 (40%)	0.006
SEMS	7 (3.5%)	0 (0%)	0.6
SERM	6 (3%)	4 (11.4%)	0.045
Streptocoques	92 (46%)	11 (31.4%)	0.1
Enterocoques	22 (11%)	1 (2.9%)	0.2
HACEK	4 (2%)	1 (2.9%)	0.6
Autres germes	20 (10%)	5 (14.3%)	0.6

Données continues présentées en médiane [Interquartile] ou moyenne (\pm déviatoin standard) et données nominales en N(%). Analyse univariée effectuée par le test de Wilcoxon pour les données continues et le test du Chi2 pour les données nominales

IMC = Indice de masse corporelle, ASA= American Society of Anesthesiologists, IGS= Indice de Gravité Simplifié, HTA = Hypertension artérielle, DNID= Diabète Non Insulinorequérant, AVC= Accident Vasculaire cérébral, IEC/ARA2= Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion/Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2, SAMS= Staphylococcus Aureus Meticilline Sensible, SARM= Staphylococcus Aureus Resistant à la Meticilline, SERM= Staphylococcus Epidermidis Resistant à la Meticilline

Les patients présentant le critère de jugement principal présentaient un taux de végétations supérieures à 10 mm plus important (71.4% vs 51.3%, p=0.03) Il n'était pas noté de différence entre les 2 groupes pour les troubles d'hémostase préopératoire, l'état respiratoire ou la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en préopératoire. Les principales données cardiovasculaires préopératoires sont détaillées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Données cardiovasculaires préopératoires des patients opérés d'EI

	Absence de complication neurologique (n=200)	Complication Neurologiques (n=35)	P value
Valve atteinte			
Valve native	148 (74%)	27 (77.1%)	0.8
Bioprothèse	32 (16%)	1 (2.9%)	0.04
Valve mécanique	20 (10%)	5 (14.3%)	0.6
Valve aortique	150 (75%)	22 (62.9%)	0.2
Valve mitrale	40 (20%)	12 (34,4)	0.2
Valve tricuspide	10 (5%)	1 (2.9%)	>0,99
Autres évènements emboliques	90 (45%)	27 (77.1%)	<0.001
Végétations			
Pas de végétation décrite	45 (22.5%)	3 (8.6%)	0.07
Végétation < 10 mm	52 (26.1%)	7 (20%)	0.5
Végétation > 10 mm	102 (51.3%)	25 (71.4%)	0.03
Végétation mobile	50 (25%)	10 (28.6%)	0.7
FEVG préopératoire	60 [55 ; 65]	60 [60 ; 65]	0.8
FEVG altérée	23 (11.6%)	1 (2.9%)	0.2
Défaillance circulatoire pré-opératoire	33 (16.5%)	9 (25.7%)	0.2
Stade NYHA			
NYHA 1	19 (9.5%)	3 (8.6%)	0.9
NYHA 2	52 (26%)	11 (31.4%)	0.9
NYHA 3	59 (29.5%)	11 (31.4%)	0.8
NYHA 4	68 (34%)	10 (28.6%)	0.9
Hémostase biologique			
TP	76 [66 ; 85]	79 [66 ; 85]	0.5
Plaquettes	243 [181 ; 341]	228 [185 ; 289]	0.4

Données continues présentées en médiane [Interquartile] ou moyenne (\pm déviati on standard) et données nominales en N(%). Analyse univariée effectuée par le test de Wilcoxon pour les données continues et le test du Chi2 pour les données nominales.

FEVG = Fraction d'éjection du ventricule gauche, NYHA =New York Heart Association, TP = Taux de prothrombine

1.2. État neurologique préopératoire.

Sur 235 patients opérés, 92 (39%) présentaient une atteinte neurologique (radiologique et/ou clinique) préopératoire. Les patients présentant des signes cliniques de localisation neurologiques (31.4% vs 6.5% $p < 0.001$), de confusions (29.4% vs 2.5% $p = 0.002$) et de méningites (2.5% vs 11.4% $p = 0.03$) étaient plus nombreux dans le groupe « aggravation neurologiques ». 227 patients (96.6%) ont bénéficié d'une imagerie cérébrale en préopératoire, en moyenne 8 jours avant l'intervention. Les signes radiologiques associés à une aggravation de l'état neurologiques en post-opératoire étaient l'ischémie cérébrale (62.86% vs 26.5% $p < 0.001$), l'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) (14.3% vs 1.5%, $p = 0.002$) et l'anévrisme mycotique (22.9% vs 2,5% $p = 0.014$). Les patients nécessitant une ventilation mécanique pré-opératoire présentaient également plus de complications neurologiques postopératoires (22.9% vs 8.5%, $p = 0.018$) tout comme les patients nécessitant une prise en charge neurologique spécifique (embolisation d'anévrisme mycotique, l'exclusion chirurgicale d'un anévrisme, l'évacuation d'hématome ou d'abcès cérébraux, pose d'une dérivation ventriculaire externe ou d'un capteur de pression intra crânienne, traitements par barbituriques ou osmothérapie)(Tableau 4).

Tableau 4 : État neurologique clinique, radiologique et prises en charge spécifiques préopératoire.

	Absence de complication neurologique (n=200)	Complication neurologique (n=35)	P. value
Signes cliniques préopératoires			
Signes de localisation	13 (6.5%)	11 (31.4%)	<0.001
Convulsions	2 (1%)	0 (0%)	>0,99
Confusion	2 (2.5%)	5 (29.4%)	0.002
Méningite préopératoire	5 (2.5%)	4 (11.4%)	0.03
Pas d'imagerie préopératoire	8 (9.9%)	0 (0%)	0.3
TDM préopératoire	153 (76.5%)	27 (77.1%)	>0,99
IRM préopératoire	57 (28.5%)	11 (31.4%)	0.7
Signes radiologiques préopératoires			
Ischémie cérébrale	53 (26.5%)	22 (62.9%)	<0.001
Hémorragie cérébrale	18 (9%)	5 (14.3%)	0.4
HSA	3 (1.5%)	5 (14.3%)	0.002
Pétéchies /microbleed	19 (9.5%)	3 (8.57%)	>0,99
Abcès cérébral	12 (6%)	5 (14.29%)	0.1
Anévrisme mycotique	16 (8%)	8 (22.9%)	0.01
Prise en charge thérapeutique préopératoire			
Ventilation mécanique	17 (8.5%)	8 (22.9%)	0.018
Prise en charge neurologique	5 (2.5%)	5 (14.3%)	0.008
Embolisation préopératoire	2 (2.5%)	2 (11.8%)	0.1

Données continues présentées en médiane [Interquartile] ou moyenne (\pm déviati on standard) et données nominales en N(%). Analyse univariée effectuée par le test de Wilcoxon pour les données continues et le test du Chi2 pour les données nominales.

TDM= Tomodensitométrie, IRM= Imagerie par Résonance Magnétique, HSA = Hémorragie Sous Arachnoïdienne

1.3. Indications opératoires et données peropératoires.

La chirurgie consistait en grande majorité à une chirurgie de remplacement valvulaire (90.7%) et à la pose d'une valve biologique (74.2%). Le délai entre le début de l'antibiothérapie et la chirurgie était plus court dans le groupe « aggravation neurologique » (9 jours [6 ; 16] vs 11 jours [5 ; 24] p=0.007) et les patients opérés pour un sepsis non

contrôlé présentaient plus de complications neurologiques post opératoires (35.3% vs 15% p=0.08) (tableau 5).

En peropératoire les facteurs associés au critère de jugement principal étaient un temps de CEC plus long (136 min [96.5 ; 172.5] vs 95 min [70 ; 140] p=0.01), une durée de clampage aortique plus importante (88 min [64 ; 142] vs 72.5 min [53.3 ; 107.8] p=0.04) et une dose d'héparine plus importante (300 mg [250 ; 400] vs 375 mg [300 ; 450] p=0.04). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes de pression artérielle ou d'utilisation d'amines. L'utilisation de choc électrique interne était statistiquement associé à un plus grand taux de complications neurologiques postopératoires (28.6% vs 14.5%, p=0.049). (Tableau 5)

Tableau 5 : Indications opératoires et données peropératoires.

	Absence d'aggravation neurologique	Aggravation neurologique	P. value
Indication opératoire			
Risque embolique majeur	25 (31.3%)	3 (17.7%)	0.4
Défaillance hémodynamique ou respiratoire	38 (47.5%)	9 (52.9%)	0.8
Embolies systémiques	26 (32.5%)	7 (41.2%)	0.6
Sepsis non contrôlé	12 (15%)	6 (35.3%)	0.08
Chirurgie			
Remplacement valvulaire	73 (90.1%)	15 (88.2%)	0.7
Pose de valve mécanique	13 (16.1%)	4 (23.5%)	0.5
Pose de valve biologique	62 (76.5%)	10 (58.8%)	0.1
Délai antibiothérapie-chirurgie (jours)	11 [5 ; 24]	9 [6 ; 16]	0.007
Données peropératoire			
Durée de CEC (min)	95 [70 ; 140]	136 [96.5 ; 172.5]	0.01
Durée de clampage (min)	72.5 [53.3 ; 107.8]	88 [64 ; 142]	0.04
Dose d'héparine (mg)	300 [250 ; 400]	375 [300 ; 450]	0.04
Dose de protamine (mg)	350 [300 ; 450]	425 [350 ; 490]	0.09
Pression artérielle moyenne minimum (mmHg)	40 [36 ; 44]	42 [34.5 ; 44]	0.6
Pression artérielle systolique maximum (mmHg)	142 [127 ; 163]	138 [127 ; 154.5]	0.6
Amines peropératoire	156 (78%)	30 (85.7%)	0.4
Choc électrique interne	29 (14.5%)	10 (28.5%)	0.049

Données continues présentées en médiane [Interquartile] ou moyenne (±déviation standard) et données nominales en N(%). Analyse univariée effectuée par le test de Wilcoxon pour les données continues et le test du Chi2 pour les données nominales.

1.4. Données postopératoires

En réanimation postopératoire, les patients avec le critère de jugement principal présentaient plus de choc hémorragique (29.4% vs 8.75% $p=0.034$) Ces patients présentaient également un taux plus important d'insuffisance rénale nécessitant une épuration extra-rénale, une durée de ventilation mécanique moyenne supérieure (3 jours [1 ; 11] vs 1 jour [1 ; 2]) une durée d'hospitalisation plus longue en soins intensifs (13 jours [5.5 ; 27.5] vs 5 jours [3 ; 13] ($p=0.02$)). On ne notait en revanche pas de différence en termes de mortalité hospitalière ou à un an entre les deux groupes. Le tableau 6 résume toutes ces données.

Tableau 6 : Données postopératoires et devenir des patients opérés.

	Absence de complication neurologique (n=200)	Complication neurologique (n=35)	P. Value
Signes cliniques postopératoire			
Signes de localisations	2 (1%)	7 (20%)	<0.001
Troubles cognitifs	4 (2%)	18 (51.4%)	<0.001
Convulsions	2 (1%)	6 (17.1%)	<0.001
Imagerie postopératoire			
Réalisation d'une imagerie	21 (10.5%)	17 (48.6%)	<0.001
Majoration des lésions	0 (0%)	24 (68.6%)	<0.001
Stabilité des lésions	25 (12.5%)	5 (14.7%)	0.8
Diminution des lésions	16 (8%)	3 (8.8%)	0.7
État clinique postopératoire			
Choc septique	6 (7.4%)	3 (17.6%)	0.2
Choc cardiogénique	26 (32.5%)	6 (35.3%)	>0.99
Choc hémorragique	7 (8.8%)	5 (29.4%)	0.03
Ins rénale avec EER	40 (20%)	16 (45.7%)	0.002
ACFA	73 (36.68%)	9 (25.7%)	0.3
Tamponnade	19 (9.6%)	6 (17.1%)	0.2
Hémostase biologique postopératoire			
TP	62 [56 ; 69]	63 [54.5 ; 67.5]	0.6
Plaquettes (G/L)	161 [120 ; 218]	138 [107.5 ; 187.5]	0.3
Transfusion postopératoire (nombre de concentrés)			
CGR dans les 24h	3 [2 ; 5]	5 [3 ; 7]	0.01
CGR totaux	5 [3 ; 9]	8 [5 ; 15]	0.03
PFC dans les 24h	3 [0 ; 4]	3 [0 ; 8]	0.2
PFC totaux	3 [0 ; 5]	3 [0 ; 11]	0.2
Plaquettes dans les 24h	0 [0 ; 1]	1 [0 ; 2]	0.1
Plaquettes totales	0 [0 ; 1]	1 [0 ; 2]	0.1
Séjour hospitalier			
Séjour en USI (jours)	5 [3 ; 13]	13 [5.5 ; 27.5]	0.02
Durée de VM (jours)	1 [1 ; 2]	3 [1 ; 11]	0.03
Séjours hospitalier (jours)	40.5 [28 ; 51.3]	46 [33 ; 64]	0.1
Devenir			
Décès hospitalier	14 (7%)	5 (14.3%)	0.4
Décès à 1 an	19 (9.5%)	5 (14.3%)	0.1

Données continues présentées en médiane [Interquartile] ou moyenne (\pm déviatiion standard) et données nominales en N(%). Analyse univariée effectuée par le test de Wilcoxon pour les données continues et le test du Chi2 pour les données nominales.

EER = Épuration Extra-Rénale, ACFA = Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire, TP = Temps de Prothombine, CGR = Culot Globules Rouges, PFC = Plasma Frais Congelé, USI = Unité Soins Intensifs, VM = Ventilation Mécanique

1.5. Analyse multivariée

En analyse multivariée les facteurs de risques de complications neurologiques postopératoires étaient la présence de signes de localisation neurologiques préopératoires (OR=8.85, IC95 [3.03-26.94], $p<0.001$), la survenue en préopératoire d'évènements emboliques autres que cérébraux (OR=4.42 IC95 [1.81-12.15]), $p=0.002$) ainsi qu'une EI à SAMS (OR= 4.12 IC95 [1.66-10.43], $p=0.002$) (Tableau 7).

Tableau 7 : Analyse multivariable des facteurs de risques d'aggravation neurologique postopératoire

	Odds Ratio [IC 95%]	P. Value
Signes de localisation neurologiques préopératoires	8.85 [3.03-26.94]	0.001
Évènements emboliques extra-cérébraux	4.42 [1.81-12.15]	0.002
Staphylococcus aureus Méti-S	4.12 [1.66-10.43]	0.002

Analyse multivariable par régression logistique avec sélection des facteurs associés significativement en analyse univariée, à une complication post-opératoire à un seuil de $p<0.1$
MétiS = Sensible à la Méricilline

2. Critères de jugement secondaires

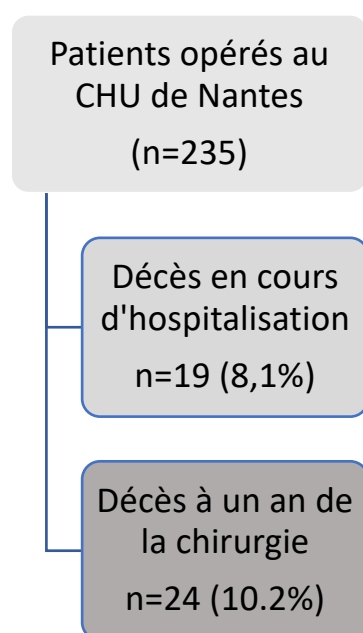


Figure 3 : Diagramme de flux des patients décédés en hospitalier et à 1 an de la chirurgie.

Sur les 235 patients opérés d’EI au CHU de Nantes entre mars 2009 et décembre 2017, 19 patients (8.1%) sont décédés au cours de leur hospitalisation, et 5 patients supplémentaires sont décédés au cours de la première année, après leur sorti de l’hôpital. Parmi ces 5 patients, un est décédé d’un descellement de prothèse valvulaire à J109 et un autre d’une récurrence d’EI sur valve aortique biologique à J260 du diagnostic. Les causes de décès sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Principales causes de décès des patients opérés d’EI au CHU de Nantes.

Cause de décès	Nombre (%)
Causes cardiologiques (dysfonction prothétique, tamponnade, tr du rythme...)	9 (37.5%)
Défaillance multiviscérale	7 (29.1%)
Récidive d’endocardite	1 (4.1%)
Embolie pulmonaire	1 (4.1%)
Décès sur table	1 (4.1%)
Non connue	5 (20.8%)

En analyse univariée, les patients présentant une EI à SAMS présentaient un sur-risque de mortalité hospitalière (47.4% vs 18.5%, p=0.006). Il ne ressortait pas de sur-risque de mortalité pour les autres germes. Les principales caractéristiques démographiques sont résumées tableau 9.

Tableau 9 : Mortalité intra-hospitalière : données démographiques

	Patients vivants (n=216)	Décès hospitalier (n=19)	P value
Age	62 [53 ; 72]	65 [59.5 ; 68.5]	0.5
Euroscore 2	8.73 [4.4 ; 18.64]	12.92 [7.7 ; 21.85]	0.3
IGS II	31 [24 ; 42]	36 [29.5 ; 48]	0.1
Glasgow préopératoire	15 [15 ; 15]	15 [7 ; 15]	0.01
HTA	102 (47.2%)	9 (47.4%)	>0.99
DNID	43 (19.72%)	5 (26.3%)	0.6
Germes			
SAMS	40 (18.5%)	9 (47.4%)	0.006
SEMS	7 (3.2%)	0 (0%)	>0.99
SERM	10 (4.6%)	0 (0%)	>0.99
Streptocoques	97 (45%)	7 (36.8%)	0.6
Enterocoques	22 (10.2%)	1 (5.26%)	0.7
HACEK	5 (2.3%)	0 (0%)	>0.99
Autres germes	24 (11.1%)	2 (10.5%)	>0.99

Données continues présentées en médiane [Interquartile] ou moyenne (\pm déviatoin standard) et données nominales en N(%). Analyse univariée effectuée par le test de Wilcoxon pour les données continues et le test du Chi2 pour les données nominales

HTA = Hypertension artérielle, DNID= Diabète Non Insulinorequérant, SAMS= Staphylococcus Aureus Meticilline Sensible, SARM= Staphylococcus Aureus Résistant à la Meticilline, SERM= Staphylococcus Epidermidis Résistant à la Meticilline

La présence d'une ischémie cérébrale à l'imagerie préopératoire était un facteur de risque de décès hospitalier (63.2% vs 30% p=0.005). Les patients graves nécessitant une prise en charge thérapeutique neurologique ou une ventilation mécanique en préopératoire ainsi que ceux présentant une défaillance circulatoire préopératoire avaient également un sur-risque de mortalité hospitalière (Tableau 9). Les patients opérés pour sepsis non contrôlés avaient une mortalité supérieure (55.6% vs 14.8% p=0.01). Toutes ces données sont résumées dans le tableau 10

Tableau 10 : État neurologique clinique, radiologique et prises en charge spécifiques associés à la mortalité hospitalière.

	Patients sortis en vie de l'hôpital (n=216)	Décès hospitalier (n=19)	P value
Signes cliniques préopératoires			
Signes localisation	23 (10.6%)	2 (10.5%)	>0.99
Convulsions	1 (0.46%)	1 (5.26%)	0.2
Confusion	4 (1.9%)	3 (15.8%)	0.02
Méningite	5 (2.3%)	4 (21.1%)	0.003
Signes radiologiques préopératoires			
Ischémie cérébrale	65 (30%)	12 (63.2%)	0.005
Hémorragie cérébrale	20 (9.3%)	3 (15.8%)	0.4
HSA	7 (3.2%)	2 (10.5%)	0.2
Pétéchies/microbleeds	21 (9.7%)	2 (10.5%)	>0.99
Abcès cérébral	15 (6.9%)	2 (10.5%)	0.6
Anévrisme mycosique	24 (11.1%)	0 (0%)	0.2
Défaillance circulatoire préopératoire	34 (15.7%)	9 (47.4%)	0.002
Évènements emboliques non neurologiques	103 (47.7%)	16 (84.2%)	0.003
Végétations			
Pas de végétations décrites	47 (21.56%)	1 (5.3%)	0.1
Végétations < 10 mm	54 (25%)	5 (26.3%)	>0.99
Végétations > 10 mm	116 (53.7%)	13 (68.4%)	0.2
Végétations mobiles	54 (25%)	7 (36.8%)	0.3
Prise en charge thérapeutique préopératoire			
Ventilation mécanique	18 (8.3%)	7 (36.8%)	0.001
Prise en charge neurologique	8 (3.7%)	3 (15.8%)	0.048
Embolisation neurologique	4 (1.9%)	0 (0%)	>0.99
Hémostase biologique préopératoire			
TP (%)	77 [66 ; 85.25]	72 [61 ; 82]	0.3
Plaquettes (G/L)	243.5 [186 ; 341]	169 [122.5 ; 232.5]	0.004
Indication opératoire			
Risque embolique majeur	28 (31.8%)	0 (0%)	0.06
Défaillance hémodynamique ou respiratoire	40 (45.5%)	7 (77.8%)	0.09
Embolie systémique	31 (35.2%)	2 (22.2%)	0.7
Sepsis non contrôlé	13 (14.8%)	5 (55.6%)	0.01
Délai antibiothérapie-chirurgie (jours)	11 [5 ; 23]	10 [5 ; 14]	0.2
Données peropératoire			
Durée de CEC	100 [73.25 ; 146.5]	136 [107.5 ; 168.5]	0.1
Durée de clampage aortique	73 [54 ; 109.5]	110 [77 ; 148]	0.01

Données continues présentées en médiane [Interquartile] ou moyenne (\pm déviati on standard) et données nominales en N(%). Analyse univariée effectuée par le test de Wilcoxon pour les données continues et le test du Chi2 pour les données nominales.

En analyse multivariée, les facteurs de risques de mortalité hospitalière sont donnés dans le tableau 11

Tableau 11 : Analyse multivariable des facteurs de risques de décès hospitalier.

	Odds Ratio [IC 95%]	P. Value
Évènements emboliques extra-cérébraux	5.8 [1.6-27.6]	0.02
Défaillance circulatoire préopératoire	3.9 [1.2-12.6]	0.02
Staphylococcus aureus Méti-S	3.6 [1.2-10.9]	0.021
Durée de CEC	1.008 [1,0001-1,01]	0.02
Taux de plaquettes préopératoire	0.9 [0,98-0,99]	0.01

Analyse multivariable par régression logistique avec sélection des facteurs associés significativement en analyse univariée, à la mortalité post-opératoire à un seuil de $p < 0.1$
 MétiS = Sensible à la Méricilline

DISCUSSION

Dans notre cohorte de 235 patients opérés d'EI au CHU de Nantes, 61 (25.9%) présentaient une atteinte neurologique au cours de l'évolution clinique de leur pathologie, en accord avec ce qui est retrouvé dans la littérature (47)(56)(57)(58). Sur ces 61 patients, 35 (57.3%) présentaient le critère de jugement principal qui était la survenue ou l'aggravation d'une lésion cérébrale préexistante, soit 14.9% de l'ensemble des patients opérés.

En analyse multivariée, les 3 facteurs associés à une dégradation neurologique postopératoire sont une atteinte neurologique clinique préopératoire, des embolies systémiques autres que cérébrales et la présence d'une EI à SAMS.

En cas d'atteinte neurologique clinique préopératoire, il semble, au vu des données de la littérature, qu'il soit raisonnable de pratiquer une opération de remplacement valvulaire. En effet, certaines séries (59) comparant les patients présentant une altération de leur état neurologique bénéficiant ou non d'une chirurgie de remplacement valvulaire montrent que la chirurgie, même si risquée dans ce genre de situation, permettait de donner une chance de guérison. Dans notre série de patients, l'altération neurologique clinique préopératoire est associée à une dégradation de l'état neurologique en post opératoire. Certaines études sur les EI ont montrés par exemple qu'en cas de chirurgie valvulaire en urgence dans un contexte d'AVC ischémique, les cas d'aggravations neurologiques (6% des patients) ne concernaient que les «AVC symptomatiques » (60)(47). Dans un autre travail, l'importance du déficit neurologique à l'admission, évaluée par le score National Institute of Health Stroke Score (NIHSS), était corrélée à la récupération neurologique en post opératoire de remplacement valvulaire (61). Ainsi, chez les patients ayant un déficit modéré (NIHSS < 9), la récupération complète est d'environ 80%, en cas d'hémiplégie massive (NIHSS>15), la récupération n'est plus que de 35%. Les patients présentant une altération de leur état neurologique préopératoire sont donc plus à risque de s'aggraver après l'intervention mais il ne semble pas légitime de les contre-indiquer systématiquement car la chirurgie est souvent la seule thérapeutique curative, ce d'autant que les aggravations neurologiques postopératoires n'ont pas forcément de répercussion clinique. Ainsi, dans notre cohorte, parmi les 35 patients présentant le critère de jugement principal, 20 patients (57%) présentaient une majoration des lésions à l'imagerie sans conséquence clinique ni sur la

prise en charge thérapeutique. Ces patients doivent en revanche bénéficier d'une évaluation préopératoire plus poussée, à la recherche de contre-indications formelles à la chirurgie.

Dans un contexte de chirurgie en urgence et en présence d'une lésion cérébrale se pose la question de la chirurgie ainsi que de son timing. Les données de la littérature sont faibles et contradictoires. Si certains auteurs (62) montrent que le risque d'aggravation d'une lésion neurologique préopératoire est faible lorsque l'intervention de remplacement valvulaire est pratiquée dans les 72 heures après le début de l'antibiothérapie, d'autres ont montré que le risque était plus élevé au stade précoce et qu'il diminuait progressivement si la chirurgie valvulaire était reportée (63) (43.8% pour une chirurgie entre J2 et J7 vs 16.7% entre J8 et J14).

Les données retrouvées semblent faire la part des choses entre atteinte ischémique et atteinte hémorragique préopératoire. Une étude incluant 240 patients opérés (64) a montré qu'après un accident ischémique, le risque de dégradation neurologique était de 20 % si la chirurgie était réalisée dans les 3 jours, de 20 à 50 % entre le 4^e et le 14^e jour, mais diminuait à moins de 10 % après 14 jours et à moins de 1 % après 4 semaines. Sur la base de ces données, les auteurs suggéraient que le remplacement valvulaire chez les patients souffrant d'ischémie cérébrale devait être envisagé dans les 72 premières heures s'ils présentaient une insuffisance cardiaque grave, mais devait être reporté après quatre semaines d'antibiothérapie si possible.

Chez les patients souffrant d'hémorragie cérébrale en revanche, les données sont moins nombreuses. Dans une série ancienne (63) regroupant 34 patients souffrant d'hémorragies intracérébrales, le taux de complications était les mêmes que la chirurgie soit réalisée le deuxième ou le vingt-huitième jour après l'accident hémorragique. Cependant, la plupart des auteurs conviennent qu'un intervalle d'au moins 4 semaines après une hémorragie intracérébrale est conseillée (65). Chez les rares patients présentant une hémorragie intracérébrale et une insuffisance cardiaque aiguë, le pronostic est effroyable et l'avantages du remplacement valvulaire semble l'emporter sur le risque d'aggravation cérébral.

L'évaluation du risque embolique à l'admission est cruciale dans la prise en charge de l'EI. Plusieurs facteurs sont associés au risque d'embolie systémique, comme la taille de la végétation, l'EI à SAMS ou la présence d'embolies antérieures (66). Les recommandations internationales actuelles incitent à la chirurgie précoce dans ce contexte (19). Un essai randomisé conforte ces recommandations en montrant que la chirurgie

précoce réduisait significativement le risque d'embolie systémique (67). Toutefois, cette étude ne portait que sur des patients présentant un risque opératoire très faible, ce qui peut limiter son application dans la pratique clinique, où le rapport bénéfice/risque de la chirurgie doit être évalué. Dans notre étude, les patients présentant une embolie systémique extra-cérébrale en préopératoire présentaient un risque accru d'aggravation neurologique postopératoire. Cela peut s'expliquer par le fait que ces patients présentaient également une atteinte neurologique préopératoire ou qu'ils présentaient une fragilité vasculaire dû à un état inflammatoire plus important, induisant une plus grande sensibilité aux traumatismes chirurgicaux ainsi qu'à la CEC. Chez ces patients, une évaluation précise des atteintes extracardiaques est primordial ce d'autant que ces EI opérées sont souvent opérées en urgence dans un contexte de sepsis non contrôlé ou de choc septique. Dans notre cohorte, les patients présentant le critère de jugement principal avaient un délai « antibiothérapie/chirurgie » plus court. La chirurgie avec un myocarde inflammatoire est plus compliquée, le temps de clampage aortique et de CEC dans ce contexte sont supérieurs et semble également augmenter la morbidité neurologique post-opératoire. Enfin, comme retrouvé largement dans la littérature, une végétation de plus de 10 mm est un prédicteur important d'un nouvel épisode embolique, renforçant la nécessité d'une chirurgie valvulaire précoce en cas d'embolie cérébrale silencieuse ou d'AIT avec végétation de taille important (68).

Staphylococcus aureus (SA) est le principal germe pourvoyeur d'EI en France, notamment en contexte d'infection nosocomiale (7)(26). Du fait de végétations probablement plus friables, il est plus fréquemment associé aux complications emboliques de l'EI (69). L'EI due à la SA est associée à des taux plus élevés de complications neurologiques (70) avec une incidence 2 à 3 fois plus élevée que celle des autres pathogènes (71). Certains auteurs recommandent ainsi de réaliser le plus précocement possible une prise en charge chirurgicale lorsqu'elle est indiquée en cas d'EI à SAMS, y compris après un AVC ischémique, pour limiter le risque d'aggravation neurologique (72)(73). Dans notre étude, l'EI à *Staphylococcus aureus* était un facteur de risque de dégradation neurologique postopératoire conformément aux données de la littérature. Une étude portant sur 323 patients (74) montre que les patients atteints d'EI à SAMS présentent une infection clinique plus grave (taux plus élevés d'arythmie, de fièvre, de complications vasculaires, de bactériémie persistante, de présence d'abcès annulaire, de choc septique, d'AVC et de manifestations emboliques). Les taux de mortalité et de morbidité après une chirurgie

valvulaire étaient en revanche semblables chez les patients atteints d'EI à SAMS et ceux atteints d'IE à d'autres germes malgré le risque préopératoire clairement accru, ce qui suggère que la chirurgie précoce pourrait être bénéfique pour ces patients.

Les principaux critères de jugement secondaire de cette étude étaient la mortalité intra hospitalière et à 1 an. Il y'avait une très faible différence entre le nombre de patient décédés à 1 an et ceux décédés en intra-hospitalier. Les causes de décès (tableau 8) sont largement dominées par les défaillances postopératoires (cardiaques et multiviscérales). Les patients atteints d'EI opérés survivant à la période péri-opératoire, la plus à risque, ne présentaient pratiquement pas de mortalité à distance. Le taux global de mortalité hospitalière dans notre étude est de 8.1%, en accord avec la plus grande série de patients opérés d'EI (8.2%) (75). Dans un travail portant sur la même cohorte mais s'intéressant aux patients non opérés de leur EI, la chirurgie de remplacement valvulaire était retrouvée comme un facteur de survie à 1 an. Les patients traités médicalement alors qu'ils avaient une indication chirurgicale potentielle présentaient un taux de mortalité d'environ 50% dans cette cohorte. Les facteurs de risques individualisés en analyse multivarié sur la mortalité à 1 an étaient la défaillance circulatoire préopératoire, les événements emboliques extra cérébraux et l'EI à SAMS ainsi qu'un temps de CEC plus long et un taux de plaquettes plus bas en préopératoire. Ces situations cliniques ont été détaillées ci-dessus mais leur corrélation à la mortalité hospitalière montre que chirurgie de l'EI reste une chirurgie à risque surtout en situation d'urgence circulatoire ou septique. Cependant, sursoir à la chirurgie chez un patient en ayant l'indication semble limiter clairement les chances de survie et de récupération des patients.

Les principales limites de ce travail sont liées au caractère observationnel rétrospectif de l'étude. L'absence d'imagerie cérébrale préopératoire et postopératoire systématique induit également une sous-estimation des atteintes neurologiques radiologiques ainsi que de l'aggravation de telles lésions en postopératoire. De même, l'absence d'examen clinique neurologique systématique chez tous les patients opérés empêche une analyse fine des complications cérébrales chez nos patients opérés. Il faudrait réaliser un travail prospectif systématique avec imagerie pré et postopératoire associé à un examen neurologique exhaustif afin de caractériser précisément l'incidence et les conséquences de la chirurgie de remplacement valvulaire chez nos patients opérés dans le cadre d'une endocardite infectieuse. Cependant notre étude permet d'ébaucher une stratification du risque neurologique péri-

opératoire et de proposer ainsi rapidement à la chirurgie les patients avec une atteinte neurologique qui nécessitent une chirurgie.

CONCLUSION

Notre étude met en évidence 3 principaux facteurs de risques de complications neurologiques après une chirurgie de l'EI sous CEC : une atteinte neurologique clinique préopératoire, des embolies systémiques extra-cérébrales et une infection à SAMS. Dans ces contextes, les investigations préopératoires doivent être plus poussées et la chirurgie potentiellement différée. Cependant, le risque hémorragique postopératoire semble surestimé dans ce contexte et ne devrait pas retarder la prise en charge chirurgicale lorsqu'elle est formellement indiquée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cahill TJ, Prendergast BD: Infective endocarditis. *The Lancet* 2016; 387:882–893
2. Sunder S, Lemaigen A, Gaborit C, et al.: Épidémiologie et déterminants de la prise en charge des endocardites infectieuses en France en 2011. *Médecine Mal Infect* 2017; 47:S64
3. Osler W: The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J* 1885; 1:467–470
4. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, et al.: Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart* 2014; 9:131–143
5. Weisfeldt ML, Zieman SJ: Advances In The Prevention And Treatment Of Cardiovascular Disease. *Health Aff (Millwood)* 2007; 26:25–37
6. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, et al.: A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007; 132:1025–1035
7. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al.: Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012; 54:1230–1239
8. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, et al.: Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008; 168:2095–2103
9. McCarthy JT, Steckelberg JM: Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1008–1014
10. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, et al.: Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J* 2004; 147:582–586
11. Prendergast BD: The changing face of infective endocarditis. *Heart Br Card Soc* 2006; 92:879–885
12. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, et al.: Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009; 150:586–594
13. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, et al.: The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep* 2017; 19:21
14. Wurcel AG, Anderson JE, Chui KKH, et al.: Increasing Infectious Endocarditis Admissions Among Young People Who Inject Drugs. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3:ofw157
15. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al.: Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30:2369–2413
16. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al.: Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116:1736–1754
17. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, et al.: Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol* 2017; 119:317–322
18. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al.: Incidence of Infective Endocarditis Due to Viridans Group Streptococci Before and After the 2007 American Heart

- Association's Prevention Guidelines: An Extended Evaluation of the Olmsted County, Minnesota, Population and Nationwide Inpatient Sample. *Mayo Clin Proc* 2015; 90:874–881
19. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36:3075–3128
 20. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al.: Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:1435–1486
 21. Damasco PV, Ramos JN, Correal JCD, et al.: Infective endocarditis in Rio de Janeiro, Brazil: a 5-year experience at two teaching hospitals. *Infection* 2014; 42:835–842
 22. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, et al.: Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293:3012–3021
 23. Wang A, Gaca JG, Chu VH: Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA* 2018; 320:72–83
 24. Widmer E, Que Y-A, Entenza JM, et al.: New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8:271–279
 25. Werdan K, Dietz S, Löffler B, et al.: Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:35–50
 26. Murdoch DR: Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:463
 27. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al.: Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:463–473
 28. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS: Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005; 41:1677–1680
 29. Fournier P-E, Thuny F, Richet H, et al.: Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2010; 51:131–140
 30. Joseph JP, Meddows TR, Webster DP, et al.: Prioritizing echocardiography in Staphylococcus aureus bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:444–449
 31. Silverman ME, Upshaw CB: Extracardiac manifestations of infective endocarditis and their historical descriptions. *Am J Cardiol* 2007; 100:1802–1807
 32. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al.: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2000; 30:633–638
 33. Hoen B, Duval X: Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2013; 368:1425–1433
 34. Mansur AJ, Grinberg M, da Luz PL, et al.: The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980s. *Arch Intern Med* 1992; 152:2428–2432
 35. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, et al.: Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011; 39:1474–1481
 36. Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, et al.: Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007; 28:1155–1161
 37. Cooper HA, Thompson EC, Lauren R, et al.: Subclinical brain embolization in left-

- sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009; 120:585–591
38. Duval X, Iung B, Klein I, et al.: Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010; 152:497–504, W175
 39. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, 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* 2008; 47:23–30
 40. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, et al.: Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003; 61:1341–1346
 41. Røder BL, Wandall DA, Espersen F, et al.: Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997; 102:379–386
 42. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al.: Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013; 127:2272–2284
 43. Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, et al.: Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112:69–75
 44. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, et al.: Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011; 39:1474–1481
 45. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, 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* 2007; 154:1086–1094
 46. Park LP, Chu VH, Peterson G, et al.: Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5:e003016
 47. Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, et al.: Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007; 28:1155–1161
 48. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, et al.: Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003; 290:3207–3214
 49. Chu VH, Park LP, Athan E, et al.: Association Between Surgical Indications, Operative Risk, and Clinical Outcome in Infective Endocarditis: A Prospective Study From the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation* 2015; 131:131–140
 50. Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, et al.: Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006; 37:2094–2099
 51. Misfeld M, Girschbach F, Etz CD, et al.: Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147:1837–1844
 52. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, et al.: Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1125–1129; discussion 1130
 53. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. - PubMed - NCBI [Internet][cited 2019 Feb 25] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8523887>
 54. Yanagawa B, Pettersson GB, Habib G, et al.: Surgical Management of Infective Endocarditis Complicated by Embolic Stroke: Practical Recommendations for Clinicians.

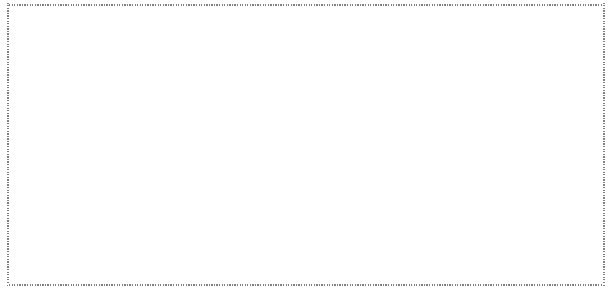
Circulation 2016; 134:1280–1292

55. Mügge A, Daniel WG, Frank G, et al.: Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:631–638
56. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, et al.: Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160:2781–2787
57. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, et al.: Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109:1745–1749
58. Merkler AE, Chu SY, Lerario MP, et al.: Temporal relationship between infective endocarditis and stroke. *Neurology* 2015; 85:512–516
59. Parrino PE, Kron IL, Ross SD, et al.: Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? *Ann Thorac Surg* 1999; 67:59–64
60. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al.: Cerebrovascular Complications in Patients with Left-Sided Infective Endocarditis Are Common: A Prospective Study Using Magnetic Resonance Imaging and Neurochemical Brain Damage Markers. *Clin Infect Dis* 2008; 47:23–30
61. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, et al.: Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006; 37:2094–2099
62. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, et al.: Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001; 10:703–711
63. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al.: Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1745–1755
64. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, et al.: Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol* 2004; 251:1220–1226
65. Mylonakis E, Calderwood SB: Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345:1318–1330
66. Vilacosta I, Graupner C, SanRomán J, et al.: Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1489–1495
67. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, et al.: Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012; 366:2466–2473
68. Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, et al.: Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112:69–75
69. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, et al.: Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: The ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study*. *Crit Care Med* 2011; 39:1474–1481
70. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, et al.: Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology* 1989; 39:173–178
71. García-Cabrera Emilio, Fernández-Hidalgo Nuria, Almirante Benito, et al.: Neurological Complications of Infective Endocarditis. *Circulation* 2013; 127:2272–2284
72. Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, et al.: Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:1–22
73. Sorabella RA, Han SM, Grbic M, et al.: Early Operation for Endocarditis Complicated by Preoperative Cerebral Emboli Is Not Associated With Worsened Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2015; 100:501–508
74. Han SM, Sorabella RA, Vasan S, et al.: Influence of *Staphylococcus aureus* on

Outcomes after Valvular Surgery for Infective Endocarditis [Internet]. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12[cited 2019 Aug 20] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520392/>


75. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, et al.: Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:98-106.e1-2

Vu, le Président du Jury,



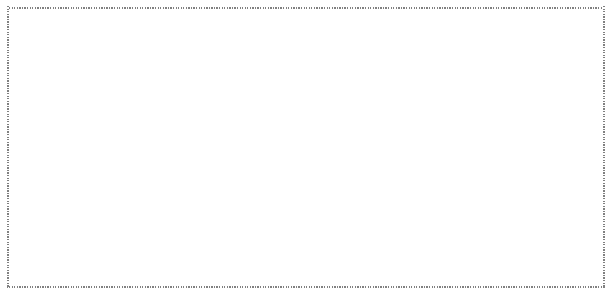
Professeur Karim ASEHNOUNE

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Raphaël CINOTTI

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

RÉSUMÉ

NOM : BOURAS

PRENOM : Marwan

Titre de Thèse : Facteurs de risques de complications neurologiques de la chirurgie de l'endocardite infectieuse sous circulation extracorporelle

INTRODUCTION

Les complications neurologiques sont fréquentes chez les patients souffrant d'endocardites infectieuses (EI). Elles conduisent souvent au report ou à l'annulation de la chirurgie. Le but de cette étude est de caractériser les facteurs de risques de survenue d'un évènement neurologique en postopératoire d'une chirurgie valvulaire sous CEC pour EI.

MATERIELS & METHODES :

Cette étude rétrospective, observationnelle et monocentrique a inclut 235 patients opérés au CHU de Nantes. Le critère de jugement principal était défini par l'aggravation postopératoire de l'état neurologique et regroupait l'apparition de nouvelles lésions neurologiques cliniques ou radiologiques non présentes avant la chirurgie et l'aggravation (clinique ou radiologique) de lésions neurologiques préexistantes. L'analyse a été réalisée par régression logistique multivariable des facteurs de risque de complications neurologique post-CEC.

RÉSULTATS

Au total, 35 patients ont présenté une aggravation neurologique postopératoire. Les facteurs de risques indépendants d'aggravation neurologique post CEC étaient une EI à SAMS (OR= 4.12 IC95 [1.66-10.43], p=0.002), la survenue préopératoire d'évènements emboliques autres que cérébraux (OR=4.42 IC95 [1.81-12.15]), p=0.002) ainsi que la présence préopératoire d'une défaillance neurologique clinique (OR=8.85, IC95 [3.03-26.94], p<0.001).

Les facteurs indépendants de mortalité hospitalière étaient les embolies extra-cérébrales, la défaillance circulatoire préopératoire, l'EI à SAMS, une durée de CEC plus longue et un taux de plaquettes préopératoire plus bas.

CONCLUSION

En cas de risque accru de défaillance neurologique postopératoire, les investigations préopératoires doivent être plus poussées et la chirurgie différée uniquement en cas de contre-indication formelle. Le risque hémorragique semble en effet surestimé et ne devrait pas retarder la prise en charge chirurgicale lorsqu'elle est formellement indiquée.

MOTS-CLES

Endocardite infectieuse, chirurgie valvulaire, AVC, embolie, CEC, SAMS.