

LISTE DES ABREVIATIONS

ACC/AHA : American College of Cardiology and the American Heart Association

E. coli : *Escherichia coli*

ESC : European Society of Cardiology

ETT : Echocardiographie transthoracique

ETO : Echographie transoesophagienne

ICE : International Collaboration on Endocarditis

IMC : indice de masse corporelle

PCR : Polymerase chain réaction

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

PLAN

PREMIERE PARTIE : MISE EN PERSPECTIVE

- I. Physiopathologie
- II. Diagnostic
- III. Evolution des thérapeutiques
- IV. Epidémiologie
- V. Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse

DEUXIEME PARTIE : ETUDE RENNES ANGERS

- I. Justification du projet de thèse
- II. Objectifs de la thèse
- III. L'article
- IV. Commentaires sur l'étude

CONCLUSION

Références bibliographiques

Table des matières

PREMIERE PARTIE : MISE EN PERSPECTIVE

Depuis la première description médicale de l'endocardite infectieuse en 1885 par Sir William Osler [1] [2] [3], de nombreuses avancées scientifiques et thérapeutiques ont permis une meilleure connaissance physiopathologique et une amélioration de la prise en charge de cette maladie.

I. Physiopathologie

L'endocardite infectieuse est définie par l'inflammation de l'endocarde qui tapisse les cavités cardiaques, les valves et les cordages et qui se prolonge par l'endothélium des gros vaisseaux. Par extension, les infections de matériel étranger tels que les prothèses valvulaires ou les dispositifs intracardiaques (stimulateur cardiaque, défibrillateur) sont assimilées à ce diagnostic. Les agents les plus souvent responsables sont d'origine bactérienne ou fongique. Les streptocoques, staphylocoques et entérocoques sont les pathogènes le plus souvent rencontrés ; plus rarement, certaines endocardites peuvent être d'origine non infectieuse et reliées à des phénomènes immunologiques ou néoplasiques.

La faible incidence de cette maladie comparativement à la forte incidence des bactériémies suggère que l'endocarde sain est assez résistant aux colonisations par les micro-organismes.

La lésion élémentaire à l'origine des endocardites est initialement stérile, formée de dépôts fibrino-plaquettaires. Lors d'une bactériémie, les bactéries vont se fixer sur l'endocarde lésé et former les végétations. L'inflammation locale de l'endocarde entraîne l'expression par les cellules endothéliales de protéines de la famille des « bêta 1 » reconnues notamment par *S. aureus*, ainsi que par d'autres agents pathogènes responsables d'endocardites infectieuses. En effet, ces bactéries sont porteuses de protéines de surface (fibronectin-binding protein) et, dès l'adhésion faite, vont s'internaliser dans les cellules endocardiques pour s'y multiplier [4]. Une fois la colonisation effective, la faible vascularisation de l'endocarde ainsi que l'échappement aux mécanismes habituels de défense (e.g. les protéines microbicides produites par les plaquettes activées [5]) vont mettre l'infection à l'abri des défenses de l'hôte.

Par extension locale, d'autres lésions typiques peuvent se produire : rupture de cordages mitraux, abcès myocardique (notamment septal en cas d'atteinte aortique), fistulisation intercavitaire. Ces lésions peuvent aussi donner des manifestations infectieuses et

immunologiques à distance tels que des embolies septiques ou des lésions de vascularite via la recirculation d'antigènes et de complexes immuns. Enfin, l'association de vascularite et d'embolies septiques peut générer des anévrysmes mycotiques, potentiellement responsables d'hémorragies viscérales au pronostic parfois défavorable.

II. Diagnostic

A. Diagnostic clinique

De l'endocardite aiguë rapidement progressive à l'endocardite chronique, en passant par l'endocardite subaiguë, la diversité des présentations cliniques fait toute la complexité de cette maladie. La sémiologie est ainsi extrêmement variée : les recommandations de l'ESC 2009 [6] ont établi une liste de symptômes devant faire évoquer le diagnostic d'endocardite infectieuse (Tableau I).

Tableau I : Signes cliniques devant faire suspecter une endocardite infectieuse [6].

IE must be suspected in the following situations
1. New regurgitant heart murmur 2. Embolic events of unknown origin 3. Sepsis of unknown origin (especially if associated with IE causative organism) 4. Fever: the most frequent sign of IE.* IE should be suspected if fever is associated with: a. Intracardiac prosthetic material (e.g. prosthetic valve, pacemaker, implantable defibrillator, surgical baffle/conduit) b. Previous history of IE c. Previous valvular or congenital heart disease d. Other predisposition for IE (e.g. immunocompromised state, IVDA) e. Predisposition and recent intervention with associated bacteraemia f. Evidence of congestive heart failure g. New conduction disturbance h. Positive blood cultures with typical IE causative organism or positive serology for chronic Q fever (microbiological findings may precede cardiac manifestations) i. Vascular or immunologic phenomena: embolic event, Roth spots, splinter haemorrhages, Janeway lesions, Osler's nodes j. Focal or non-specific neurological symptoms and signs k. Evidence of pulmonary embolism/infiltration (right-sided IE) l. Peripheral abscesses (renal, splenic, cerebral, vertebral) of unknown cause
*NB: Fever may be absent in the elderly, after antibiotic pre-treatment, in the immunocompromised patient and in IE involving less virulent or atypical organisms.

B. Diagnostic échocardiographique

1. Indications

L'essor de l'échocardiographie transthoracique (ETT) en 1954 [7] puis celui de l'échographie transoesophagienne (ETO) en 1976 [8] ont été une aide majeure pour le diagnostic iconographique. Leur sensibilité diagnostique est de 40 à 63 % et de 90 à 100 % respectivement [8]. Les recommandations actuelles incitent à réaliser cet examen le plus

précocement possible. La sémiologie échocardiographique a été intégrée aux recommandations de l'ESC (Tableau II).

Tableau II : Définitions comparées anatomique et chirurgicale de l'endocardite infectieuse [6].

	Surgery/necropsy	Echocardiography
Vegetation	Infected mass attached to an endocardial structure, or on implanted intracardiac material	Oscillating or non oscillating intracardiac mass on valve or other endocardial structures, or on implanted intracardiac material
Abscess	Perivalvular cavity with necrosis and purulent material not communicating with the cardiovascular lumen	Thickened, non-homogeneous perivalvular area with echodense or echolucent appearance
Pseudoaneurysm	Perivalvular cavity communicating with the cardiovascular lumen	Pulsatile perivalvular echo-free space, with colour-Doppler flow detected
Perforation	Interruption of endocardial tissue continuity	Interruption of endocardial tissue continuity traversed by colour-Doppler flow
Fistula	Communication between two neighbouring cavities through a perforation	Colour-Doppler communication between two neighbouring cavities through a perforation
Valve aneurysm	Saccular outpouching of valvular tissue	Saccular bulging of valvular tissue
Dehiscence of a prosthetic valve	Dehiscence of the prosthesis	Paravalvular regurgitation identified by TTE/TEE, with or without rocking motion of the prosthesis

L'ETO est recommandée dans les cas suivants : négativité de l'ETT et forte probabilité clinique, qualité médiocre de l'ETT, présence de prothèse valvulaire ou de dispositif intracardiaque, positivité de l'ETT.

2. Intérêt dans la décision chirurgicale

Cet outil joue un rôle crucial pour la prise de décision chirurgicale dont nous verrons les trois indications retenues par les recommandations actuelles concernant les valves natives :

Concernant l'indication hémodynamique :

L'échographie cardiaque permet d'estimer une fuite ou un obstacle valvulaire, ce dernier pouvant être occasionné par une végétation, puis d'évaluer le profil hémodynamique du patient (index cardiaque, pression artérielle pulmonaire, fonction ventriculaire gauche et droite).

Concernant l'indication infectieuse :

Cet examen permet d'identifier un abcès, une fistule, un faux anévrisme pouvant guider une prise en charge chirurgicale.

Concernant l'indication embolique :

L'indication reste difficile à l'échelle individuelle [9] mais certains critères ont une bonne valeur prédictive positive de morbidité et de mortalité, notamment la taille des végétations (>10 mm après un épisode embolique ou >15 mm si isolée) et leur mobilité.

Concernant les valves prothétiques, le diagnostic est plus difficile [10] et, comme citées précédemment, les recommandations actuelles sont de réaliser une ETO [11].

C. Diagnostic microbiologique

Les hémocultures sont la pierre angulaire du diagnostic car leur analyse permet d'adapter le traitement antibiotique. Leur réalisation ne doit souffrir aucun délai. Les prélèvements sanguins sontensemencés sur cultures aéro et anaérobies. Le gold standard de l'analyse bactériologique reste toutefois l'analyse histologique de la valve infectée ou d'un embole septique.

D. Investigations complémentaires possibles

Ainsi, les critères de Duke [12] puis les critères de Duke modifiés [13] ont vu le jour (Tableau III). Ils présentent une haute sensibilité et spécificité (>80% chacun). Toutefois ces critères peuvent être mis en défaut, dans les cas suivants par exemple : à la phase précoce de l'endocardite infectieuse, en présence de prothèse valvulaire ou de dispositif intracardiaque [14], ou encore en cas d'hémoculture négative, soit 3 à 23% des cas [15] [16].

Tableau III : Critères modifiés de Duke pour le diagnostic des endocardites infectieuses (adaptés de Li et al [13]) [6].

MAJOR CRITERIA	
Blood cultures positive for IE: • Typical microorganisms consistent with IE from two separate blood cultures: Viridans streptococci, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK group, <i>Staphylococcus aureus</i>; or Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; - or • Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures: At least two positive blood cultures of blood samples drawn > 12 h apart; or All of three or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart) - or • Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titer > 1 : 800	
Evidence of endocardial involvement • Echocardiography positive for IE Vegetation - Abscess - New partial dehiscence of prosthetic valve • New valvular regurgitation	
MINOR CRITERIA	
• Predisposition: predisposing heart condition, injection drug use • Fever: temperature > 38°C • Vascular phenomena: major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial haemorrhages, conjunctival haemorrhages, Janeway lesions • Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, rheumatoid factor • Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion or serological evidence of active infection with organism consistent with IE	
Diagnosis of IE is definite in the presence of 2 major criteria, or 1 major and 3 minor criteria, or 5 minor criteria	Diagnosis of IE is possible in the presence of 1 major and 1 minor criteria, or 3 minor criteria

Adapted from Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–638.

1. Investigations microbiologiques

Des techniques alternatives de diagnostic bactériologique ont été développées pour les cas particuliers de cultures négatives (Tableau IV). Certaines équipes recommandent de rechercher de manière systématique le facteur rhumatoïde et les anticorps spécifiques dirigés contre les agents pathogènes à croissance difficile ou longue (*Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Bartonella*, *Brucella*, *Mycoplasma*, et *Aspergillus spp.*) [17]. Toutefois ces tests n'existent pas dans tous les hôpitaux. Des techniques de PCR ont par ailleurs été validées pour l'analyse bactériologique de la valve, chez les patients ayant été opérés [18]. Ces techniques doivent néanmoins être intégrées dans une démarche rationalisée de diagnostic.

Tableau IV : Examens complémentaires dans les rares cas d'endocardites infectieuses à hémoculture négative [6].

Pathogen	Diagnostic procedure
<i>Brucella</i> spp.	Blood cultures; serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Coxiella burnetii</i>	Serology (IgG phase 1 > 1:800); tissue culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Bartonella</i> spp.	Blood cultures; serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Tropheryma whipplei</i>	Histology and PCR of surgical material
<i>Mycoplasma</i> spp.	Serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Legionella</i> spp.	Blood cultures; serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material

PCR = polymerase chain reaction.

2. Investigations iconographiques

Sans se substituer à l'échocardiographie, de nouvelles techniques ont été évaluées pour étoffer le diagnostic d'imagerie [19] :

La tomodensitométrie :

Le coroscaner est désormais bien validé dans l'étude coronarienne et, par son caractère non invasif, présente un certain intérêt par rapport au gold standard qu'est la coronarographie [20]. Les récentes améliorations en matière de résolution ont aussi permis d'utiliser le scanner pour évaluer les images cardiaques dans le contexte des endocardites infectieuses. Cet outil a notamment fourni des informations anatomiques plus précises que l'ETT concernant l'extension périvalvulaire d'un abcès ou d'un pseudo-anévrysme [21]. Enfin, cette technique offre la possibilité de regarder l'ensemble des autres organes à la recherche d'embolies septiques ou d'autres complications pouvant interférer avec la prise en charge.

A ce jour, il n'existe pas de recommandation clairement définie quant à son utilisation. Il faut d'ailleurs garder à l'esprit le risque d'insuffisance rénale induite par l'injection iodée, tout particulièrement chez les patients en situation hémodynamique instable.

L'imagerie par résonance magnétique :

Bien que non recommandé en routine, cet examen permet de détecter des complications cérébrales (chez plus de 50% des patients si réalisé à visée systématique) [22]

ou vertébrales [23] influençant les décisions thérapeutiques. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des dispositifs intracardiaques pouvant être perturbés par les interférences électromagnétiques.

L'imagerie moléculaire :

La tomographie par émission de positons au 18F-fluorodesoxyglucose, utilisée plus conventionnellement dans les maladies cancéreuses, a donné des résultats encourageants notamment pour les patients porteurs de valve prothétique [24] ou de dispositif intracardiaque [25]. Cet examen présente néanmoins des limites évidentes, notamment pour des patients récemment opérés qui vont présenter une réponse inflammatoire postopératoire responsable de faux positifs.

III. Evolution des thérapeutiques

A. L'ère des antibiotiques

La première étude française évoquant le pouvoir antibiotique de *Penicillium glaucum* sur *E. coli* fut menée par Ernest Augustin Duchesne à l'occasion de sa thèse de médecine en 1897 [26]. Ses travaux ne connurent malheureusement pas de suite. Quelques décennies passèrent avant la redécouverte, fortuite mais plus célèbre, de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 [27]. De façon contemporaine, Gerhard Domagk, en 1935, découvrait le Prontosil (sulfamidoachrysoïdine), un colorant actif contre les streptocoques. Il fallut néanmoins attendre jusqu'à la seconde guerre mondiale pour voir utilisées les premières pénicillines de synthèse.

Les plus anciennes études retrouvées traitant de l'utilisation des antibiotiques pour le traitement des endocardites infectieuses datent des années 1960 avec des séries de malades guéris par ces thérapeutiques [28]. Les 50 dernières années ont vu l'émergence exponentielle de travaux scientifiques conduisant aux dernières recommandations internationales de l'ESC en 2009 [6]. La prise en charge microbiologique des endocardites infectieuses y est désormais codifiée et propose des algorithmes d'antibiothérapie empirique, secondairement adaptée en fonction du germe isolé dans les hémocultures. La présence chez le patient de valve mécanique ou native est également prise en compte (Tableau V).

Tableau V : Propositions d'antibiothérapies pour le traitement empirique de l'endocardite infectieuse (avant ou sans identification microbiologique) [6].

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, $\geq$ 12 months post surgery)				
Same as for native valves				

L'administration la plus précoce possible est un des piliers de la prise en charge. Elle peut éviter l'apparition d'un sepsis sévère pouvant mener à une défaillance multiviscérale puis au décès. Une étude internationale de cohorte sur plus de 1000 patients a observé que l'instauration d'un traitement antibiotique adapté permettait une réduction de 65 % du risque d'embolie cérébrale [29].

Malgré l'émergence de nouveaux antibiotiques tels que la Teicoplanine ou le Linezolide, aucun n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux Bêta-lactamines. Seule la Daptomycine a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé permettant de conclure à une non-infériorité par rapport au traitement classique [30]. En matière de molécules, les Bêta-lactamines, la Vancomycine et les Aminosides restent donc le traitement de référence [6].

Pourtant dès les années 1970, et malgré une adaptation de plus en plus fine de l'antibiothérapie, peu de progrès ont été réalisés avec notamment la persistance d'une mortalité enregistrée à cette époque de 30 % à 6 mois. L'idée d'un traitement chirurgical complémentaire, à l'instar d'autres pathologies, se faisait alors déjà sentir.

B. L'ère de la chirurgie

1. Historique

Le traitement chirurgical des endocardites a longtemps été dénigré à la phase aiguë pour deux raisons : la crainte d'une dissémination septique durant l'intervention et l'hésitation légitime à implanter un matériel prothétique en milieu septique. Toutefois, certaines situations d'extrême instabilité hémodynamique ont forcé cette décision. Plusieurs études type "case report" virent le jour dans les années 1970 rapportant des prises en charge chirurgicales d'endocardites infectieuses réalisées avec succès [31] [32]. Jusqu'au début des années 2000, seules des études rétrospectives ont été menées, ne permettant de conclure ni sur l'efficacité de la chirurgie, ni sur le délai entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale.

Plus récemment, trois études, à l'aide d'un modèle statistique novateur, appelé "propensity matching"[33] [34], ont pu optimiser leurs résultats : en 2003, une étude rétrospective américaine portant sur des patients présentant une endocardite infectieuse du cœur gauche retrouve une mortalité de 33 % dans le groupe « antibiotiques seuls » vs 16 % dans le groupe ayant eu une chirurgie valvulaire complémentaire [35]. Deux autres études de cohorte retrouvent les mêmes résultats en terme de diminution de mortalité ; à noter que le bénéfice maximal était obtenu chez les patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère [36] [37].

Il faut attendre 2012 pour que soit réalisée la première étude randomisée contrôlée sur l'intérêt d'une prise en charge chirurgicale précoce (dans les 48 heures suivant le diagnostic) : à travers un critère composite réunissant décès et nouvel épisode embolique, l'équipe coréenne de Kang retrouve un net bénéfice à une prise en charge chirurgicale précoce (3% vs 23%; HR 0.10; IC 95% 0.01-0.82; p=0.003) sans pour autant majorer la mortalité ou le taux de récurrence d'endocardite infectieuse périopératoire [38].

2. Indications actuelles

Les recommandations actuelles [6] retiennent trois indications principales de chirurgie, que ce soit sur valve native ou valve prothétique : une défaillance cardiaque, une infection non contrôlée par un traitement antibiotique adapté, ou un risque embolique majeur (défini par la taille des végétations, associées ou non à des épisodes emboliques) (Tableaux VI et VII). Un timing est également proposé en fonction de l'atteinte.

Tableau VI : Indications et délais de prise en charge chirurgicale des endocardites infectieuses du cœur gauche sur valve native [6].

Recommendations: Indications for surgery	Timing*	Class ^a	Level ^b
A - HEART FAILURE			
Aortic or mitral IE with severe acute regurgitation or valve obstruction causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B
Aortic or mitral IE with fistula into a cardiac chamber or pericardium causing refractory pulmonary oedema or shock	Emergency	I	B
Aortic or mitral IE with severe acute regurgitation or valve obstruction and persisting heart failure or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance (early mitral closure or pulmonary hypertension)	Urgent	I	B
Aortic or mitral IE with severe regurgitation and no HF	Elective	IIa	B
B - UNCONTROLLED INFECTION			
Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)	Urgent	I	B
Persisting fever and positive blood cultures > 7–10 days	Urgent	I	B
Infection caused by fungi or multiresistant organisms	Urgent/elective	I	B
C - PREVENTION OF EMBOLISM			
Aortic or mitral IE with large vegetations (> 10 mm) following one or more embolic episodes despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B
Aortic or mitral IE with large vegetations (> 10 mm) and other predictors of complicated course (heart failure, persistent infection, abscess)	Urgent	I	C
Isolated very large vegetations (> 15 mm) [#]	Urgent	IIb	C

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

*Emergency surgery: surgery performed within 24 h, urgent surgery: within a few days, elective surgery: after at least 1 or 2 weeks of antibiotic therapy.

[#]Surgery may be preferred if procedure preserving the native valve is feasible.

Tableau VII : Indications et délais de prise en charge chirurgicale des endocardites infectieuses du cœur gauche sur prothèse [6].

Recommendations: Indications for surgery	Timing*	Class ^a	Level ^b
A - HEART FAILURE			
Aortic or mitral IE with severe acute regurgitation or valve obstruction causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B
Aortic or mitral IE with fistula into a cardiac chamber or pericardium causing refractory pulmonary oedema or shock	Emergency	I	B
Aortic or mitral IE with severe acute regurgitation or valve obstruction and persisting heart failure or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance (early mitral closure or pulmonary hypertension)	Urgent	I	B
Aortic or mitral IE with severe regurgitation and no HF	Elective	IIa	B
B - UNCONTROLLED INFECTION			
Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)	Urgent	I	B
Persisting fever and positive blood cultures > 7–10 days	Urgent	I	B
Infection caused by fungi or multiresistant organisms	Urgent/elective	I	B
C - PREVENTION OF EMBOLISM			
Aortic or mitral IE with large vegetations (> 10 mm) following one or more embolic episodes despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B
Aortic or mitral IE with large vegetations (> 10 mm) and other predictors of complicated course (heart failure, persistent infection, abscess)	Urgent	I	C
Isolated very large vegetations (> 15 mm) [#]	Urgent	IIb	C

^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^{*}Emergency surgery: surgery performed within 24 h, urgent surgery: within a few days, elective surgery: after at least 1 or 2 weeks of antibiotic therapy.
[#]Surgery may be preferred if procedure preserving the native valve is feasible.

3. Principes de la chirurgie

Le principe de la chirurgie inclut l'excision complète de tous les tissus atteints, en passant au large des lésions de façon à ne laisser aucune zone suspecte, la détersion des cavités abcédées, puis le rétablissement des relations anatomiques de continuité (ventriculo-aortique ou atrio-ventriculaire). Plusieurs options existent pour restaurer la compétence valvulaire allant de la plastie au remplacement total de la valve. Concernant les atteintes mitrale et tricuspide, une chirurgie réparatrice, quand elle est possible, est plutôt préférée [39] [40]. Dans les cas complexes où cette option est irréalisable, un remplacement valvulaire est alors choisi.

Très peu de données existent sur le type de prothèse valvulaire à proposer [41]. L'avantage principal de la valve mécanique est sa longévité. En revanche, elle requiert une anticoagulation curative dont les conséquences délétères sont malheureusement bien connues.

La bioprothèse n'a pas cette nécessité mais présente une durée de vie plus courte, notamment en position mitrale.

Les recommandations américaines pour la chirurgie valvulaire en général proposent un choix orienté en fonction de l'âge du patient : avant 65 ans une prothèse mécanique, après 65 ans une bioprothèse [42]. Les recommandations européennes spécifiques aux endocardites optent plutôt pour une attitude adaptée à la situation clinique et au terrain [6].

Une étude observationnelle récente de l'ICE [43], avec une cohorte de 1467 patients ayant eu un remplacement valvulaire par prothèse, a montré que la chirurgie par bioprothèse était associée à une mortalité à 30 jours et à un an plus élevées que la chirurgie par prothèse mécanique, particulièrement chez les moins de 65 ans. La raison avancée tenait plus aux caractéristiques des patients (comorbidités associées plus importantes) qu'à une dysfonction prothétique secondaire.

4. Scores pronostiques en chirurgie cardiaque

Afin d'évaluer le risque en chirurgie cardiaque, des scores pronostiques ont été développés. L'EuroSCORE dans sa version additive a vu le jour en 1999 [44] puis en 2003 dans sa version logistique [45]. Ce modèle a été largement accepté et utilisé en Europe, mais aussi dans tous les continents ; au cours du temps, certains travaux ont néanmoins relevé la perte de son pouvoir prédictif du fait des améliorations des pratiques [46] [47], avec notamment une surestimation du risque. L'EuroSCORE II, proposé récemment a tenté de proposer une nouvelle calibration [48]. Mais comme précisé dans cette dernière publication, ce score n'est qu'un indice et ne prédit pas l'évolution d'un patient à l'échelle individuelle.

En matière d'endocardites infectieuses, à notre connaissance, deux études ont évalué l'EuroSCORE : elles retrouvaient toutes deux une mortalité observée similaire à celle prédite par l'EuroSCORE dans sa forme additive et logistique [49] [50]. Pour apporter un peu de clarté au clinicien, d'autres facteurs prédictifs préopératoires de mortalité postchirurgicale ont été identifiés : état de choc préopératoire, défaillance hémodynamique, insuffisance rénale, altération de la fonction ventriculaire gauche, valve prothétique, abcès périvalvulaire. [51] [52]. Une étude française a récemment validé un score accessible au lit du patient permettant de calculer le risque embolique en fonction du temps [53]. En voici les variables : l'âge, la présence d'un diabète, une embolie récente, une fibrillation auriculaire, la taille de la végétation, une endocardite à *S. aureus*.

L'attitude thérapeutique optimale reste toutefois difficile à définir du fait de la rareté des études randomisées contrôlées et des biais engendrés par les études observationnelles rétrospectives.

5. Cas particuliers

Endocardites sur valve prothétique :

Les endocardites infectieuses sur prothèse sont les formes les plus sévères. Elles touchent 1 à 6 % des patients porteurs de prothèses valvulaires [6] et représentent 10 à 30 % des endocardites infectieuses [54]. Les infections à staphylocoques et fongiques sont les plus fréquentes. La mortalité intra-hospitalière est très élevée, comprise entre 20 et 40 % [54]. Il est classique de distinguer les infections précoces (dans l'année qui suit la chirurgie) des infections tardives (au-delà d'un an). Néanmoins, la gravité est liée essentiellement à l'origine de l'infection, en particulier périopératoire, et au type de germe impliqué plus qu'au délai d'apparition.

Plusieurs facteurs de risque de mauvais pronostic ont été identifiés : l'âge, la précocité de l'infection, un phénomène embolique, l'abcès intracardiaque, l'infection à staphylocoque et la défaillance cardiaque [55] [56]. Ces deux derniers représentent les plus puissants marqueurs de sévérité et doivent conduire à une prise en charge agressive. Cependant, les modalités de celle-ci sont encore débattues [57] [58] [59] [60] : la place de la chirurgie semble avoir une place majeure pour les endocardites les plus sévères ; à l'inverse, les endocardites non compliquées, non à staphylocoque ou bien tardives pourraient bénéficier d'une attitude conservatrice.

Toutefois une étude récente, portant sur les endocardites infectieuses sur prothèse à *S. aureus*, a relancé le débat sur le bénéfice d'une chirurgie précoce (dans les 60 jours après admission). Elle portait sur la base de données prospectives de l'ICE. Les auteurs concluaient à l'absence de réduction de mortalité à un an pour les patients ayant eu une chirurgie précoce plutôt qu'une attitude conservatrice [61].

Complications neurologiques :

Le taux des complications neurologiques varient selon les études de 40 à 60 % [62] [63]. Elles sont habituellement favorisées par des embolies septiques. 50% d'entre elles sont silencieuses et détectées uniquement à l'occasion d'une imagerie cérébrale, tomographie par ordinateur ou imagerie par résonance magnétique [22]. *S. aureus* est le germe le plus fréquemment

rencontré dans ces complications [62]. Si une complication hémorragique cérébrale a pu être écartée et que les conséquences neurologiques ne sont pas sévères, la chirurgie cardiaque ne semble pas contre-indiquée [64]. Dans le cas contraire, le pronostic neurologique étant aggravé par la chirurgie, celle-ci doit être repoussée d'au moins un mois, en dehors d'impératif hémodynamique.

6. Suivi chirurgical des patients après la phase aiguë

Une fois la phase aiguë passée, il est fondamental de suivre le patient sur une durée prolongée. En effet, concernant les patients opérés à la phase aiguë, les risques de mortalité et de rechute sont très élevés [65]. Concernant les patients non opérés, les dégâts valvulaires peuvent nécessiter une réparation chirurgicale à distance de l'épisode initial. Il est donc nécessaire que le patient soit parfaitement informé de ces possibilités et qu'un suivi clinique, biologique et échographique régulier lui soit proposé [6].

IV. Epidémiologie

A. Situation actuelle en France

Malgré ces avancées diagnostiques et thérapeutiques, l'endocardite infectieuse reste une pathologie grave avec une mortalité élevée. Une étude épidémiologique française sortie en 2012 permet d'en avoir une vision précise dans notre pays : elle a inclus, en 2008, 497 patients dans sept départements [66] [67]. En voici les principaux résultats :

1. Population, mode d'acquisition et facteurs de risque

L'incidence globale était de 32.4 cas par million d'habitants avec une incidence plus élevée chez les hommes (50.7 cas par million d'hommes contre 15.9 chez les femmes). L'âge moyen était de 62.3 ans (plus élevé chez les femmes (65 ans) que chez les hommes (61.4 ans)).

En excluant les cas particuliers d'endocardites infectieuses secondaires à l'injection de drogue intraveineuse (5.8%) et d'endocardites infectieuses dont le mode d'acquisition n'a pu être déterminé (2.2%), l'acquisition était communautaire pour 73.3% des cas et nosocomiale (ou liée aux soins) pour 26.7%.

Pour 52.7% des patients, il n'était pas retrouvé de pathologie cardiaque sous-jacente. 20.9% des patients étaient porteurs d'une prothèse valvulaire, 6.8% étaient atteints d'une

cardiopathie congénitale dont la moitié avait été opérés et 13% étaient porteurs de matériel endocavitaire.

2. Présentation clinique

La fièvre est retrouvée dans 86 % des cas. Les manifestations d'insuffisance cardiaque étaient présentes dans 33.8% des cas. 45.1% des patients ont présenté des embolies, dont 28% ont été symptomatiques. 11.9 % des patients ont présenté des manifestations neurologiques ; celles-ci étaient graves (Score de Glasgow ≤ 8) dans 4,2 % des cas.

3. Diagnostic

Diagnostic échographique :

Une ETT a été réalisée chez tous les patients. 87.9% ont également bénéficié d'une ETO. Il était retrouvé un facteur majeur (selon la classification de Duke modifiée) chez 92.6% des patients : végétations pour 87.5%, abcès pour 16% (certains présentant à la fois une végétation et un abcès). Concernant les prothèses valvulaires 18.3% présentaient une désinsertion de prothèse.

Diagnostic microbiologique :

Plus de 90 % des patients avaient des hémocultures positives. Les streptocoques et les staphylocoques représentaient respectivement 36.2% et 26.6% des infections. Sans surprise, les endocardites infectieuses associées aux soins et les endocardites infectieuses tardives sur prothèse valvulaire étaient les principales pourvoyeuses de staphylocoques. Au-delà de 70 ans, la part d'endocardites infectieuses à staphylocoque croissait avec l'âge.

4. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical a été réalisé chez 44.8 % des patients, âgés de 58.2 ans en moyenne, avec un délai moyen de 10 jours par rapport au début du traitement antibiotique. L'indication était hémodynamique pour 63.7 %, infectieuse pour 44.8% et embolique pour 52 %. A noter que la chirurgie était plus fréquemment réalisée pour une infection communautaire que liée aux soins (49.3 % contre 30.3 %).

5. Mortalité et facteurs de risque

La mortalité hospitalière était plus élevée pour les endocardites liées aux soins que pour les endocardites communautaires (31.1% contre 20.3%). 4 facteurs de risque indépendants de mortalité ont pu être identifiés pour les endocardites infectieuses

communautaires : l'âge avancé, *S. aureus*, une complication cérébrale, ainsi qu'une insuffisance cardiaque.

Pour les endocardites infectieuses liées aux soins, seul un facteur de risque était retrouvé : *S. aureus*.

B. Evolution de l'épidémiologie en France depuis 1991

L'intérêt majeur de cette étude est qu'elle a été réalisée selon la même méthode que deux études réalisées en 1991 [68] et en 1999 [69] : cela permet de comparer les résultats entre ces différentes périodes et d'identifier les changements épidémiologiques de cette pathologie. Les principales tendances en France sont : une augmentation de l'âge moyen au diagnostic de l'endocardite infectieuse (57.9 ans à 61.6 ans) ; une diminution de l'incidence des endocardites infectieuses sur cardiopathie sous-jacente préalablement connue ; une augmentation de l'incidence des endocardites infectieuses à *S. aureus* sur valve native (16.1 % à 25.7 %) ; une augmentation des interventions chirurgicales (31 % à 49.6 %) ; une stabilité concernant la mortalité intra-hospitalière (20.7% à 21.2 %).

C. Comparaison internationale

A l'échelle mondiale, quelques particularités existent. Une étude prospective de cohorte [70] tenue de 2000 à 2005 a permis de comparer 4 grandes régions dans le monde : l'Amérique du Nord, l'Amérique du Sud, l'Europe et les autres (Tableau VIII) (nous les citerons toujours dans cet ordre pour les comparaisons qui suivront). Voici les principales différences :

- Mode d'acquisition : l'Amérique du Nord est la région qui a le plus d'endocardites infectieuses liées aux soins (37% contre 19 %, 20% et 15%).
- Comorbidités : l'Amérique du Nord se distingue avec plus de patients hémodialysés, diabétiques et usagers de drogues intraveineuses. En revanche, en Amérique du Sud sont constatées plus de maladies cardiaques congénitales.
- Microbiologie : il est retrouvé une plus grande proportion de *S. aureus* en Amérique du Nord (43% contre 17%, 28% et 32%).

Tableau VIII : Présentations et répartitions des différentes régions du monde étudiées pour « l'International collaboration on Endocarditis Prospective Cohors Study » [70].

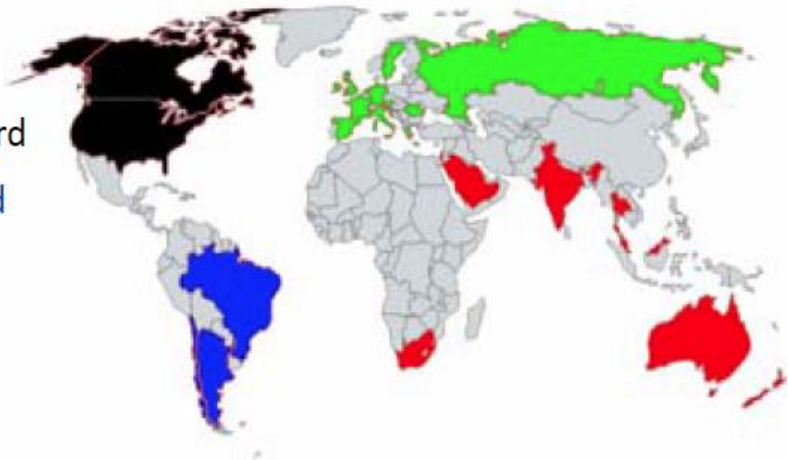
- 4 régions :

Amérique du Nord

Amérique du Sud

Europe

Autre



D. Nouveau paradigme

Cette étude plaide pour l'abandon du clivage classique d'endocardite infectieuse sur prothèse vs sur valve native pour utiliser une nouvelle dichotomie : l'endocardite infectieuse communautaire vs l'endocardite infectieuse liée aux soins. En effet, plus de 30 % des endocardites infectieuses sont liées au *S. aureus*, plus de 30 % des endocardites infectieuses sont liées aux soins, plus de 30 % des endocardites infectieuses sur prothèse valvulaire sont liées aux soins et plus de 30 % des endocardites infectieuses à *S. aureus* liées aux soins décèdent.

La notion de pathologie liée aux soins apparaît au début des années 2000. Ce concept permet d'aller au-delà de l'ancienne opposition communautaire vs nosocomiale. Par "liée aux soins", on englobe le caractère nosocomial (acquisition de la pathologie en établissement de santé) mais aussi toutes les infections acquises "au cours ou au décours d'une prise en charge" [71].

Concernant le domaine de l'endocardite infectieuse, cette donnée est centrale. L'étude épidémiologique française que nous venons de détailler [66], retrouvait une augmentation de l'incidence des infections à *S. aureus* aussi bien sur prothèse valvulaire que sur valve native ; parallèlement le taux d'endocardites infectieuses liées au streptocoque n'augmentait pas, malgré une réduction de l'antibioprophylaxie amorcée en 2002 en France. D'autres études observaient le même phénomène [72], expliquant ce résultat par l'augmentation de l'hémodialyse et des états d'immunodépression et par la diminution des pathologies

valvulaires prédisposantes à la maladie. Au début des années 2000, les critères de Duke ont intégré ces évolutions épidémiologiques et inclus les hémocultures positives à *S. aureus* comme un critère majeur aussi bien sur valve native que sur valve prothétique [13].

Dans les endocardites infectieuses, le lien entre le *S. aureus* et l'exposition aux soins médicaux a été relevé dans plusieurs études [73] [74]. C'est donc naturellement qu'en 2002 Friedmann introduit une nouvelle nomenclature : l'infection liée aux soins [75] dont voici les critères : thérapie intraveineuse à domicile, soins à domicile, patients hémodialysés ou ayant reçu une chimiothérapie dans les 30 jours précédant l'infection, hospitalisation dans les 90 jours précédant l'infection et hospitalisation en service de soins de longue durée.

En France, cette définition prend un sens subjectif puisqu'elle laisse une part interprétative au médecin : "il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre la prise en charge et l'infection" [69].

V. Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse

Compte tenu de la physiopathologie de l'endocardite infectieuse, de sa forte mortalité persistante depuis plus de 20 ans, et du coût induit, l'attitude médicale a longtemps été d'utiliser une procédure prophylactique agressive. Cependant ce concept n'était supporté que par des études expérimentales animales. En 2002, les recommandations françaises furent les premières à sonner l'alerte, et à restreindre l'utilisation d'une prophylaxie aux patients à haut risque cardiaque (antécédent d'endocardite infectieuse, porteur de prothèse valvulaire) pour des interventions invasives [76]. Les recommandations nord-américaines de 2007 allaient également dans ce sens [77]. Plus brutales encore, les guidelines anglaises de 2008 recommandaient de ne plus utiliser de prophylaxie pour l'endocardite infectieuse quelque soit la procédure et quelques soient les antécédents du patient [78].

En 2011, une étude épidémiologique sur un modèle "avant après" a analysé l'impact des recommandations anglaises [79] : malgré une baisse enregistrée de 78 % de l'antibioprophylaxie, aucune recrudescence des cas d'endocardite infectieuse (notamment à *S. oralis*) n'était remarquée. De la même façon, l'étude épidémiologique française et les études nord-américaines corroboraient ces résultats [66] [80] [81].

Par ailleurs, l'antibioprophylaxie larga manu peut avoir des conséquences délétères :

- l'hypersensibilité voire l'anaphylaxie aux Bêta-lactamines, toutefois très faible (6/10000) [82] avec un seul cas d'anaphylaxie fatale rapportée en 35 ans au Royaume-Uni [83] ;
- Le risque théorique de développement de résistance et de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* [84].

Les changements épidémiologiques récents en termes de population touchée (plus âgée, plus de comorbidités, plus de prothèses valvulaires), et en termes de microbiologie (augmentation de l'incidence du *S. aureus*) incitent néanmoins à la prudence et renforcent l'idée qu'une surveillance continue de tous ces paramètres est vitale pour adapter les recommandations et cibler les patients les plus à risque.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE RENNES ANGERS

I. Justification du projet de thèse

Comme nous venons de le voir, de plus en plus d'études semblent indiquer un bénéfice à opérer précocement les endocardites chirurgicales.

Les recommandations américaines de l'ACC/AHA 2006 [85] et européennes de l'ESC 2009 [6] s'accordent à indiquer la chirurgie en urgence (dans les 24 heures suivant le diagnostic) en cas de choc cardiogénique, le bénéfice de cette stratégie ayant été démontré [35]. Cependant, la place de la chirurgie dans la prévention des événements emboliques reste discutée comme en témoigne une revue récente de la littérature médicale [86].

Il existe des facteurs pronostiques du risque d'événements emboliques, comme la taille de la végétation et sa mobilité [9].

L'étude de Kang et al. se distingue des précédentes par le fait qu'elle soit randomisée [38]. Le résultat principal étant la diminution du risque d'événement embolique ultérieur chez les patients à haut risque sans mortalité accrue par la prise en charge chirurgicale précoce.

Alors que la chirurgie précoce dans l'endocardite infectieuse est de plus en plus encouragée, il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude ayant évalué spécifiquement l'existence de facteurs de risque de mortalité chez les patients ayant une endocardite chirurgicale hospitalisés en réanimation en préopératoire.

II. Objectifs de la thèse

Le but de notre étude a été de décrire les caractéristiques et le devenir des patients admis en réanimation pour la prise en charge d'une endocardite infectieuse chirurgicale, en essayant de dégager des facteurs prédictifs de complications postopératoires.

Un objectif secondaire de cette étude a été d'évaluer l'EuroSCORE II dans cette population.

III. L'article

CLINICAL RESEARCH STUDY

EuroSCORE II underestimates mortality after cardiac surgery for infective endocarditis

Running head: Cardiac surgery in infective endocarditis

Solène Patrat-Delon, MD,^a Adrien Rouxel, MD,^b Arnaud Gacouin, MD,^{a,c} Matthieu Revest, MD,^{a,c,d} Erwan Flécher, MD, PhD,^e Olivier Fouquet, MD,^f Yves Le Tulzo, MD, PhD,^{a,c} Nicolas Lerolle, MD, PhD,^b Pierre Tattevin, MD, PhD,^{a,c,d} Jean-Marc Tadié, MD, PhD^{a,c,d}

^aService de Réanimation Médicale et Maladies Infectieuses, CHU, Hôpital Pontchaillou, Rennes; ^bService de Réanimation Médicale et de Médecine Hyperbare, CHU, Angers; ^cCIC-Inserm-0203, Faculté de Médecine, Université Rennes 1, IFR140, Rennes ; ^dINSERM U-835, Faculté de Médecine, Université Rennes 1, IFR140, Rennes; ^eDépartement de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, CHU, Hôpital Pontchaillou, Rennes; ^fDépartement de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire, CHU, Angers, France

Requests for reprints should be addressed to Pierre Tattevin, MD, PhD, Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9, France. E-mail address: pierre.tattevin@chu-rennes.fr

Funding. None

Conflict of interest. All authors: none.

Authorship: All authors had access to the data and a role in writing the manuscript

KEYWORDS: Endocarditis; prognosis; surgery; EuroSCORE; *Staphylococcus aureus*; Intensive Care Units

ABSTRACT

OBJECTIVE: To better select among patients with infective endocarditis (IE), those most likely to benefit from cardiac surgery, we aimed to identify pre-operative markers associated with poor outcome after cardiac surgery for IE, and to evaluate the accuracy of EuroSCORE II to predict mortality.

METHODS: We enrolled all adult patients who underwent cardiac surgery during the acute phase of definite IE (Duke criteria) in two referral centers for cardiac surgery in Western France. Patients were identified through intensive care units electronic databases, and data were collected from medical charts on standardized questionnaire.

RESULTS: Between 2002 and 2013, 149 patients (117 males), with a median age, of 64 years [IQR 52-73] fulfilled inclusion criteria. Main complications before surgery were left ventricular dysfunction (51%), central nervous system (CNS) symptomatic events (34%), and septic shock (24%). Most patients (95%) presented with valve regurgitation, and 49% had perivalvular abscess. Surgery was performed with a median delay of 12 days [5-24] after IE diagnosis, and median EuroSCORE II was 9.8 [3.9-23.2]. In-hospital mortality was 21%. Preoperative variables associated with mortality in multivariate analysis were obesity (OR 3.67 [1.10-12.19], $p=0.03$), vegetation >15 mm (OR 6.72 [1.46-30.98], $p=0.01$), septic shock (OR 4.87 [1.67-14.28], $p=0.004$), and mechanical prosthetic valve IE (OR 4.99 [1.72-28.57], $p=0.007$). EuroSCORE II underestimated mortality in patients with predicted mortality over 10%.

CONCLUSIONS: Factors independently predictive of mortality after cardiac surgery for IE are obesity, septic shock, large vegetation, and mechanical prosthetic valve IE. EuroSCORE II underestimates post cardiac surgery mortality in patients with IE.

Despite advances in medical and surgical treatment, infective endocarditis (IE) still carries a considerable risk of death and morbidity. Current guidelines recommend early surgery in case of heart failure, uncontrolled infection, high risk of embolism, or intracardiac damages.^{1,2} Early surgical treatment has been associated with improved outcome in selected patients with left-sided IE,³⁻⁵ but carries its own risks, including early postoperative valve dehiscence, and death. Better characterization of parameters predictive of postoperative complications optimizes the selection of patients most likely to benefit from early valve surgery. Risk prediction models in cardiac surgery were developed to provide information on risks for both clinicians and patients, and to guide decision-making. European System for Cardiac Operation Risk Evaluation (EuroSCORE), and EuroSCORE II,⁶⁻⁸ have been validated in non-emergency cardiac surgery, but may be less accurate to predict mortality after emergency cardiac surgery: To our knowledge, only two studies have evaluated EuroSCORE accuracy in patients operated for IE,^{9,10} but EuroSCORE II has not been evaluated in this context.

A significant proportion of patients with IE require intensive care unit (ICU) admission before surgery, and all patients who undergo cardiac surgery for IE require postoperative stay in ICU.¹¹ However, little is known about factors associated with complications during ICU stay. Lastly, although *Staphylococcus aureus* is both the leading cause of IE, and one of the most pejorative prognostic factors,^{12,13} the impact of these microorganisms on outcome after cardiac surgery for IE remains poorly characterized. We aimed i) to describe the characteristics and outcome of patients who undergo cardiac surgery during the acute phase of left-sided IE, with a focus on the incidence of, and the risk factors for, postoperative complications, and ii) to estimate the performance of EuroSCORE II to predict mortality after cardiac surgery during the acute phase of IE.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Rennes and Angers University Hospitals are 1,500 and 1,000 bed-tertiary care hospitals, which serve as referral centres for cardiac surgery in Western France (population catchment area, 1.8 million inhabitants). In both centres, all patients with suspected IE are managed by a

multidisciplinary team from cardiac surgery, cardiology, infectious disease and microbiology departments, and treated in agreement with European guidelines.² Data for clinical, microbiological, echocardiographic, therapeutic, and follow-up variables are collected prospectively in medical charts. Adult patients (>18 years-old) who underwent cardiac surgery during the acute phase of IE between 2002 and 2013 were identified through computerized databases of the ICU where IE patients are admitted after cardiac surgery, and through databases of the cardiac surgery departments. Only patients with definite left-sided IE based, on the Duke modified criteria,¹⁴ who were operated while still on antibacterial treatment for IE, were enrolled. The study was approved by Rennes institutional review board (authorization N°12-70), and written informed consent was waived.

Data collection before cardiac surgery

Data were extracted from medical charts through a standardized questionnaire. Findings of the last echocardiography performed before cardiac surgery were collected, including regurgitation, perivalvular abscess, intracardiac fistula, and vegetation size, classified as no vegetation, <10, 10-15 or >15 mm. Macroscopic lesions observed during surgery were collected from surgical reports. Nosocomial IE was defined as IE with symptoms onset >48 h after patients admission, or IE with symptoms onset <365 days after valve replacement. Healthcare-associated IE was defined as non-nosocomial IE in a patient who fulfilled any of the following criteria: i) received intravenous therapy or wound care at home within the previous 30 days, ii) attended a hospital or hemodialysis clinic or received intravenous chemotherapy within the previous 30 days, iii) had central venous or urinary catheter within the previous 30 days, iv) was hospitalized in an acute care hospital or underwent surgery within the previous 90 days, v) resided in a nursing home or a long-term care facility. Patients were classified as immunocompromised if they presented any of the following: HIV, cancer, any immunosuppressive drug use >3 weeks, chronic hemodialysis. Obesity was defined by a body mass index (BMI) >30 kg/m². Central nervous system (CNS) complication was defined by any of the followings: stroke, intracranial haemorrhage or mycotic aneurysm, meningitis, brain abscess. Severe sepsis and septic shock were defined according to international consensus.¹⁵

Indication(s) for surgery were extracted from medical charts and classified according to European guidelines,² as i) intractable heart failure, ii) severe valve regurgitation, iii) uncontrolled sepsis, iv) perivalvular abscess, v) intracardiac fistula, vi) embolism risk.

Cardiac surgery timing was categorized as: i) emergency if performed within the first 24 h after indication for surgery was first mentioned; ii) urgent if performed between day 2 and day 7, or iii) elective if performed after day 7. We recorded duration of cardiopulmonary bypass (CPB) during cardiac surgery, and calculated EuroSCORE II,⁸ SOFA score,¹⁶ and SAPS-II.¹⁷

Complications after cardiac surgery for IE

Nosocomial infections were classified according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definitions.¹⁸ Acute respiratory distress syndrome (ARDS) was defined as bilateral pulmonary infiltrates on chest radiograph, severe hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{fraction of inspired oxygen ratio} < 200 \text{ mmHg}$), requirement of positive end-expiratory pressure and no evidence of left heart failure.¹⁹ Acute kidney injury was defined following the acute kidney injury network (AKIN) classification.²⁰ The following data were collected: duration of mechanical ventilation, inotropic and vasopressive support, ICU stay (from the day of surgery), and in-ICU mortality. For patients who underwent additional thoracic surgery, indication was classified as post-operative haemorrhage, tamponnade, sternal osteomyelitis, dehiscence of prosthetic valve, or severe valvular regurgitation. Major postoperative complications were defined as any of the following: ARDS, acute renal failure, nosocomial infection, and need for additional cardiac surgeries.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as median and interquartile range (IQR) and were compared by nonparametric tests (Mann-Whitney U test). Proportions were compared by a chi-square or Fisher exact test. Tests were two-sided and $p < 0.05$ was deemed significant. A stepwise logistic regression analysis was performed to determine the variables independently associated with in-hospital mortality. Variables with $p < 0.1$ on univariate analysis were entered into the model. The results of multivariate analysis are presented with odds ratio (OR) and 95% confident interval (CI).

RESULTS

Patient and IE characteristics before cardiac surgery

During the study period, 165 patients underwent cardiac surgery during the acute phase of IE, of whom 149 had left-sided IE. Their main characteristics are presented in Table 1. CNS complications included stroke (n=39), meningitis (n=11), intracranial hemorrhage (n=8), and brain abscess (n=2). IE were community-acquired in 112 patients (75%). *S. aureus* and *Streptococcus* sp. were the most common IE-causing microorganisms, each accounting for 35% of all cases. Resistance to methicillin was observed in 9.6% of *S. aureus* IE. Enterococci and coagulase-negative staphylococci accounted both for 7% of cases. Ten patients (7%) had no microorganism identified (all received antibiotics prior to blood cultures). Cultures of heart valves were positive in 43 cases (29%), with a shorter delay between IE diagnosis and cardiac surgery in patients with positive valve cultures (median, 5 days [IQR, 2-16]) as compared to patients with negative valve culture (median, 16 days [8-28], p=0.0001).

Surgery

Surgery was performed with a median delay of 12 days after IE diagnosis [IQR, 5-24 days], within the day after IE diagnosis for 6 patients (4%). Indications for surgery were hemodynamic for 116 patients (78%), uncontrolled infection for 60 patients (40%), and embolic for 52 patients (35%). Cardiac valve surgery consisted in i) valvular replacement with bioprosthesis, n=101 (68%); ii) valvular replacement with mechanical prosthesis, n=35 (23%); iii) valve repair, n=16 (11%); and heart transplantation, n=1. No patient died during surgery. Median duration of extra-corporeal circulation was 118 minutes [IQR, 89.5-158.5].

Post-operative complications

The median duration of hospitalization in ICU was 6 days [IQR, 4-15 days], and the median length of stay was 36 days [IQR, 23.5-50 days]. Median mechanical ventilation duration was 2.5 days [IQR, 1-10], and median inotropic/vasopressive use duration was 3 days [IQR, 1-6]. Eighty-two patients (55%) developed postoperative complications during their ICU stay: ARDS (n=35) acute renal failure (n=65, of whom 43 required dialysis), and nosocomial infections (n=38). Additional cardiac surgeries were required in 45 patients (54%). Univariate analysis of variable associated with post-cardiac surgery complications is listed in Table 2.

Risk factors for in-hospital mortality

In-hospital mortality rate was 21% (32 patients). On univariate analysis (Table 1), parameters associated with increased mortality were obesity, *S. aureus* IE, mechanical prosthetic IE, septic shock before surgery, perivalvular abscess, EuroSCORE II, SOFA, and SAPS II. On multivariate analysis, obesity, vegetation >15 mm, septic shock before surgery, mechanical prosthesis IE valve were independently associated with in-hospital mortality (Table 3). Median post-cardiac surgery mortality predicted by EuroSCORE II was 9.8% [IQR, 3.9-23.2].

EuroSCORE II underestimated mortality by 5-10% in each stratum above 10% predicted mortality (Table 4).

***Staphylococcus aureus* endocarditis**

Patients with *S. aureus* IE were more likely to present with CNS complications, perivalvular abscess, and multivalvular lesions before cardiac surgery, but less likely to present with left ventricular failure, and hemodynamic instability. Indications for surgery in patients with *S. aureus* IE were hemodynamic for 34 patients (65%), uncontrolled infection for 30 (57%), and embolism risk for 21 (40%). Surgery was performed with a median delay of 15 days after IE diagnosis [IQR, 6.7-25 days]. Patients with *S. aureus* IE were more likely to develop major complications after cardiac surgery, with longer duration of mechanical ventilation (Table 5).

DISCUSSION

This study aimed to identify prognostic factors available before cardiac surgery for IE, and demonstrated that obesity, vegetation >15 mm, septic shock, and prosthetic valve IE independently predicted mortality. We found that EuroSCORE II, commonly used to guide indication for cardiac surgery in a wide spectrum of cardiovascular diseases, may not be appropriate in the context of cardiac surgery for IE. Indeed, EuroSCORE II underestimated mortality by 5-10% in each stratum above a predicted post-operative mortality of 10% for patients with IE, which was the case for 50% of patients enrolled in the cohort presented herein. The 21% in-hospital mortality rate in our study, is in agreement with recent studies,²¹⁻²³ as was the 55% rate of major complications after cardiac surgery for IE.^{11,24} These high rates of severe events must be interpreted in the light of inclusion criteria: we only enrolled patients with IE and indication(s) for cardiac surgery during the acute phase (i.e. severe IE, unlikely to resolve with medical treatment alone). On the other hand, patients with indication for surgery, but too sick to undergo valvular surgery (i.e. the group with the most severe prognosis, including patients with severe comorbidities and limited life-expectancy), were not enrolled.

Guidelines for surgical indications in IE are not supported by robust clinical evidence, and clinical decision making is often hampered by diverse considerations, including patients capacity to tolerate cardiac surgery (physiological status, comorbidities, organ failure, septic shock), and access to committed and competent cardiac surgical team.^{1,2} Hence, decision

making is a complex process, with significant heterogeneity worldwide in the proportion of patients who undergo cardiac surgery during the acute phase of IE, as illustrated by the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS).²² Better identification of prognostic factors available before cardiac surgery should help to target patients in whom the risk/benefit ratio supports early cardiac surgery, during the acute phase of IE.

EuroSCORE has been proposed as a risk model for predicting mortality after cardiac surgery since 1999.⁷ Subsequently, it was found that the initial model overpredicted risk.^{25,26} To address these issues, EuroSCORE II was validated in 2012.⁸ In our study, although EuroSCORE II was associated with mortality and postoperative complications, it significantly underestimated mortality in 50% of patients: those with predicted mortality >10%. Previous studies have demonstrated that the calibration of EuroSCORE models for emergency cardiac surgery was poor,²⁷⁻²⁹ as they underestimate post-surgery mortality in patients within the lower risk strata, and overestimate mortality among patients at higher-risk. Although preliminary results from a multicentric study suggested that EuroSCORE adequately predicts mortality after cardiac surgery performed during the acute phase of IE,⁹ they have not been confirmed, and are in contradiction with our findings. These discrepancies have important implications since this model is commonly used for clinical decision-making in a wide range of cardiovascular diseases, including IE. As EuroSCORE II was not validated in patients with active IE, it may not adequately take into account surgical difficulties due to extent of locally infected tissue, sepsis-related disorders (e.g. hemodynamic alterations, immunoparalysis), or infection-related impairment in the process of valvular replacement (e.g. IE relapse, valvular dehiscence).³⁰⁻³¹ Some of the factors predictive of mortality in our study reflect these surgical difficulties, in particular perivalvular abscess, multivalvular lesions and prosthetic valve IE.

This study has several limitations. Firstly, as this was retrospective and observational, our findings are subject to collection biases. For example, the day when indication for cardiac surgery was decided was extracted from medical charts, which may not be always accurate. Likewise, indication(s) for cardiac surgery, or major post-operative complications, were obtained from medical charts, which implies that variables not collected could not be detected. However, due to the long-standing multidisciplinary collaboration on IE in both institutions, and the prospective collection of data in medical charts, these risks may be considered as minimal. Secondly, although this is, to our knowledge, the largest study on prognostic factors for patients who underwent cardiac surgery during the acute phase of IE

thus far, sample size remains limited. Hence, we were not powered to identify all factors significantly associated with outcome. Lastly, this study was mostly ICU-based, where most patients are managed before and after cardiac surgery in our institutions, so this may not be extrapolated to institutions where IE patients who undergo cardiac surgery are managed outside ICU.

Indication for cardiac surgery during the acute phase of IE is a complex decision, due to the high level of risks associated with both options: i) in patients with indication(s) for cardiac surgery who are not operated, one year mortality rate is >50%;³²⁻³⁴ ii) cardiac surgery during the acute phase of IE is associated with a high risk of severe postoperative complications (55% of patients in our study), and an in-hospital mortality rate >20%.²¹⁻²³ Obesity, mechanical valve IE, vegetation >15 mm, and septic shock are independent predictors of in-hospital mortality. However, these variables should not be considered as contra-indications for cardiac surgery. Indeed, it cannot be inferred, from our observational study, that patients with these variables should not have been operated, as we have no information on what would have been their outcome without cardiac surgery.

In conclusion, obesity, mechanical valve IE, vegetation >15 mm, and septic shock should be considered when evaluating the risk/benefit ratio in patients candidates for cardiac surgery during the acute phase of IE, as they are independent predictors of in-hospital mortality. EuroSCORE II should be used with caution during the acute phase of IE, as it under-estimates post-surgical mortality by 5-10% in half of patients, those with predicted mortality > 10%.

Transparency declaration

The authors declare no conflicts of interest

Acknowledgements

We are indebted to all the patients who participated in the study, and the healthcare workers who took care of them.

The study was presented in part at the 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 2014, Barcelona, Spain.

Table 1. Patients characteristics, and univariate analysis for in-hospital mortality

		univariate analysis for in-hospital mortality		
Variable	total (n=149)	died (n=32)	survivors (n=117)	p value
Sex				0.58
male	117 (78%)	24 (75%)	93 (79%)	-
Female	32 (22%)	8 (25%)	24 (21%)	-
Age (years)				0.55
median (IQR)	64 (52 -73)	65 (55-73)	64 (51-73)	
Chronic underlying disease(s)				0.07
none	37 (25%)	4 (13%)	33 (28%)	-
at least one	112 (75%)	28 (87%)	84 (72%)	-
obesity (BMI >30 kg/m ²)	22 (15%)	10 (31%)	12 (10%)	0.003
IE characteristics				0.02
native valve	114 (76%)	24 (75%)	93 (79%)	-
bioprosthesis	19 (13%)	1 (3%)	15 (13%)	-
mechanical prosthesis	16 (11%)	7 (22%)	9 (8%)	-
location of IE				NS
aortic	105 (70%)	25 (78%)	80 (68%)	-
mitral	67 (45%)	18 (56%)	49 (42%)	-
tricuspid	13 (9%)	3 (9%)	10 (8%)	-
pulmonar	2 (1%)	0	2 (2%)	-
univalvular IE	110 (74%)	19 (59%)	91 (78%)	0.04
multivalvular IE	39 (26%)	13 (41%)	26 (22%)	-
pre-operative IE complications				
heart failure	96 (62%)	19 (59%)	77 (66%)	0.8
CNS event	47 (32%)	9 (28%)	39 (32%)	0.64
septic shock	36 (24%)	14 (44%)	22 (19%)	0.003
non-CNS embolism	41 (28%)	9 (28%)	32 (27%)	0.93
others	51 (39%)	16 (50%)	42 (36%)	0.15
causative micro-organism				0.04
<i>Staphylococcus aureus</i>	52 (35%)	16 (50%)	36 (31%)	-
others	97 (65%)	16 (50%)	81 (69%)	-
preoperative echo-cardiographic findings				
valve regurgitation	142 (95%)	30 (94%)	112 (96%)	0.64
perivalvular abscess	73 (49%)	22 (69%)	50 (43%)	0.001
vegetation				0.06
no vegetation	31 (21%)	3 (9%)	28 (24%)	-
< 10 mm	26 (17%)	3 (9%)	23 (20%)	-
10 - 15 mm	31 (21%)	7 (22%)	24 (20%)	-
> 15 mm	61 (41%)	19 (60%)	42 (36%)	-
intracardiac fistula	8 (5%)	2 (6%)	6 (5%)	0.68
EuroSCORE II, median (IQR)	9.8 (3.9-23.2)	25.24 (14.34-46.39)	6.55 (3.22-18.82)	<0.0001

SOFA score, median ,(IQR)	7 (4- 9.25)	11 (7-12)	6 (4-8)	<0.0001
SAPS II score median (IQR)	40 (29 -51)	54 (42-60)	37 (28-48)	<0.0001

IE, infective endocarditis; CNS, central nervous system; IQR, interquartile range; BMI, body mass index

Table 2. Univariate analysis of risk factors for major complication(s) after cardiac surgery

	univariate analysis for complications		
Variable	with complications (n=82)	without complication (n=67)	p value
Sex			0.07
Male	60 (73%)	57 (85%)	-
Female	22 (27%)	10 (15%)	-
Age (years)			0.31
median (IQR)	62 (52-72)	67 (52-74)	-
Chronic underlying disease(s)			0.34
no	18 (22%)	19 (28%)	-
yes	64 (78%)	48 (72%)	-
obesity (BMI > 30 kg/m ²)	13 (16%)	9 (13%)	0.68
IE characteristics			0.04
univalvular IE	55 (77%)	55 (82%)	-
multivalvular IE	27 (33%)	12 (18%)	-
IE complications before cardiac surgery			
left ventricular failure	36 (44%)	18 (27%)	0.11
CNS event(s)	23 (28%)	24 (36%)	0.31
septic shock	22 (27%)	14 (20%)	0.003
non-neurological embolism	21 (26%)	20 (30%)	0.93
Others	37 (45%)	21 (31%)	0.09
Per-operative variables			
timing for surgery			0.16
Elective	18 (22%)	18 (27%)	-
Urgent	31 (38%)	32 (48%)	-
Emergency	33 (40%)	17 (25%)	-
hemodynamic indication for surgery	68 (83%)	48 (72%)	0.1
ECC duration (minutes), median (IQR)	110 (89-152)	126 (90-162)	0.3
EuroSCORE II, median (IQR)	18.17 (7.02-32.43)	5.28 (2.79-14.01)	<0.0001
ICU parameters			
SAPS II score, median (IQR)	46 (36-57)	33 (24-42)	<0.0001
SOFA score, median (IQR)	8 (6-11)	5 (4-7)	<0.0001
mechanical ventilation duration, days (IQR)	5 (1-10)	1 (0-3)	<0.0001
inotropic/vasopressive agent duration, days (IQR)	6 (2-17)	1 (1-4)	<0.0001

IE, infective endocarditis; CNS, central nervous system; IQR, interquartile range; ICU, intensive care unit; ECC, extra-corporeal circulation; BMI, body mass index

Major postoperative complications were defined as any of the followings: acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute renal failure, nosocomial infections, and need for additional cardiac surgeries.

Table 3. Multivariate analysis of risk factors for in-hospital mortality

	OR	95% CI	p value
obesity (BMI >30 kg/m ²)	3.67	1.10 - 12.19	0.03
vegetation >15 mm	6.72	1.46 - 30.98	0.01
septic shock	4.87	1.67 - 14.28	0.004
mechanical prosthetic valve	4.99	1.72 - 28.57	0.0007

BMI, body mass index; CI, confidence interval; OR, odds ratio

Table 4. Comparison between mortality predicted by EuroSCORE II, and in-hospital mortality

Predicted mortality (EuroSCORE II)	Number of patients (% of cohort)	In-hospital mortality, n (%)
0-10%	75 (50%)	4 (5%)
10-20%	30 (20%)	8 (26%)
20-30%	17 (11%)	7 (41%)
30-40%	11 (7%)	5 (45%)
> 40%	16 (11%)	8 (50%)

Table 5. Patients operated for *Staphylococcus aureus* vs. non-*S. aureus* infective endocarditis (IE)

	univariate analysis		
Variable	<i>S. aureus</i> IE (n=52)	non- <i>S. aureus</i> IE (n=97)	p value
Sex			0.36
male	43 (83%)	74 (76%)	-
female	9 (16%)	23 (24%)	-
Age (years)			0.18
median (IQR)	61 (50-71)	66 (53-74)	
Chronic underlying disease(s)			0.72
No	12 (23%)	25 (26%)	-
Yes	40 (77%)	72 (74%)	-
Obesity (BMI > 30 kg/m ²)	11 (21%)	11 (11%)	0.11
IE characteristics			0.01
native valve	37 (71%)	80 (82%)	-
bioprothesis	5 (10%)	11 (11%)	-
mechanical prosthesis	10 (19%)	6 (6%)	-
location of IE			0.09
univalvular IE	34 (65%)	76 (78%)	-
multivalvular IE	18 (35%)	21 (22%)	-
Complications of IE before cardiac surgery			
left ventricular failure	10 (19%)	44 (45%)	0.02
CNS event	22 (42%)	25 (26%)	0.04
septic shock	17 (33%)	19 (20%)	0.07
non-neurological embolism	18 (35%)	23 (24%)	0.15
Others	23 (44%)	35 (36%)	0.33
echocardiographic findings before cardiac surgery			
valve regurgitation	48 (92%)	94 (97%)	0.21
perivalvular abscess	32 (62%)	40 (41%)	0.02
vegetation			0.32
no vegetation	14 (18%)	19 (20%)	-
< 10 mm	21 (21%)	20 (20%)	-
10 - 15 mm	50 (45%)	35 (36%)	-
> 15 mm	15 (16%)	23 (24%)	-
intracardiac fistula	4 (8%)	4 (4%)	0.36
Per-operative variables			
hemodynamic indication for surgery	34 (65%)	82 (85%)	0.007
ECC duration, minutes (IQR)	127 (100-179)	108 (86-152)	0.03
EuroSCORE II, median (IQR)	18.4 (5.8-32.8)	7.4 (3.8-19)	<0.0001
SOFA, median (IQR)	8 (4-11)	7 (5-9)	<0.0001
SAPS, II median (IQR)	42 (30-58)	39 (29-49)	<0.0001
ICU events			

ARDS	16 (31%)	19 (20%)	0.13
hemodialysis	23 (44%)	20 (21%)	0.002
nosocomial infection	20 (38%)	18 (19%)	0.008
mechanical ventilation, days (IQR)	6 (1-18)	2 (1-6)	0.001
inotropic/vasopressive agents duration, days (IQR)	4 (1-8)	2 (1-5)	0.07

IE, infective endocarditis; CNS, central nervous system; IQR, interquartile range; ICU, intensive care unit; ECC, extra-corporeal circulation; BMI, body mass index

References de l'article

1. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394-434.
2. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.
3. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466-2473.
4. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, et al. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation* 2010;121:1005-1013.
5. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;44:364-372.
6. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1999;16:9-13.
7. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1999;15:816-822.
8. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2012;41:734-744.
9. Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, Josa M, Cartanà R, Pomar JL, et al. Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2007;32:281-285.
10. Rasmussen RV, Bruun LE, Lund J, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. The impact of cardiac surgery in native valve infective endocarditis: can euroSCORE guide patient selection? *Int J Cardiol* 2011;149:304-309.
11. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J* 2014 ;35(18):1195-204.
12. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005;41:507-514.
13. Selton-Suty C, Célaré 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* 2012;54:1230-1239.
14. 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* 2000;30(4):633-638.
15. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
16. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710.
17. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-2963.
18. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-332.

19. Milot J, Perron J, Lacasse Y, Létourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 2001;119:884-888.
20. Cruz DN, Bagshaw SM, Ronco C, Ricci Z. Acute kidney injury: classification and staging. *Contrib Nephrol* 2010;164:24-32.
21. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88(1):53-60.
22. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-473.
23. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis Who and When? *Circulation* 2010;121:1141-1152.
24. Legrand M, Pirracchio R, Rosa A, Petersen ML, Van der Laan M, Fabiani J-N, et al. Incidence, risk factors and prediction of post-operative acute kidney injury following cardiac surgery for active infective endocarditis: an observational study. *Crit Care* 2013;17:R220.
25. Basraon J, Chandrashekhkar YS, John R, Agnihotri A, Kelly R, Ward H, et al. Comparison of risk scores to estimate perioperative mortality in aortic valve replacement surgery. *Ann Thorac Surg* 2011;92:535-540.
26. Yap C-H, Reid C, Yip M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, et al. Validation of the EuroSCORE model in Australia. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2006;29:441-446.
27. Grant SW, Hickey GL, Dimarakis I, Cooper G, Jenkins DP, Uppal R, et al. Performance of the EuroSCORE models in emergency cardiac surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:178-185.
28. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J* 2013;34:22-29.
29. Carnero-Alcázar M, Silva Guisasaola JA, Reguillo Lacruz FJ, Maroto Castellanos LC, Cobiella Carnicer J, Villagrán Medinilla E, et al. Validation of EuroSCORE II on a single-centre 3800 patient cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:293-300.
30. Della Corte A, Cotrufo M, Carozza A. Endocarditis surgery: need for a specific risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:721.
31. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:98-106.
32. 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* 2011;32:2003-2015.
33. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011;306:2239-2247.
34. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;290:3207-3214.

IV. Commentaires sur l'étude

A. Biais de recrutement et de mesure

La principale difficulté de ce travail a été le recrutement des patients. Comme dans toutes les études rétrospectives, nous avons été confrontés à un certain nombre de difficultés. Voici ce que nous pouvons dire sur le recrutement :

L'intégralité des patients inclus dans cette étude sur le site d'Angers est passée par la réanimation médicale avant la chirurgie. En revanche, une minorité de patients inclus sur Rennes n'a pas eu exactement la même orientation : en effet, l'organisation est légèrement différente sur les deux villes, le service de maladie infectieuse rennais étant solidaire du service de Réanimation Médicale. Cela implique un problème d'homogénéité des patients observés. A l'inverse, ce recrutement différent permet d'observer des patients sur une large gamme de présentations. Par ailleurs, on peut observer que les groupes angevins et rennais ne présentent pas de différence majeure au niveau de leur score de gravité préopératoire.

La base de données de réanimation chirurgicale cardiaque angevine compte 232 patients opérés d'endocardites infectieuses sur la période observée (2002 à 2013). Une grande majorité n'ont pas été inclus : la principale raison fut l'absence de nécessité d'admission en réanimation en préopératoire ; les patients en provenance d'un autre hôpital (impliquant l'impossibilité de retrouver les données de réanimation préopératoire) ont également fait défaut. Nous reconnaissons donc qu'un certain nombre de patients éligibles à une inclusion puissent faire défaut à cette étude.

Quelques données manquantes ont pu gêner le recueil de données. Néanmoins en recoupant les différents dossiers (réanimation médicale, réanimation chirurgicale, chirurgie cardiaque, cardiologie, maladies infectieuses), celles-ci étaient minimales. L'informatisation du CHU d'Angers a grandement favorisé l'exhaustivité du recueil, tout particulièrement le système Crossway ainsi que les données de microbiologie.

B. Discussion des résultats

1. L'obésité

Un des principaux résultats de cette étude est de retrouver l'obésité comme facteur de risque indépendant de mortalité (OR=3,67, IC 95% : 1,10-12,19, p=0,03). Ce résultat va à l'encontre des études actuelles en unité de soins intensifs : une méta-analyse de 2009 incluant

22 études réalisées en soins intensifs adulte ne retrouvait pas d'augmentation de la mortalité pour les patients obèses [87]. Dans une cohorte incluant plus de 12000 patients de soins intensifs chirurgicaux, il a même été retrouvé que les patients en surpoids (Indice de masse corporelle (IMC) entre 25 et 29.9 kg/m²) et obèses (IMC entre 30-39.9 kg/m²) avaient un risque moindre en matière de mortalité [88]. Cette observation est appelée le paradoxe de l'obésité [89]. Cependant, une étude spécifique de la chirurgie cardiaque s'est récemment distinguée par ses résultats [90] : les auteurs ne retrouvaient pas de protection induite par l'obésité ; de plus, les patients obèses présentaient plus de morbidités postopératoires (durée de ventilation et durée de séjour en unité de soins intensifs plus élevées, entre autres). Dans leur conclusion, ils suggéraient que ce concept de paradoxe de l'obésité était davantage lié à des biais expérimentaux (prise en charge plus agressive, voire plus attentive des patients obèses) qu'à un réel facteur de protection. Notre étude apporte potentiellement un argument supplémentaire à cette théorie. Cette donnée pourra être observée spécifiquement dans de futures études.

2. Prothèses mécaniques et bioprothèses

Notre étude retrouve également que l'endocardite infectieuse sur prothèse mécanique est un facteur de risque indépendant de mortalité (OR=4,99, IC 95% : 1,72-28,57, p=0,0007). Néanmoins notre collectif de patients est trop faible pour permettre d'expliquer la surmortalité observée dans le groupe endocardites infectieuses sur prothèse mécanique vs sur bioprothèse. Par ailleurs à notre connaissance, il n'existe pas d'étude spécifique à ce sujet.

3. l'EuroSCORE

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la prise en charge chirurgicale des endocardites infectieuses connaît un essor important avec des indications désormais bien définies [6]. C'est pourquoi il est capital que les modèles qui pourraient être utilisés pour évaluer le risque chirurgical soient plus performants. Afin d'orienter les cliniciens (chirurgien, anesthésiste et réanimateur), des scores pronostiques de morbi et mortalité ont été proposés : l'EuroSCORE, initialement développé pour la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle, est désormais incontournable dans beaucoup de pays. Une étude rétrospective a par exemple retrouvé une corrélation positive entre l'EuroSCORE I logistique et la durée de séjour en réanimation [91]. Sa version actuelle, l'EuroSCORE II, a été validée pour la chirurgie cardiaque globale [92] ; elle permet d'évaluer à la fois le risque individuel ainsi que la qualité de la filière de soins.

Notre étude tend néanmoins à démontrer que sa performance dans le contexte de l'urgence n'est pas optimale : en effet, l'EuroSCORE y sous-estime la mortalité de 5 à 10 % pour les groupes au-dessus de 10 % de mortalité prédite. Notre travail s'accorde avec les résultats d'une étude de bien plus grande ampleur qui confirme que l'EuroSCORE II est mal calibré dans le contexte de la chirurgie cardiaque urgente [93]. En outre, les auteurs de cette étude pensent qu'une recalibration de l'EuroSCORE serait inappropriée : la chirurgie cardiaque réalisée en urgence dépend en effet de facteurs bien différents que ceux proposés dans ce modèle. La présentation clinique, l'anamnèse, la physiopathologie sont de fait des éléments difficilement accessibles à des scores pronostiques. L'appréciation clinique du médecin a encore un bel avenir.

CONCLUSION

Notre étude a permis d'identifier 4 facteurs de risque indépendants de mortalité intra-hospitalière chez des patients atteints d'endocardite infectieuse chirurgicale : l'obésité, une endocardite infectieuse sur valve mécanique, une taille de végétation supérieure à 15 mm et la présence d'un choc septique avant chirurgie. Nous retrouvons également une calibration imparfaite de l'EuroSCORE II pour cette chirurgie réalisée en urgence.

Références bibliographiques

- 1 Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis. Lecture I. *Lancet*. 1885; 1(3210):415–418.
- 2 Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis. Lecture II. *Lancet*. 1885; 1(3211):459–464.
- 3 Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis. Lecture III. *Lancet*. 1885; 1(3212):505–508.
- 4 Que YA, Haeffliger JA, Piroth L, Francois P, Widmer E, Entenza JM, Sinha B, Herrmann M, Francioli P, Vaudaux P, Moreillon P. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med*. 2005;201:1627–1635.
- 5 Fowler VG Jr, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR, Wray D, Bayer AS. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis*. 2000;182:1251–1254.
- 6 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). *Eur Heart J*. 2009;30:2369–413.
- 7 Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2004;24:118–136.
- 8 Frazin L. Esophageal echocardiography. *Circulation*. 1976 Jul;54(1):102–8.
- 9 Thuny F et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005;112:69–75.

- 10 Habib G, Thuny F, Avierinos J-F. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50:274–281.
- 11 Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voigt JU, Sicari R, Cosyns B, Fox K, Aakhus S. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:202–219.
- 12 Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994;96:200–209.
- 13 Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633–638.
- 14 Thuny F., Grisoli D., Collart F., Habib G., and Raoult D.. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives *Lancet*. 2012. Vol. 379, no. 9819, pp. 965–975.
- 15 Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart*. 2003;89:258–262.
- 16 Hogevik H, Olaison L, Andersson R, et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5 year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:324–39.
- 17 Raoult D, Casalta JP, Richet H, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5238–42.
- 18 Marin M, Munoz P, Sanchez M et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction (PCR) and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86: 195–202.
- 19 Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J*. 2014 35:624–632.

20 Eckert et al. Coronary CT Angiography in Managing Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015 Feb 9;16(2):3740-3756.

21 Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:436-44.

22 Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissey JP, Leport C, IMAGE (Resonance Magnetic Imaging at the Acute Phase of Endocarditis) Study Group. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2010;152:497–504, W175.

23 Belzunegui J. Infectious spondylodiskitis. *Reumatol Clin*. 2008;4(Suppl 2):13–17.

24 Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2374–2382.

25 Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi J-L, Latremouille C, Maunoury C, Lepillier A, Le Heuzey JY, Faraggi M. Whole body [(18) F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:836–844.

26 Ernest Augustin Duchesne. Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes : antagonisme entre les moisissures et les microbes. 1897.

27 Flemming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to Their Use in the Isolation of B. influenzae. *British Journal of Experimental Pathology*. 1929; 10:226-236.

- 28 Gray I.R, Tai A. R., Wallace J.G, Calder J.H. Treatment of Bacterial Endocarditis with Oral Penicillins. *Postgrad Med J.* 1964 Dec; 40 (Suppl): 105–108.
- 29 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 (ICEPCS). *Am Heart J.* 2007;154:1086-94.
- 30 Fowler VG, Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *NEJM.* 2006; 355: 653–665.
- 31 Stason WB, DeSanctis RW, Weinberg AN, Austen WG. *Circulation.* 1968 ep;38(3):514-23.
- 32 English TA, Ross JK. *Br Med J.* 1972 Dec 9;4(5840):598-602.
- 33 Joffe MM, Rosenbaum PR. Invited commentary: propensity scores. *Am J Epidemiol.* 1999 Aug 15;150(4):327-33.
- 34 D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.* 1998; 17:2265-2281.
- 35 Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6–month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA.* 2003;290(24):3207–14.
- 36 Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al: Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):364–72.
- 37 Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr, et al: Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation.* 2010;121(8):1005–13.

38 Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al: Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *NEJM*. 2012;366:2466–73.

39 Acar C. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:947; author reply 948.

40 De Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, Noirhomme P, El Khoury G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:592–599.

41 S. Newton, S. Hunter, What type of valve replacement should be used in patients with endocarditis? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 11 (2010) 784–788.

42 R.O. Bonow, B.A. Carabello, K. Chatterjee, et al., 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease): endorsed by the society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons, *Circulation*. 2008. 118:e523–e661.

43 Delahaye et al; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. One-year outcome following biological or mechanical valve replacement for infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2015 Jan 15;178:117-23.

44 Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13.

45 Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):881-2.

46 Chhor V, Merceron S, Ricome S, Baron G, Daoud O, Dilly MP, Aubier B, Provenchere S, Philip I. Poor performances of EuroSCORE and CARE score for prediction of perioperative

mortality in octogenarians undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(8):702-7.

47 Karabulut H, Toraman F, Alhan C, Camur G, Evrenkaya S, Da_delen S, Tarcan S. EuroSCORE overestimates the cardiac operative risk. *Cardiovasc Surg.* 2003;11(4):295-8.

48 Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:734-44.

49 Mestres CA, Castro MA, Bernabeu E, Josa M, Cartan   R, Pomar JL, et al. Preoperative risk stratification in infective endocarditis. Does the EuroSCORE model work? Preliminary results. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2007;32:281-285.

50 Rasmussen RV, Bruun LE, Lund J, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. The impact of cardiac surgery in native valve infective endocarditis: can euroSCORE guide patient selection? *Int J Cardiol.* 2011;149:304-309.

51 Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart.* 2010;96:892-7.

52 Alexiou C, Langley SM, Stafford H, et al. Surgery for active culturepositive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1448-54.

53 Hubert S, Thuny F, Resseguier N, et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1384-92.

54 Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50:274–281.

55 Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, Pahissa A, Soler-Soler J. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis.* 1997;24:381–386.

- 56 Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart*. 2003;89:269–272.
- 57 Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med*. 2006;119:147–154.
- 58 Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J*. 2005;150:1086–1091.
- 59 Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart*. 1999;82:714–720.
- 60 Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;101:1174–1178.
- 61 Chirouze C et al. ICE Prospective Investigators. Impact of Early Valve Surgery on Outcome of *Staphylococcus aureus* Prosthetic Valve Infective Endocarditis: Analysis in the International Collaboration of Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 1;60(5):741-9.
- 62 Cooper HA, Thompson EC, Laureno 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;120:585-91.
- 63 Thuny F, Avierinos JF, 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: 1155-61.

- 64 Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult D, Habib G. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):1046-57.
- 65 Thuny F, Giorgi R, Habachi R, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J*. 2012;164:94-101.
- 66 Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattévin P, Obadia JF et al. (2012) Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 59: 1968-1976.
- 67 Selton-Suty C, et al. AEPEI Study Group Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: A 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1230–1239.
- 68 Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991: a 1-year survey. *Eur Heart J*. 1995; 16: 394–401.
- 69 Hoen B, Alla F, Béguinot I, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a one-year survey in France in 1999. *JAMA*. 2002;288:75–81.
- 70 Murdoch D. R., Corey R. G., Hoen B., et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(5):463–473. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603.
- 71 Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports DGS/DHOS, CTINILS. Définitions des infections associées aux soins. Mai 2007.
- 72 C.H. Cabell et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002. 162:90-94.
- 73 Fowler VG Jr., Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005;293:3012–21.

- 74 Benito N, Miro JM, de Lazzari E, et al. Health care-associated native valve endocarditis: Importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med.* 2009;150:586–94.
- 75 Friedman N, Kaye K, Stout J, et al. Health care-associated blood stream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137:791–7.
- 76 Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart.* 2005;91:715—8.
- 77 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—54.
- 78 National Institute for Health and Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis (CG64). Available at: <http://www.nice.org.uk/CG064>. [accessed date: 1 February 2013].
- 79 Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, 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.
- 80 Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association’s endocarditis prevention guidelines. *Circulation.* 2012;126:60—4.
- 81 Pasquali SK, He X, Mohamad Z, et al. Trends in endocarditis hospitalizations at US children’s hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J.* 2012;163:894.

82 International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmaco epidemiol Drug Saf.* 2003;12:195-202.

83 Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:1172-1173.

84 Bombassaro AM, Wetmore SJ, John MA. Clostridium difficile colitis following antibiotic prophylaxis for dental procedures. *J Can Dent Assoc.* 2001;67:20-2.

85 Baddour LM et al Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005 Jun 14;111(23):e394-434.

86 Prendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis Who and When? *Circulation.* 2010;121:1141-1152.

87 Hogue Jr CW, Stearns JD, Colantuoni E, Robinson KA, Stierer T, Mitter N, et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;35:1152–70.

88 Hutagalung R, Marques J, Kobylka K, Zeidan M, Kabisch B, Brunkhorst F, et al. The obesity paradox in surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:1793–9.

89 Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;156:13–22.

90 Lopez-Delgado JC, Esteve F, Manez R, Torrado H, Carrio ML, Rodríguez-Castro D, Farrero E, Javierre C, Skaltsa K, Ventura JL. The influence of body mass index on outcomes in patients undergoing cardiac surgery: does the obesity paradox really exist? *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3).

91 Messaoudi N et al. Is EuroSCORE useful in the prediction of extended intensive care unit stay after cardiac surgery? *Eur J cardiothorac Surg*. 2009 Jul; 36(1):35-9.

92 Grant SW, Hickey GL, Dimarakis I, Trivedi U, Bryan A, Treasure T, Cooper G, Pagano D, Buchan I, Bridgewater B. How does EuroSCORE II perform in UK cardiac surgery: an analysis of 23 740 patients from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National Database. *Heart*. 2012;98:1568–1572.

93 Grant SW, Hickey GL, Dimarakis I, et al. Performance of the EuroSCORE models in emergency cardiac surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 178–185.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	8
PREMIERE PARTIE : MISE EN PERSPECTIVE	10
I. Physiopathologie	10
II. Diagnostic	11
A. Diagnostic clinique.....	11
B. Diagnostic échocardiographique	11
1. Indications	11
2. Intérêt dans la décision chirurgicale	12
C. Diagnostic microbiologique	13
D. Investigations complémentaires possibles	13
1. Investigations microbiologiques.....	14
2. Investigations iconographiques	15
III. Evolution des thérapeutiques	16
A. L'ère des antibiotiques.....	16
B. L'ère de la chirurgie.....	18
1. Historique	18
2. Indications actuelles	18
3. Principes de la chirurgie	20
4. Scores pronostiques en chirurgie cardiaque	21
5. Cas particuliers	22
6. Suivi chirurgical des patients après la phase aiguë.....	23
IV. Epidémiologie	23
A. Situation actuelle en France	23
1. Population, mode d'acquisition et facteurs de risque.....	23
2. Présentation clinique.....	24

3. Diagnostic	24
4. Traitement chirurgical	24
5. Mortalité et facteurs de risque	24
B. Evolution de l'épidémiologie en France depuis 1991.....	25
C. Comparaison internationale.....	25
D. Nouveau paradigme.....	26
V. Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse	27
DEUXIEME PARTIE : ETUDE RENNES ANGERS.....	29
I. Justification du projet de thèse	29
II. Objectifs de la thèse	29
III. L'article	30
IV. Commentaires sur l'étude	48
A. Biais de recrutement et de mesure.....	48
B. Discussion des résultats.....	48
1. L'obésité.....	48
2. Prothèses mécaniques et bioprothèses	49
3. l'EuroSCORE.....	49
CONCLUSION.....	51
Références bibliographiques	52
Table des matières	63

PERMIS D'IMPRIMER

THÈSE DE Monsieur ROUXEL ADRIEN

Vu, le Directeur de thèse


P. LEROLLE Nicolas
N° RPPS 10001557718
Professeur
Département Primaires Médical et Médecine Hyperbare
CHU - 49035 ANGERS Cedex 9

Vu, le Président du jury de thèse



**Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS**


Professeur I. RICHARD



Vu et permis d'imprimer

