

**Impact du parcours de soins sur le pronostic et la prise en charge des
endocardites infectieuses.**

INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie rare dont l'incidence varie entre 30 et 100 épisodes par million de personnes par année. ^{(1) (2) (3)} Le pronostic de cette pathologie reste sombre avec une mortalité hospitalière comprise entre 9,6 et 26% et une mortalité à un an entre 21 et 37%,⁽³⁾⁻⁽⁷⁾ malgré les progrès dans sa prise en charge et un recours à la chirurgie dans plus de 50% des cas. ⁽⁸⁾

Par ailleurs, l'EI est une maladie qui reste difficile à diagnostiquer. L'échocardiographie et notamment l'échocardiographie trans-oesophagienne (ETO) a un rôle clé dans la démarche diagnostique de cette pathologie ⁽⁹⁾ et son utilisation a été largement mise en avant dans les recommandations européennes de 2009, ⁽¹⁰⁾ révisées en 2015. ⁽¹¹⁾ Certaines études ont cependant mis en évidence un taux relativement faible de réalisation d'ETO chez les patients avec diagnostic d'EI suspecté ou confirmé. ⁽³⁾⁽⁵⁾

Afin d'essayer de limiter la gravité de cette pathologie, une prise en charge standardisée dans un centre expert (centre hospitalo-universitaire et/ou doté d'un service de chirurgie cardiaque), par une équipe multidisciplinaire est proposée dans les recommandations européennes. Ce type de prise en charge semble, selon certaines études, être un facteur important dans l'amélioration du pronostic des patients.⁽¹²⁾ Il s'agit cependant de données pouvant être biaisées par des publications issues uniquement de centres de référence.

Peu d'études ont comparé le pronostic et la prise en charge des patients atteints d'EI en fonction de leur parcours de soins. On peut en effet distinguer trois situations : les patients pour lesquels le diagnostic et la prise en charge sont effectués entièrement dans un centre référent hospitalo-universitaire et/ou disposant d'un service de chirurgie cardiaque ; les patients secondairement adressés à un centre référent hospitalo-universitaire ou chirurgical par un autre centre de soin ; et les patients dont la totalité de la prise en charge est effectuée au sein d'un centre de soins non référent. Par ailleurs, l'application des recommandations européennes reste difficile à évaluer dans la pratique clinique quotidienne en dehors des grands centres référents.

Enfin, les données épidémiologiques publiées ne représentent qu'une partie des EI, ne prenant pas en compte les patients hospitalisés dans des centres non référents et introduisant un biais dans la connaissance de cette pathologie.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le pronostic des patients traités pour une EI en fonction de leur parcours de soins. Les objectifs secondaires étaient

d'évaluer l'application des recommandations européennes concernant la réalisation d'une ETO, la prescription du traitement antibiotique et la réalisation d'une chirurgie valvulaire ; et de comparer le profil épidémiologique des EI en fonction du type de centres dans lesquels les patients sont hospitalisés.

MATERIEL ET METHODES

Patients

Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique incluant de façon consécutive l'ensemble des patients hospitalisés pour suspicion d'EI dans l'un des centres participants (22 centres). Ces centres regroupaient des hôpitaux universitaires du sud-est de la France ainsi que les hôpitaux publics généraux et des cliniques privées situés aux alentours. La liste des centres participants est fournie en **Annexe 1**. Afin d'assurer l'exhaustivité du recrutement, un recensement par l'intermédiaire des laboratoires d'échocardiographie a été réalisé.

Entre janvier 2014 et juin 2017, l'ensemble des patients présentant un épisode d'EI certaine ou possible selon les critères de Duke modifiés ⁽¹³⁾ (**Annexe 2**) sur valves natives, prothétiques ou sondes de stimulateur ou défibrillateurs cardiaques, étaient inclus.

Les patients d'un âge inférieur à 18 ans ou ceux déjà inclus présentant un nouvel épisode d'EI n'étaient pas inclus dans l'étude.

Un consentement écrit a été obtenu pour l'ensemble des patients.

Données de l'étude

Les données suivantes étaient recueillies de manière prospective :

- **Données cliniques** : l'âge, le poids, la taille, le sexe, les antécédents cardiaques et non cardiaques, l'index de comorbidité de Charlson ⁽¹⁴⁾, la date des premiers signes, la présence d'un souffle cardiaque, de complications neurologiques, d'insuffisance cardiaque, de choc cardiogénique, de choc septique, de bloc auriculo-ventriculaire

- **Données biologiques et microbiologiques** : le taux d'hémoglobine, de leucocytes, de plaquettes, la concentration sérique de protéine C réactive (CRP), de créatinine, de facteur rhumatoïde. Des hémocultures et sérologies étaient systématiquement réalisées à l'inclusion des patients à la recherche du microorganisme en cause. Le nombre d'hémocultures positives, le type de germe identifié et l'antibiogramme étaient recueillis.

- **Données échocardiographiques** : présence d'une végétation et sa taille maximale, présence de complications péri-annulaires (définies par la présence d'un abcès annulaire et/ou faux-anévrysme et/ou fistule), présence d'une fuite valvulaire quantifiée selon les recommandations actuelles. ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

- **Survenue de complications** : insuffisance cardiaque, embolies périphériques, complications neurologiques, anévrysmes mycotiques, insuffisance rénale aigue, infection persistante (fièvre et/ou hémocultures positives persistantes après sept jours d'antibiothérapie adaptée non liée à une cause extracardiaque)
- **Données concernant le traitement** : type, dose et durée de l'antibiothérapie, réalisation ou non d'une chirurgie valvulaire avec précision du motif et de la date opératoire.
- Le **risque pré-opératoire** évalué par l'EuroScore 2.⁽¹⁷⁾

Classification des patients en fonction du parcours de soins

Les patients étaient classés en trois groupes en fonction de leur parcours de soins :

- **Groupe 1** : incluant les patients dont le diagnostic et la prise en charge étaient effectués entièrement dans un centre référent hospitalo-universitaire et/ou disposant d'un service de chirurgie cardiaque
- **Groupe 2** : incluant les patients dont le diagnostic et le début de la prise en charge étaient effectués dans un centre non référent, puis secondairement adressés à un centre référent hospitalo-universitaire ou chirurgical
- **Groupe 3** : incluant les patients dont la totalité de la prise en charge était effectuée au sein d'un centre de soins non référent et non chirurgical.

Les centres référents étaient au nombre de 4 :

- CHU Timone, Marseille
- Fondation Saint Joseph, Marseille
- Clinique des Franciscaines, Nîmes
- CHU Montpellier

Suivi des patients

Chaque patient inclus était systématiquement convoqué pour une consultation 1 an après son hospitalisation. Si toutefois le patient ne se présentait pas aux différentes consultations les données étaient recueillies par téléphone auprès du médecin traitant du patient, de son cardiologue ou sinon auprès du patient lui-même ou de sa famille. Le patient était considéré comme perdu de vue en cas de suivi inférieur à un an.

La récurrence correspondait à un nouvel épisode d'EI provoqué par le même germe que l'épisode précédent dans un délai supérieur à 6 mois ou un germe différent quel que soit le délai.

La mortalité hospitalière correspondait dans notre étude aux décès survenus durant la l'hospitalisation initiale au cours de laquelle était prise en charge l'endocardite infectieuse.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue d'un décès toute cause confondue dans l'année suivant l'inclusion du patient dans l'étude.

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- L'application des recommandations européennes en fonction du parcours de soins concernant :
 - o La réalisation d'une ETO.
 - o Le choix du type et de la durée de l'antibiothérapie pour les germes les plus fréquents. Le traitement était considéré comme adapté lorsqu'il s'agissait, pour un germe donné, d'un traitement figurant dans les recommandations européennes et lorsque la durée de traitement était celle recommandée.
 - o La réalisation d'une chirurgie valvulaire et/ou extraction totale d'un stimulateur ou défibrillateur implantés.

Les recommandations actuelles concernant la réalisation d'une ETO, d'une chirurgie cardiaque et l'antibiothérapie sont rappelées en **Annexe 3**.

- La comparaison des données démographiques et microbiologiques dans les trois groupes

Analyse statistique

Les variables continues ont été décrites par leur moyenne, écart-type, valeur minimum et maximum, 1er et 3ème quartile. Les variables catégorielles ont été décrites par leur effectif et pourcentage.

Les variables continues ont été comparées par le test non paramétrique U de Mann-Whitney ou le test t de Student, selon les conditions d'application. Les variables catégorielles ont été comparées par le test du chi-deux ou par le test de Fisher, selon les conditions d'application.

Les distributions de survie sans évènements ont été estimées avec la méthode de Kaplan-Meier. Le test du log-rank a été utilisé pour comparer les distributions de survie pour les variables catégorielles. L'effet des variables continues, sur le risque de survenue d'un évènement, a été estimé et testé à l'aide d'un modèle de Cox. La variable chirurgie, qui est une variable dépendante du temps, a été estimée à l'aide d'une approche poissonnienne.

Les analyses multivariées ont été testées à l'aide d'un modèle de Cox. Les variables ont été préalablement sélectionnées sur plusieurs critères : résultat significatif avec $p < 0,2$ en analyse uni-variée, nombre de valeurs manquantes $< 10\%$ et effectifs dans les deux classes d'une variable bivariée $> 10\%$, ainsi que selon leur pertinence clinique. Les modèles finaux ont été sélectionnés par méthode AIC.

Les tests de la comparaison du groupe 1 au groupe 2, du groupe 1 au groupe 3, du groupe 1+2 au groupe 3 ont été réalisés en situation bilatérale et ont été considérés comme statistiquement significatifs pour $p < 0,017$. Pour tous les autres tests, ils ont été réalisés en situation bilatérale et ont été considérés comme statistiquement significatifs pour $p \leq 0,05$. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 3.6.2) et RStudio (v 1.2.5).

RESULTATS

Population

Entre janvier 2014 et juin 2017, 342 patients avec un diagnostic d'EI ont été inclus de manière consécutive. Parmi ces patients, 119 ont été pris en charge exclusivement dans un centre de référence et/ou disposant d'un service de chirurgie cardiaque (groupe 1), 111 ont bénéficié d'un diagnostic d'EI et d'un début de prise en charge en centre non référent puis ont été secondairement transférés vers un centre de référence (groupe 2) et 112 ont été entièrement pris en charge dans un centre non référent (groupe 3).

Les données démographiques, cliniques, biologiques et microbiologiques de ces patients sont représentées dans le **Tableau 1**.

Population générale

L'âge moyen des patients pris en charge pour une EI était de 68 +/- 15 ans. La majorité des patients étaient de sexe masculin (236 patients soit 69% des cas).

Il s'agissait dans la plus grande partie des cas d'infections communautaires (83% des cas) et *S. aureus* était le germe en cause le plus fréquent (88 patients soit 26% des cas). Les Streptocoques oraux et *Enterococcus faecalis* étaient représentés de manière égale (53 patients soit 15% des cas). 58 patients (17%) présentaient un diagnostic d'EI à hémocultures négatives.

Les EI du cœur gauche représentaient 85% des cas (292 patients) et les localisations aortique et mitrale étaient quasiment aussi fréquentes : 148 patients (43% des cas) contre 144 patients (42% des cas) respectivement. Une complication péri-annulaire était présente dans 16% des cas (55 patients).

Concernant les principales complications, un évènement embolique était retrouvé dans 38% des cas (131 patients), 95 patients (28% des cas) ont présenté un épisode d'insuffisance cardiaque, 45 patients (13%) présentaient une spondylodiscite associée et 14 patients (4%) un anévrysme mycotique.

Dans plus de la moitié des cas (200 patients soit 58% des cas), il existait une indication de chirurgie valvulaire ou d'extraction de matériel intracardiaque. Seuls 118 patients (35%) ont bénéficié d'une telle intervention.

Tableau 1 – Données cliniques, démographiques, biologiques et microbiologiques des patients en fonction de leur parcours de soins

	Total (n=342)	Groupe 1 (n=119)	Groupe 2 (n=111)	Groupe 3 (n=112)	p	p 1 vs 2	p 1 vs 3	p 1+2 vs 3
Sexe masculin	236 (69)	82 (69)	83 (75)	71 (63)	0,19	0,32	0,38	0,12
Age (années)	68 +/- 15	67 +/- 14	66 +/-15	73 +/- 14	<0,001	0,66	<0,001	<0,001
Antécédents médicaux								
Antécédent d'EI	42 (12)	17 (14)	16 (14)	9 (8)	0,25	0,98	0,13	0,10
Toxicomanie IV	16 (5)	5 (4)	9 (8)	2 (2)	0,08	0,22	0,45	0,08
Cancer	59 (17)	12 (10)	21 (19)	26 (23)	0,03	0,06	0,007	0,04
Insuffisance rénale	50 (15)	18 (15)	16 (14)	16 (14)	0,98	0,88	0,86	0,90
Diabète	85 (25)	28 (24)	31 (28)	26 (23)	0,66	0,45	0,96	0,62
Hypertension	147 (43)	47 (40)	53 (48)	47 (40)	0,38	0,21	0,92	0,56
ATCD chirurgie valvulaire	114 (33)	53 (45)	41 (37)	20 (18)	<0,001	0,24	<0,001	<0,001
Index de Charlson	3,9 +/- 2	3,4 +/- 2	3,4 +/- 2	4,9 +/- 2	<0,001	0,92	<0,001	<0,001
Euroscore II (%)	9,3 +/- 11	7,2 +/- 6	7,4 +/- 8	13,6 +/- 15	0,004	0,41	0,009	0,001
Traitement avant épisode								
Anticoagulant oral	126 (54)	52 (67)	38 (53)	36 (43)	0,01	0,08	0,003	0,02
AVK	93 (40)	40 (53)	30 (42)	23 (28)	0,006	0,18	0,002	<0,01
Aspirine	77 (34)	23 (31)	21 (30)	33 (41)	0,27	0,89	0,19	0,11
Statine	87 (38)	25 (33)	33 (46)	29 (36)	0,23	0,11	0,70	0,61
Source d'infection								
Communautaire	284 (83)	97 (82)	97 (87)	90 (80)				
Liée aux soins - nosocomial	54 (16)	22 (18)	12 (11)	20 (18)	0,21	0,08	0,51	0,54
Liée aux soins – non nosocomial	4 (1)	0	2 (2)	2 (2)				
Biologie								
Hémoglobine (g/L)	109 +/- 22	111 +/- 20	108 +/- 20	109 +/- 18	0,39	0,24	0,40	0,77
Leucocytes (G/L)	11 +/- 5	10 +/- 4	11 +/- 4	11 +/- 6	0,28	0,12	0,24	0,54
Plaquettes (G/L)	240 +/- 132	243 +/- 123	226 +/- 124	254 +/- 148	0,22	0,18	0,61	0,23
Protéine C réactive (mg/L)	106 +/- 99	91 +/- 95	103 +/- 84	127 +/- 117	0,02	0,09	0,006	0,02
Créatinine (µmol/L)	127 +/- 102	131 +/- 91	128 +/- 113	123 +/- 104	0,22	0,26	0,09	0,19
FR positif, n (%)	84 (25)	39 (33)	33 (30)	12 (11)	<0,001	0,62	<0,001	<0,001
Microbiologie								
<i>Staphylococcus Aureus</i>	88 (26)	24 (20)	34 (31)	30 (27)	0,18	0,07	0,24	0,76
Staph. coag. negative	24 (7)	13 (11)	4 (4)	7 (6)	0,89	0,03	0,21	0,70
Streptocoques oraux	53 (15)	14 (12)	21 (19)	18 (16)	0,32	0,13	0,34	0,84
<i>Enterococcus faecalis</i>	53 (15)	17 (14)	19 (17)	17 (15)	0,83	0,56	0,85	0,91
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	29 (8)	7 (6)	9 (8)	13 (12)	0,29	0,51	0,12	0,15
Bacille gram négatif	22 (6)	8 (7)	4 (4)	10 (9)	0,27	0,29	0,53	0,19
Autres	24 (7)	10 (8)	9 (8)	5 (4)	0,43	0,94	0,23	0,20

Hémocultures négatives	58 (17)	28 (24)	16 (14)	14 (13)	0,06	0,08	0,03	0,13
Données cliniques								
Insuffisance cardiaque	95 (28)	33 (28)	40 (36)	22 (20)	0,02	0,18	0,15	0,02
Choc cardiogénique	13 (4)	12 (10)	1 (1)	0	<0,001	0,003	0,001	0,01
Choc septique	32 (9)	12 (10)	6 (5)	14 (13)	0,18	0,19	0,56	0,16
Embolie systémique	131 (38)	44 (37)	50 (45)	37 (33)	0,17	0,21	0,53	0,16
Embolie silencieuse	67 (20)	31 (26)	25 (23)	11 (10)	0,01	0,53	0,001	0,001
Hémorragie intracrânienne	24 (7)	8 (7)	8 (7)	8 (7)	0,99	0,89	0,90	0,95
Anévrisme mycotique	14 (4)	5 (4)	3 (3)	6 (5)	0,62	0,72	0,68	0,40
Spondylodiscite	45 (13)	9 (8)	15 (14)	21 (19)	0,04	0,14	0,01	0,03
Données échocardiographiques								
Localisation de l'EI								
Aortique	148 (43)	54 (45)	56 (50)	38 (34)	0,04	0,44	0,08	0,02
Mitrale	144 (42)	51 (43)	49 (44)	44 (39)	0,75	0,84	0,58	0,46
Tricuspide	23 (7)	11 (9)	8 (7)	4 (4)	0,22	0,58	0,08	0,10
Pulmonaire	0	0	0	0				
Pacemaker / DAI	24 (7)	9 (8)	11 (10)	4 (4)	0,17	0,53	0,19	0,08
Végétation	241 (70)	83 (70)	88 (79)	70 (63)	0,02	0,10	0,24	0,02
Longueur végétation (moy, mm)	13 +/- 8	13 +/- 9	16 +/- 8	10 +/- 7	<0,001	0,002	0,03	<0,001
Lésion péri-annulaire	55 (16)	18 (15)	31 (28)	6 (5)	<0,001	0,02	0,02	<0,001
Fuite valvulaire sévère	129 (38)	59 (50)	50 (45)	20 (18)	<0,001	0,50	<0,001	<0,001
FEVG (%)	56 +/- 12	56 +/- 12	56 +/- 12	56 +/- 11	0,42	0,64	0,34	0,21
Chirurgie et devenir des patients								
Indication de chirurgie	200 (58)	81 (68)	91 (82)	28 (25)	<0,001	0,02	<0,001	<0,001
Intervention réalisée	118 (35)	52 (44)	60 (55)	6 (5)	<0,001	0,09	<0,001	<0,001
Mortalité hospitalière	44 (13)	13 (11)	9 (8)	22 (20)	0,03	0,48	0,07	0,01
Mortalité à un an	88 (26)	24 (20)	23 (21)	41 (37)	0,003	0,83	0,003	0,004
Récidive à un an	13 (4)	8 (7)	2 (2)	3 (3)	0,16	0,10	0,15	0,16

IV : intraveineux ; ATCD : antécédent ; AVK : anti-vitamine K ; FR : facteur rhumatoïde ; Staph. coag. négative: Staphylocoque coagulase négative ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

Caractéristiques des patients en fonction du parcours de soins

Les patients du groupe 3 étaient significativement plus âgés (âge moyen de 67+/-15 ans dans le groupe 1, 66+/-15 ans dans le groupe 2 et 73+/-14 ans dans le groupe 3, $p<0,001$) et présentaient davantage de comorbidités avec un index de Charlson moyen dans le groupe 1 de 3,4+/-2, 3,4+/-2 dans le groupe 2 et 4,9+/-2 dans le groupe 3 ($p<0,001$).

Les sources d'infection (communautaire ou liée aux soins) et le profil microbiologique des cas d'EI ne différaient pas entre les trois groupes.

Concernant les données échocardiographiques, les patients des groupes 1 et 2 présentaient des lésions plus sévères avec : une longueur moyenne de végétation plus importante, davantage de complications péri-annulaires (15% (18 patients) dans le groupe 1, 28% (31 patients) dans le groupe 2 et 5% (6 patients) dans le groupe 3, $p<0,001$), significativement plus de fuite valvulaire sévère (50% (59 patients) dans le groupe 1, 45% (50 patients) dans le groupe 2 et 18% (20 patients) dans le groupe 3, $p<0,001$).

Concernant les complications de l'EI, il n'y avait pas de différence entre les groupes en terme de taux d'évènement embolique, cependant on notait davantage d'embolies silencieuses diagnostiquées dans les groupes 1 et 2 (26% (31 patients) dans le groupe 1, 23% (25 patients) dans le groupe 2 et 10% (11 patients) dans le groupe 3, $p=0,01$ et $p(1+2 \text{ vs } 3)=0,001$). Les spondylodiscites associées étaient plus fréquentes dans le groupe 3 par rapport au groupe 1 (9 patients (8%) dans le groupe 1 contre 21 patients (19%) dans le groupe 3, $p=0,01$).

Au sein des groupes 1 et 2, les patients présentaient plus souvent une indication théorique à une chirurgie valvulaire ou une extraction de matériel intracardiaque et une telle intervention était réalisée chez 52 patients (44%) dans le groupe 1, 60 patients (55%) dans le groupe 2 et 6 patients (5%) dans le groupe 3 ($p<0,001$). Il est à noter que le délai entre le diagnostic et la chirurgie ou extraction de matériel intracardiaque ne différait pas de manière significative entre les groupes 1 et 2 (délai moyen de 30+/-32 jours contre 22+/-29 jours respectivement, $p=0,36$).

Cas particulier des patients pris en charge uniquement en centre non référent

Parmi les 112 patients pris en charge en totalité dans un centre non référent, 28 patients (25%) présentaient une indication théorique à une chirurgie valvulaire ou une

extraction de matériel intracardiaque. Ces patients avaient un âge moyen de 76+/-11 ans et présentaient un Euroscore II moyen de 17+/-16%.

Six patients (5%) ont bénéficié au sein du centre non référent d'une procédure d'extraction de matériel intracardiaque.

La mortalité à un an parmi ces 28 patients était de 50% (14 décès).

84 patients (75%) relevaient d'une prise en charge médicale de l'EI. Leur mortalité à un an était de 29% (24 décès).

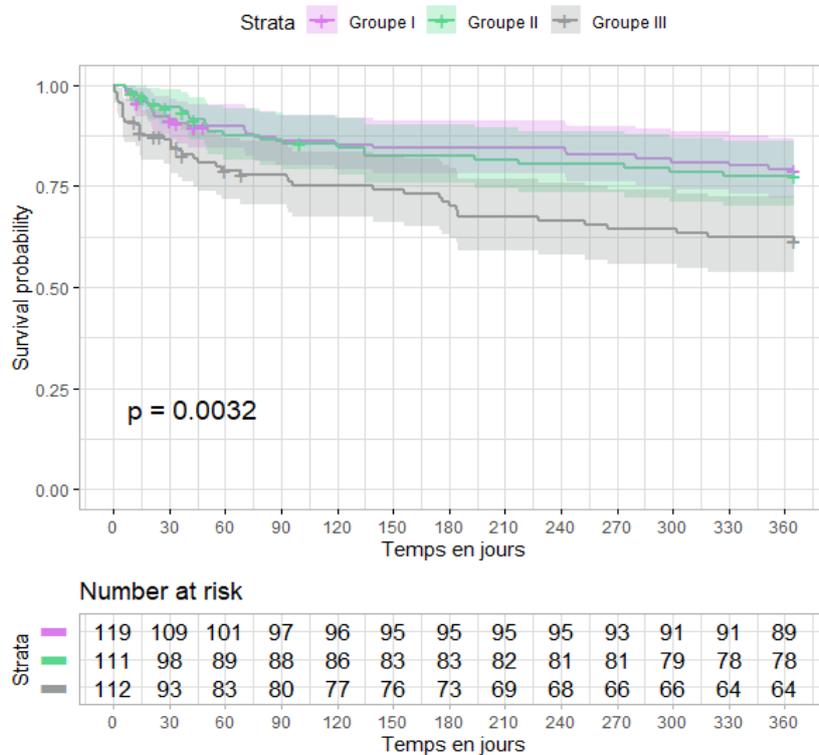
Pronostic en fonction du parcours de soins

Parmi les 342 patients, la mortalité à un an était de 26% (88 décès). La mortalité hospitalière était de 13% (44 décès) et le taux de récurrence à un an était de 4% (13 décès).

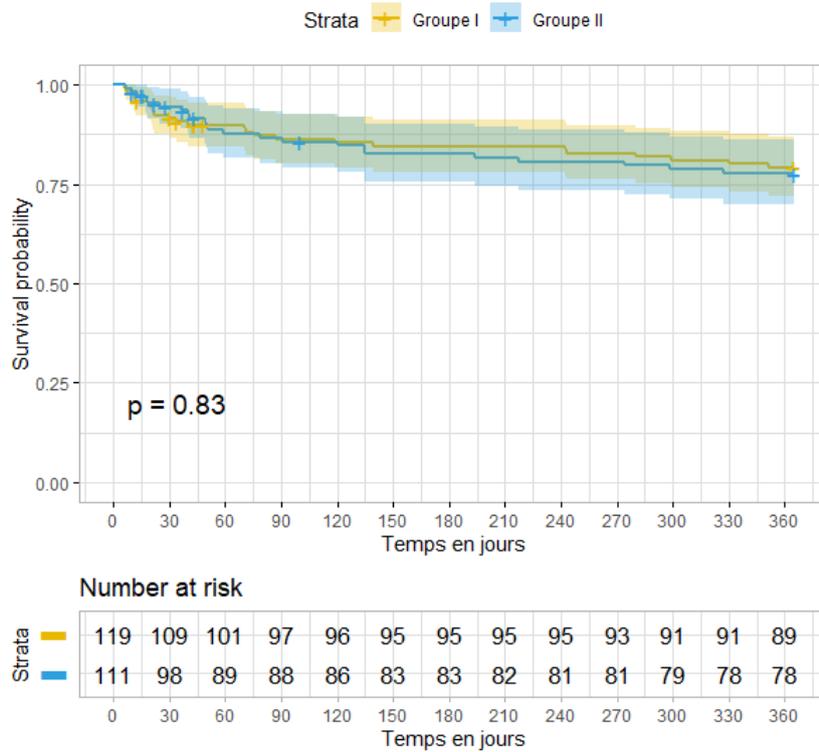
La **Figure 1** montre la probabilité de survie en fonction du parcours de soins suivi.

Figure 1 – Probabilité de survie en fonction du parcours de soins

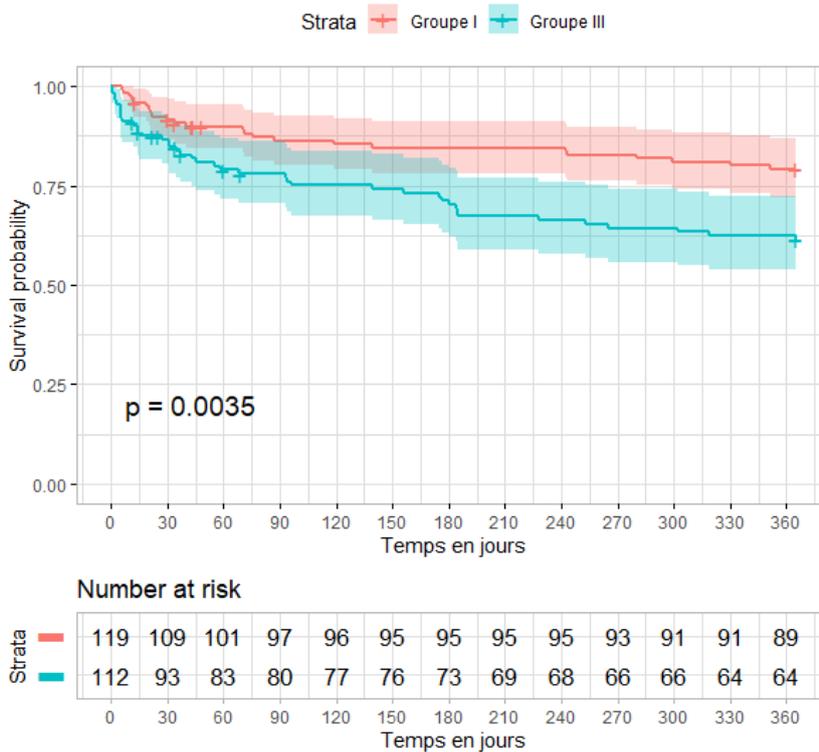
A. Comparaison de la survie entre les trois groupes



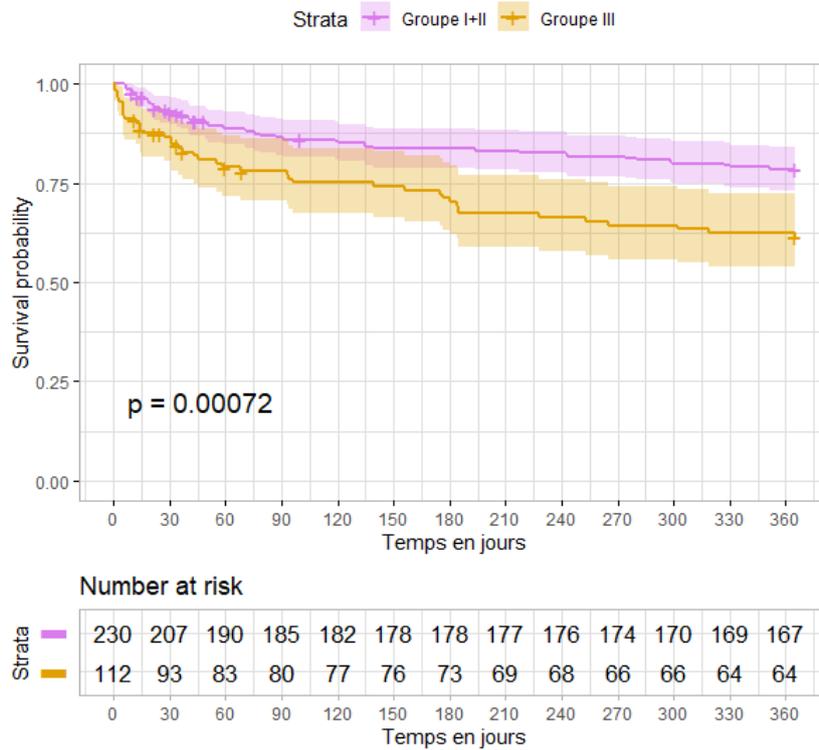
B. Comparaison de la survie entre les groupes 1 et 2



C. Comparaison de la survie entre les groupes 1 et 3



D. Comparaison de la survie entre les groupes 1+2 et 3



La mortalité à un an était de 20% (24 décès) dans le groupe 1, 21% (23 décès) dans le groupe 2 et 37% (41 décès) dans le groupe 3 ($p=0,003$). Elle ne différait pas de manière significative entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,83$), en revanche elle était significativement plus importante dans le groupe 3 comparé aux groupes 1+2 ($p < 0,001$).

La mortalité hospitalière était de 11% (13 décès) dans le groupe 1, 8% (9 décès) dans le groupe 2 et 20% (22 décès) dans le groupe 3 ($p = 0,03$).

Facteurs prédictifs de mortalité en analyse multivariée

Le **Tableau 2** montre les facteurs prédictifs de mortalité parmi les 342 patients en analyse multivariée.

Tableau 2 – Facteurs prédictifs de mortalité parmi les 342 patients atteints d’EI

	Analyse multivariée	<i>p</i>
	HR IC-95%	
Age (par année)	1,03 (1,01-1,05)	0,002
Appartenance groupe 3	2,56 (1,44-4,55)	0,001
Insuffisance cardiaque	2,4 (1,52-3,78)	<0,001
Lésion péri-annulaire	3,25 (1,86-5,68)	<0,001
FEVG	0,97 (0,95-0,99)	0,001

L'appartenance au groupe 3 était associée à un risque de mortalité plus important (HR 2,56; IC 95% 1,44-4,55, $p=0,001$).

Application des recommandations européennes en fonction du parcours de soins

Le **Tableau 3** montre l'application des recommandations européennes dans les trois groupes concernant la réalisation d'une ETO, la chirurgie valvulaire ou extraction de matériel intracardiaque et le traitement antibiotique. Dans l'ensemble de la population, les recommandations de l'ESC étaient toutes trois suivies à la fois dans 52% des cas (178 patients). Une ETO était réalisée dans 92% des cas. Dans le groupe 3, une ETO était significativement moins pratiquée par rapport aux deux autres groupes ($p<0,001$). Les recommandations concernant la réalisation d'une chirurgie valvulaire ou d'une extraction de matériel intracardiaque étaient suivies dans 78% des cas (267 patients), sans différence significative entre les groupes.

Le traitement antibiotique était considéré comme adapté aux recommandations dans 72% des cas (246 patients). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 ($p=0,66$). En revanche, le traitement était significativement moins en accord avec les recommandations dans le groupe 3 comparé aux groupes 1+2 ($p<0,001$).

Tableau 3 – Application des recommandations de l’ESC en fonction du parcours de soins

	Total	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	p	p 1 vs 2	p 1 vs 3	p 1+2 vs 3
Recommandations ESC	178 (52)	67 (61)	65 (60)	46 (46)	0,04	0,91	0,03	0,04
ETO	313 (92)	115 (97)	107 (96)	91 (81)	<0,001	1	<0,001	<0,001
Chirurgie / extraction	267 (78)	92 (77)	81 (73)	94 (84)	0,14	0,45	0,20	0,14
Traitement antibiotique	246 (72)	92 (84)	90 (87)	64 (65)	<0,001	0,66	0,001	<0,001

DISCUSSION

Cette étude prospective réalisée dans 22 centres hospitaliers du Sud-Est de la France incluant 342 cas d'EI répartis en trois groupes en fonction de leur parcours de soins montre que :

- Le pronostic des patients est influencé par leur parcours de soins
- Les recommandations européennes sur la prise en charge de ces patients ne sont pas suivies de manière équivalente selon leur parcours de soins
- Il existe des différences en terme épidémiologique entre les patients pris en charge en centre de référence et ceux pris en charge en centre non référent.

Population générale

En prenant en compte les patients pris en charge en centre non référent, notre étude a l'avantage d'apporter des informations épidémiologiques globales concernant les cas d'EI au sein de la région sud-est, reflétant la prise en charge de cette pathologie dans la « vraie vie » et non seulement en centre de référence. Il est en effet à noter que près d'un tiers des patients traités pour une EI au cours de la période d'inclusion étaient pris en charge en centre non référent.

Conformément aux données connues ^{(1) (5)}, on notait une prédominance de cas d'EI chez les hommes (69%). L'âge moyen de survenue d'une EI était de 68 ans dans notre étude. Cet âge semblait plus avancé en comparaison à d'autres études françaises (âge moyen de 59+/-17 ans en 1999 ⁽²⁾, 62+/-16 ans en 2008 ⁽¹⁸⁾) ou internationales (57+/-16 ans en 2001 ⁽³⁾, 59+/-18 ans dans le registre Euro-Endo ⁽⁵⁾). Sur le plan microbiologique, *S. aureus* était le germe prédominant (26% des EI), ce qui était en accord avec les données de la littérature ^{(18) (19)}. On notait une majorité d'EI du cœur gauche (85%). Un évènement embolique était observé dans 38% des cas. Ce taux était comparable à d'autres études qui décrivent la survenue d'un évènement embolique dans 20 à 50% des cas ^{(18) (20) (21)}.

Mortalité des patients en fonction du parcours de soins

Le taux de mortalité hospitalière au sein de notre cohorte était de 13%, la mortalité à un an était de 26%.

Peu d'études se sont intéressées à la comparaison du pronostic des patients atteints d'EI en fonction de leur parcours de soins. Une étude par Fernandez-Hidalgo et al. ⁽²²⁾

a comparé la mortalité hospitalière d'un groupe de 223 patients pris en charge au sein d'un centre de référence disposant d'un service de chirurgie cardiaque avec un groupe de 144 patients pris en charge dans un centre non-référent et secondairement adressés dans le centre de référence. Cette étude ne mettait pas en évidence de différence significative en terme de mortalité hospitalière entre les deux groupes. De même, une étude multicentrique internationale réalisée au sein de centres de référence dans la prise en charge de l'EI ⁽²³⁾ n'a pas montré de différence de mortalité hospitalière entre un groupe de 1164 patients transférés de centres non-référents et 1596 patients pris en charge directement au sein des centres de référence.

Notre étude a pour originalité de comparer trois groupes, en incluant, en plus des patients transférés de centres périphériques, un groupe de patients pris en charge exclusivement en centre non-référent. Nous avons montré, en accord avec les études citées précédemment, qu'il n'existait pas de différence significative en terme de mortalité hospitalière (11 et 8%) ou de mortalité à un an (20 et 21%) entre les groupes 1 et 2. En revanche, les patients appartenant au groupe 3, exclusivement pris en charge en centre non référent, présentaient une mortalité hospitalière (20%) et à un an (37%) significativement plus importante que les autres patients. De même, l'appartenance au groupe 3 était un facteur de risque indépendant en analyse multivariée de mortalité à un an au sein de la cohorte totale de patients. Cet excès de mortalité observé dans le groupe 3 pourrait être en partie lié à différents facteurs : des différences épidémiologiques par rapport aux autres groupes, des recommandations sur la prise en charge de l'EI moins respectées par rapport aux centres référents et un taux plus important de chirurgie non réalisée chez des patients présentant une indication chirurgicale théorique.

Application des recommandations européennes

Cette étude s'est intéressée à la comparaison de l'application des recommandations européennes au sein de chaque groupe de patients, en s'attachant à trois éléments : la réalisation d'une ETO, l'application des recommandations sur la chirurgie valvulaire ou l'extraction de matériel intracardiaque et l'application des recommandations concernant l'antibiothérapie pour les principaux germes responsables d'EI.

On notait un taux de réalisation d'ETO important au sein de notre cohorte de patients (92% des patients en ont bénéficié), supérieur à ce qui a été décrit dans d'autres études multicentriques (60-75% ⁽³⁾⁽⁵⁾). En revanche, au sein du groupe 3, la réalisation

d'une ETO était significativement moins fréquente comparé aux autres groupes. Cet examen a toutefois un rôle clé dans la démarche diagnostique des EI et notamment dans le dépistage des complications péri-annulaires et devrait être réalisée de manière systématique, en accord avec les recommandations actuelles. ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾ Il est ainsi possible que ce type de complications, imposant souvent une prise en charge chirurgicale, n'aient pas été diagnostiquées chez certains patients, notamment dans le groupe 3.

Concernant la chirurgie valvulaire ou l'extraction de matériel intracardiaque, on ne notait pas de différence significative sur le respect des recommandations entre les trois groupes. Cependant on notait au sein de chaque groupe la présence de patients présentant une indication chirurgicale théorique et qui n'ont pas été opérés. Au sein du groupe 3, un quart des patients présentaient une indication théorique et seuls 20% de ces patients ont bénéficié d'une prise en charge interventionnelle. A l'inverse, dans les groupes 1 et 2, on notait que 65% des patients avec indication chirurgicale théorique bénéficiaient d'une intervention. Différentes études ont déjà montré le pronostic péjoratif des patients présentant une indication chirurgicale théorique et non opérés ⁽⁵⁾ ⁽²⁴⁾, pouvant expliquer en partie la mortalité importante des patients du groupe 3. Par ailleurs, les principales études multicentriques réalisées au cours des dernières années mettent en avant un taux de chirurgie proche de 50% dans le traitement de l'EI (52% dans Euro Heart Survey ⁽³⁾, 51% dans le registre Euro-Endo ⁽⁵⁾, 48% dans le registre ICE ⁽⁶⁾). Parmi les patients pris en charge exclusivement en centre référent (groupe 1), le taux de chirurgie ou extraction de matériel intracardiaque était de 44%, proche des données de la littérature. En revanche, si l'on considérait l'ensemble des patients pour lesquels le diagnostic d'EI était réalisé en centre non référent (groupes 1+2), le taux global de chirurgie valvulaire ou extraction de matériel intracardiaque n'était que de 30%, bien inférieur aux données connues. Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer cette discordance avec les études préexistantes. En effet, la majorité des études sur l'EI s'intéressent à des patients pris en charge en centre de référence disposant d'un service de chirurgie cardiaque. Il est possible qu'un biais de référence soit à l'origine d'une surestimation du taux de chirurgie cardiaque dans cette pathologie, en ne prenant pas en compte un nombre important d'EI de prise en charge « médicale » et traités exclusivement en centre non référent. Il est en revanche également possible que parmi les patients diagnostiqués dans un centre non référent, un certain nombre d'indications chirurgicales reconnues

par les recommandations européennes ne soit pas identifiées, notamment au sein du groupe 3 dans lequel, contrairement au groupe 2, il n'a pas été possible de réévaluer les indications chirurgicales par une équipe multidisciplinaire en centre de référence. Dans ce sens, une étude espagnole par Lopez-Dupla et al. ⁽²⁵⁾ réalisée au sein d'un centre universitaire ne disposant pas d'un service de chirurgie cardiaque montrait que la mise en place d'une équipe multidisciplinaire incluant un chirurgien cardiaque avait été associée à une augmentation du taux d'indication chirurgicale retenue (14,5% vs 34,5%).

Enfin, les recommandations européennes concernant le traitement antibiotique utilisé étaient significativement moins appliquées parmi les patients du groupe 3 avec 35% d'antibiothérapie inadaptée. Là encore, peu d'études concernant le traitement antibiotique utilisé en centre non référent sont disponibles. Fernandez-Hidalgo et al. montrait que parmi les patients diagnostiqués en centre non référent et adressés secondairement vers un centre chirurgical, le traitement antibiotique initié en centre périphérique était inadapté dans 54% des cas. ⁽²²⁾ Ce traitement inadapté était associé dans cette étude à un risque accru de mortalité hospitalière en analyse multivariée.

Caractéristiques épidémiologiques des EI en fonction du parcours de soins

Le profil épidémiologique des patients des groupes 1 et 2 était comparable. Il s'agissait de patients présentant des EI plus « graves » que dans le groupe 3 avec davantage de complications hémodynamiques, un taux plus important de végétations (dont la longueur était plus importante), plus de complications péri-annulaires. Ces éléments expliquent en partie le taux d'indication chirurgicale plus important dans ces deux groupes.

Les patients du groupe 3 étaient significativement plus âgés (âge moyen de 73+/-14 ans), présentaient plus de comorbidités (index de Charlson moyen de 4,9+/-2) et un risque opératoire plus important (Euroscore 2 moyen 13,6+/-15%).

On peut donc identifier au sein de la cohorte globale de patients deux types de population : des patients plus jeunes avec des cas d'EI graves qui seront pris en charge ou adressés à un centre de référence et une population plus âgée et « fragile », peu adressée en centre de référence avec de ce fait un accès à la chirurgie limité.

Certaines études s'intéressant aux cas d'EI chez les sujets âgés ont mis en évidence, y compris lors de la prise en charge en centre de référence, un accès limité à la chirurgie et une mortalité importante chez ces patients lorsque la chirurgie, bien qu'indiquée, n'était pas réalisée ⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾. Ces résultats soulignent la difficulté de prise en charge des patients âgés et la nécessité d'évaluer de manière personnalisée la balance bénéfico-risque entre chirurgie et traitement médical par une équipe habituée à la prise en charge de cette pathologie.

Perspectives

Les recommandations européennes actuelles ⁽¹¹⁾ préconisent un transfert vers un centre de référence en cas d'EI compliquée (insuffisance cardiaque, abcès, complications neurologiques, embolies). Il n'existe pas de consensus sur la nécessité de prise en charge des patients en centre référent. Certains auteurs comme Chambers et al. proposent un ensemble d'éléments indiquant un transfert en centre chirurgical et une possibilité de prise en charge en centre non référent des autres patients. ⁽²⁸⁾ A l'inverse, d'autres auteurs tels que San Roman et al. ⁽²⁹⁾ préconisent un transfert vers un centre référent de l'ensemble des patients atteints d'EI du fait de la gravité de cette pathologie, la nécessité de prise en charge multidisciplinaire et le risque de transfert des patients instables. Par ailleurs, différentes études ont montré l'effet bénéfique sur la mortalité d'une prise en charge par une équipe entraînée multidisciplinaire ⁽¹²⁾ ⁽³⁰⁾. Notre étude va dans le sens d'un intérêt d'une prise en charge au sein d'un centre référent dans le traitement de cette pathologie.

Limites

Différents éléments potentiellement intéressants n'étaient pas précisés dans cette étude, notamment la raison du transfert des patients vers un centre de référence, le délai entre le diagnostic et le transfert des patients ainsi que la raison pour laquelle les patients n'étaient pas transférés. Du fait du nombre important de centres non référents participants, les conditions et raisons du transfert des patients ont pu différer d'un centre à l'autre. Par ailleurs, cette étude reflète l'épidémiologie et les pratiques utilisées au sein de la région sud-est de la France et ne peut pas être généralisée à l'ensemble des autres centres. D'autres études seraient nécessaires dans ce sens.

CONCLUSION

Le pronostic des patients atteints d'EI est influencé par leur parcours de soins. Les patients pris en charge exclusivement en centre non référent présentent un moins bon pronostic que les patients traités au sein des centres de référence ou chirurgicaux. Il s'agit de patients souvent fragiles pour lesquels la place d'une prise en charge par une « équipe endocardite » semble importante. D'autres études devront confirmer ces résultats, néanmoins ce travail met en avant la nécessité d'une meilleure communication et d'une meilleure collaboration sur la prise en charge des patients entre les centres de référence et les centres non chirurgicaux afin de discuter pour chaque patient de la nécessité d'un transfert vers un centre disposant d'une équipe pluridisciplinaire habituée à la prise en charge de cette pathologie.

ANNEXES

Annexe 1 – Liste des centres participant à l'étude et investigateurs associés

1. **CHU Timone, Marseille** (Docteur Franck Thuny, Dr Jean-Paul Casalta, Dr Frédérique Gouriet)
2. **CHU Nord, Marseille** (Pr Franck Paganelli, Pr Yves Frances, Dr Karim Aissi. Médecine Interne, Pr Philippe Brouqui. Maladies Infectieuses, Dr Elizabeth Botelho-Nevers. Maladies Infectieuses)
3. **CHU de Montpellier** (Dr Catherine Sportouch. Cardiologie, Dr Stéphane Cade. Cardiologie, Dr Frédéric Cransac. Cardiologie)
4. **CHU de Nîmes** (Pr Patrick Messner-Pellenc. Cardiologie)
5. **Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille** (Pr Laurent Fourcade. Cardiologie)
6. **Hôpital Ambroise Paré-Desbief, Marseille** (Dr Emmanuel Philip. Cardiologie)
7. **Fondation Saint Joseph, Marseille** (Dr Patrick Khanoyan. Cardiologie, Dr Roger Rosario, Cardiologie)
8. **CH de Martigues** (Dr Serge Yvorra. Cardiologie, Dr Lionel Benhamou, Cardiologie, Dr Elise Camilleri. Cardiologie)
9. **CH d'Avignon** (Dr Stéphanie Branger. Maladies Infectieuses, Dr Marc Metge, Cardiologie, Dr Jean-Paul Faugier. Cardiologie, Dr Stéphane Andrieux. Cardiologie, Dr Saida Cheggour. Cardiologie, Dr Salah Aboukoudir. Cardiologie)
10. **Clinique Rhône-Durance, Avignon** (Dr Laurent Meille. Cardiologie, Dr Catherine Meulemans. Cardiologie)
11. **CH Toulon** (Dr Jean-Michel Tartière. Cardiologie, Dr Isabelle Le Cardonnel)
12. **Hôpital d'Instruction des Armées Saint-Anne, Toulon** (Dr Christophe Jego. Cardiologie, Dr Gilles Cellarier. Cardiologie, Dr Pierre Laurent. Cardiologie)
13. **Polyclinique Les Fleurs, Ollioules** (Dr Philippe Pietri. Cardiologie, Dr Philippe Villain. Cardiologie, Dr Jean-Paul Giorgi. Cardiologie, Dr Chirine Parsai. Cardiologie, Dr Olivier Brissy. Cardiologie)
14. **CH Aix-en-Provence** (Dr Claude Barnay. Cardiologie, Dr Bernard Jouve. Cardiologie, Dr Tewfik Benchaa. Cardiologie, Dr Camille Gonthier. Cardiologie)
15. **CH d'Arles** (Dr Salah Si Ahmed. Cardiologie)
16. **CH de Draguignan** (Dr André Chaix. Cardiologie, Dr Pierrick Boyer. Cardiologie)

- 17. Clinique La Casamance, Aubagne** (Dr Véronique Haddad. Cardiologie)
- 18. CH des Alpes du Sud, Gap-Sisteron** (Dr Bernard D’Hautefeuille. Cardiologie, Dr Hakim Berguigua. Cardiologie, Dr Audrey Boudes. Cardiologie)
- 19. CH de Manosque** (Dr Alain Rapuzzi. Cardiologie)
- 20. Clinique des Franciscaines, Nîmes** (Dr Vlad Ciobataru)
- 21. Hôpital de Fréjus** (Dr Xavier Lamit, Dr Fabien Zettelmaier)
- 22. Hôpital de Bastia** (Dr Christophe Dutriat. Cardiologie, Dr Bensalah. Cardiologie, Dr Aurelia Tho. Cardiologie)

Annexe 2 – Critères de Duke modifiés

Endocardite infectieuse certaine

Critères pathologiques

Micro-organismes identifiés par culture ou examen histologique d'une végétation, d'une végétation qui a embolisé ou d'un abcès intracardiaque; ou
lésions pathologiques: présence d'une végétation ou d'un abcès intracardiaque avec confirmation histologique d'une endocardite active

Critères cliniques^a

2 critères majeurs; ou
1 critère majeur et 3 critères mineurs; ou
5 critères mineurs

Endocardite infectieuse possible

1 critère majeur et 1–2 critère(s) mineur(s); ou
3–4 critères mineurs

Endocardite infectieuse non-retenue

1. Diagnostic alternatif certain; ou
2. Résolution du syndrome d'endocardite infectieuse avec une antibiothérapie durant ≤ 4 jours
3. Absence d'évidence d'endocardite infectieuse lors de la chirurgie ou de l'autopsie après une antibiothérapie de ≤ 4 jours; ou
4. Ne remplit pas les critères d'une endocardite infectieuse possible

Critères majeurs

Hémocultures positives pour une EI:

Micro-organismes typiques pour une EI dans 2 hémocultures séparées: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, bactéries du groupe HACEK¹, *Staphylococcus aureus*; ou *enterococci* acquis dans la communauté, en l'absence d'un foyer infectieux primaire; ou

Micro-organismes non-typiques pour une EI mais isolés dans des hémocultures positives persistantes (>12 heures ou $\geq 3/3$)

1 hémoculture positive pour *Coxiella burnetii* ou un titre d'anticorps IgG antiphase I $>1:800$

Evidence d'une atteinte de l'endocarde

Echocardiaque positif pour une EI (*échocardiaque trans-œsophagien recommandé chez des patients avec valves prothétiques, chez ceux définis comme EI possibles sur la base des critères cliniques ou qui ont une EI compliquée*) définit comme suit: Masse oscillante intracardiaque sur une valve, sur le trajet d'un reflux, sur du matériel prothétique ou abcès ou nouvelle déhiscence de valve prothétique

Nouveau souffle d'insuffisance valvulaire (*aggravation / modification d'un souffle connu ne suffisent pas*)

Critères mineurs

Facteurs cardiaques prédisposants (haut ou modéré) ou toxicomanie intraveineuse

Fièvre $>38^{\circ}\text{C}$

Phénomènes vasculaires: embolies artérielles, anévrysmes mycotiques, pétéchies, hémorragie intracrânienne ou conjonctivale, lésions de Janeway

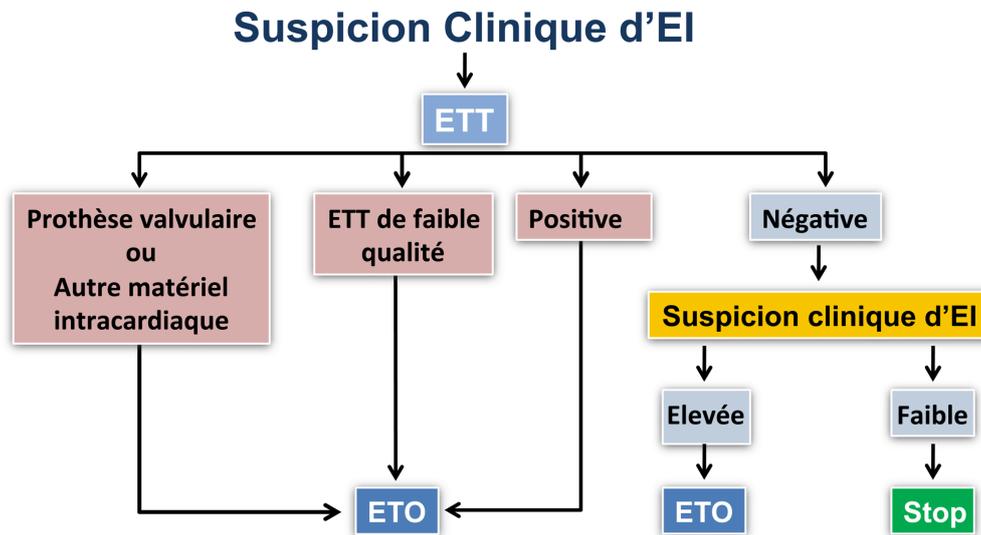
Phénomènes immunologiques: glomérulonéphrites, nodules d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde

Hémoculture positive mais ne remplissant pas les critères majeures ou sérologie positive pour une affection active avec un germe compatible avec une EI

¹ Groupe HACEK: Haemophilus spp, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens and Kingella Kingae.

Annexe 3 – Recommandations concernant la réalisation d'une ETO, d'une chirurgie valvulaire et l'antibiothérapie adaptée en cas d'EI

Indication de l'utilisation de l'ETO selon les recommandations européennes



Indications chirurgicales en cas d'EI selon les recommandations Européennes

Indications	Moment	Recommandation
Insuffisance cardiaque		
El aortique ou mitrale avec régurgitation aiguë sévère, ou obstruction valvulaire ou fistule entraînant un œdème pulmonaire réfractaire ou un choc cardiogénique	Extrême urgence	I, B
El aortique ou mitrale avec régurgitation sévère ou obstruction valvulaire, et insuffisance cardiaque ou signes échocardiographiques de mauvaise tolérance hémodynamique	Urgence	I, B
Infection non contrôlée		
Infection locale non contrôlée (abcès, faux anévrisme, fistule, végétation augmentant de taille)	Urgence	I, B
Infection causée par un champignon ou par un micro-organisme multirésistant	Urgence/non urgence	I, C
Hémocultures restant positives malgré une antibiothérapie appropriée et un contrôle adéquat des foyers infectieux métastatiques	Urgence	IIa, B
El sur prothèse valvulaire due à un staphylocoque ou à une bactérie Gram-négative non HACEK	Urgence/non urgence	IIa, C
Prévention des embolies		
El aortique ou mitrale avec un ou plusieurs épisodes emboliques et végétation > 10 mm malgré une antibiothérapie appropriée	Urgence	I, B
El aortique ou mitrale avec végétation > 10 mm, et sténose ou insuffisance sévère et risque opératoire bas	Urgence	IIa, B
El aortique ou mitrale avec végétation > 30 mm	Urgence	IIa, B
El aortique ou mitrale avec végétation > 15 mm et absence d'autre indication chirurgicale	Urgence	IIb, C
Moment : extrême urgence : dans les 24 heures ; urgence : dans les premiers jours ; non urgence : après au moins 1 à 2 semaines d'antibiothérapie.		
³ La chirurgie peut être préférée si un geste préservant la valve native est faisable.		

Antibiothérapie indiquée selon les recommandations européennes

Antibiotique	Dose et voie	Durée (semaines)
El sur valve native		
Staphylocoques sensibles à la méthicilline		
(Flu) cloxacilline ou oxacilline Gentamicine	12 g/j IV en 4-6 doses Doses pédiatriques^a : 200-300 mg/kg/j IV en 4-6 doses Non recommandée	4-6
Alternative (pour <i>S. aureus</i>): Cotrimoxazole ^b + clindamycine	Sulfaméthoxazole 4 800 mg/j et triméthoprim 960 mg/j IV en 4-6 doses 1800 mg/j IV en 3 doses Doses pédiatriques^a Sulfaméthoxazole 60 mg/kg/j et triméthoprim 12 mg/kg/j IV en 2 doses Clindamycine 40 mg/kg/j IV en 3 doses	1 IV puis 5 <i>per os</i> 1
Patients allergiques à la pénicilline^{c,d} ou staphylocoques résistants à la méthicilline		
Vancomycine et daptomycine : pas de bénéfice clinique à l'ajout de rifampicine ou de gentamicine		
Vancomycine ^e Alternative : Daptomycine ^f	30-60 mg/kg/j IV en 2-3 doses Doses pédiatriques^a : 40 mg/kg/j IV en 2-3 doses 10 mg/kg/j IV en 1 dose Doses pédiatriques^a : 10 mg/kg/j IV en 1 dose	4-6 4-6
Alternative (pour <i>S. aureus</i>): Cotrimoxazole ^b + clindamycine	Sulfaméthoxazole 4 800 mg/j et triméthoprim 960 mg/j IV en 4-6 doses 1800 mg/j IV en 3 doses	1 IV puis 5 <i>per os</i> 1
El sur prothèse valvulaire		
Staphylocoques sensibles à la méthicilline		
(Flu) cloxacilline ou oxacilline + rifampicine ^g + gentamicine ^h	12 g/j IV en 4-6 doses 900-1200 mg/j IV ou <i>per os</i> en 2-3 doses 3 mg/kg/j IV ou IM en 1-2 doses Doses pédiatriques^a Cloxacilline ou oxacilline : comme ci-dessus Rifampicine 20 mg/kg/j IV ou <i>per os</i> en 3 doses	≥ 6 ≥ 6 2
Patients allergiques à la pénicilline^{c,d} ou staphylocoques résistants à la méthicilline		
Vancomycine ^e + rifampicine ^g + gentamicine ^h	30-60 mg/kg/j IV en 2 doses 900-1200 mg/j IV ou <i>per os</i> en 2-3 doses 3 mg/kg/j IV ou IM en 1-2 doses Doses pédiatriques^a : comme ci-dessus	≥ 6 ≥ 6 2
Entérocoques sensibles aux bêta-lactamines et à la gentamicine (entérocoques résistants : voir ^{a, b, c})		
Amoxicilline ou ampicilline + gentamicine ^d	200 mg/kg/j IV en 4-6 doses 3 mg/kg/j IV ou IM en 1 dose Doses pédiatriques^e Ampicilline 300 mg/kg/j IV en 4-6 doses Gentamicine 3 mg/kg/j IV ou IM en 3 doses	4-6 ^f 2-6 ^{f, g}
Amoxicilline ou ampicilline + ceftriaxone	200 mg/kg/j IV en 4-6 doses 4 g/j IV ou IM en 2 doses Doses pédiatriques^e Ampicilline 300 mg/kg/j IV en 4-6 doses Ceftriaxone 100 mg/kg/12 h IV ou IM	6 6
Patients allergiques aux bêta-lactamines		
Vancomycine ^h + gentamicine ^d	30 mg/kg/j IV en 2 doses 3 mg/kg/j IV ou IM en 1 dose Doses pédiatriques^e Vancomycine 40 mg/kg/j IV en 2-3 doses Gentamicine 3 mg/kg/j IV ou IM en 3 doses	6 6

Antibiotique	Dose et voie	Durée (semaines)
Streptocoques sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,125 mg/L)		
Traitement standard		
Pénicilline G Ou amoxicilline ^b Ou ceftriaxone	12-18 millions U/j IV en 4-6 doses ou en perfusion continue 100-200 mg/kg/j IV en 4-6 doses 2 g/j IV ou IM en 1 dose Doses pédiatriques^d Pénicilline G 200 000 U/kg/j IV en 4-6 doses Amoxicilline 300 mg/kg/j IV en 4-6 doses Ceftriaxone 100 mg/kg/j IV ou IM en 1 dose	4 ^c 4 ^c 4 ^c
Traitement de 2 semaines (uniquement dans les EI sur valve native non compliquées et si la fonction rénale est		
Pénicilline G Ou amoxicilline ^b Ou ceftriaxone + gentamicine ^e Ou nétilmicine	12-18 millions U/j IV en 4-6 doses ou en perfusion continue 100-200 mg/kg/j IV en 4-6 doses 2 g/j IV ou IM en 1 dose 3 mg/kg/j IV ou IM en 1 dose 4-5 mg/kg/j IV en 1 dose Doses pédiatriques^d Pénicilline G, amoxicilline, ceftriaxone : comme ci-dessus Gentamicine 3 mg/kg/j IV ou IM en 1 ou 3 doses	2 2 2 2 2
Patients allergiques à la pénicilline^f		
Vancomycine ^g	30 mg/kg/j IV en 2 doses Doses pédiatriques^d : 40 mg/kg/j IV en 2-3 doses	4 ^c
Streptocoques relativement résistants à la pénicilline (CMI 0,25 - 2 mg/L)^h		
Traitement standard		
Pénicilline G Ou amoxicilline ^b Ou ceftriaxone + gentamicine ^e	24 millions U/j IV en 4-6 doses ou en perfusion continue 200 mg/kg/j IV en 4-6 doses 2 g/j IV ou IM en 1 dose 3 mg/kg/j IV ou IM en 1 dose	4 ^c 4 ^c 4 ^c 2
Patients allergiques à la pénicilline^f		
Vancomycine ^g + gentamicine ^e 3 mg/kg/j IV ou IM en 1 dose	30 mg/kg/j IV en 2 doses	4 ^c 2

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther.* févr 2017;7(1):27-35.
2. Hoen B. Changing Profile of Infective Endocarditis Results of a 1-Year Survey in France. *JAMA.* 3 juill 2002;288(1):75.
3. Tornos P. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart.* 1 mai 2005;91(5):571-5.
4. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *The Lancet.* mars 2012;379(9819):965-75.
5. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 14 oct 2019;40(39):3222-32.
6. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 9 mars 2009;169(5):463-73.
7. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of Embolism and Death in Infective Endocarditis: Prognostic Value of Echocardiography: A Prospective Multicenter Study. *Circulation.* 5 juill 2005;112(1):69-75.
8. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta J-P, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J.* 2 août 2011;32(16):2027-33.
9. Habib G, (France), Badano L, (Italy), Tribouilloy C, (France), et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 1 mars 2010;11(2):202-19.
10. Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer, Authors/Task Force Members, Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 1 oct 2009;30(19):2369-413.
11. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology

(ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.

12. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic Reduction in Infective Endocarditis–Related Mortality With a Management-Based Approach. *Arch Intern Med*. 27 juill 2009;169(14):1290.

13. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1 avr 2000;30(4):633-8.

14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. janv 1987;40(5):373-83.

15. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. juill 2013;14(7):611-44.

16. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. juin 2016;17(6):589-90.

17. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. avr 2012;41(4):734-44; discussion 744-745.

18. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis*. 1 mai 2012;54(9):1230-9.

19. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* Endocarditis: A Consequence of Medical Progress. *JAMA*. 22 juin 2005;293(24):3012.

20. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 15 mars 2001;37(4):1069-76.

21. Steckelberg JM. Emboli in Infective Endocarditis: The Prognostic Value of Echocardiography. *Ann Intern Med*. 15 avr 1991;114(8):635.

22. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, et al. Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital—prospective analysis of referral bias and influence of

inadequate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* mai 2011;17(5):769-75.

23. Kanafani ZA, Kanj SS, Cabell CH, Cecchi E, Oliveira Ramos A, Lejko-Zupanc T, et al. Revisiting the effect of referral bias on the clinical spectrum of infective endocarditis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2010;29(10):1203-10.

24. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association Between Surgical Indications, Operative Risk, and Clinical Outcome in Infective Endocarditis: A Prospective Study From the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation.* 13 janv 2015;131(2):131-40.

25. López-Dupla M, Hernández S, Olona M, Mercé J, Lorenzo A, Tapiol J, et al. [Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in individuals of the general population managed at a teaching hospital without cardiac surgery facilities. Study of 120 cases]. *Rev Esp Cardiol.* nov 2006;59(11):1131-9.

26. Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, Salaun E, Hubert S, Casalta J-P, et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart.* oct 2017;103(20):1602-9.

27. Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Lomas JM, Hidalgo-Tenorio C, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infect.* août 2011;63(2):131-8.

28. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart.* 1 avr 2014;100(7):524-7.

29. San Román JA, Vilacosta I, López J. Comments on: 'The infective endocarditis team: recommendations from an international working group'. *Heart.* 15 août 2014;100(16):1301.2-1302.

30. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, et al. Impact of a Multidisciplinary Management Strategy on the Outcome of Patients With Native Valve Infective Endocarditis. *Am J Cardiol.* oct 2013;112(8):1171-6.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : L'endocardite infectieuse (EI) est une pathologie grave pour laquelle la prise en charge des patients est réalisée au sein de centres de référence disposant d'un service de chirurgie cardiaque ou au sein de centres non référents. L'objectif de cette étude est de déterminer le pronostic des patients traités pour une EI en fonction de leur parcours de soins.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective multicentrique incluant les patients hospitalisés pour EI au sein de 22 centres hospitaliers du sud-est de la France. Les patients étaient répartis en trois groupes en fonction de leur parcours de soins : prise en charge exclusive en centre de référence (groupe 1), début de prise en charge en centre non référent avec transfert dans un second temps vers un centre de référence chirurgical (groupe 2) ou prise en charge uniquement en centre non référent (groupe 3). Le critère de jugement principal était la survenue d'un décès toute cause confondue dans l'année suivant l'inclusion. Les critères de jugements secondaires étaient l'application des recommandations européennes et la comparaison des données démographiques et microbiologiques en fonction du parcours de soins.

Résultats : Entre janvier 2014 et juin 2017, trois-cent-quarante-deux patients ont été inclus de manière consécutive (119 dans le groupe 1, 111 dans le groupe 2 et 112 dans le groupe 3). La mortalité à un an était de 26% (88 décès) et n'était pas significativement différente entre les groupes 1 et 2 (20% vs 21%, $p=0,83$). Les patients du groupe 3 présentaient une mortalité à un an (37%) supérieure comparé aux patients des groupes 1 et 2 ($p<0,001$). L'appartenance au groupe 3 était un facteur prédictif de mortalité à un an en analyse multivariée (HR 2,56; IC 95% 1,44-4,55, $p=0,001$). Les recommandations européennes n'étaient pas appliquées de manière identique au sein des trois groupes ($p=0,04$). Les patients appartenant au groupe 3 étaient significativement plus âgés ($p<0,001$) et présentaient plus de comorbidités ($p<0,001$) que dans les autres groupes.

Conclusion : Le pronostic des patients atteints d'EI est influencé par leur parcours de soins. Les patients pris en charge exclusivement en centre non référent présentent un moins bon pronostic que les patients traités au sein des centres de référence ou chirurgicaux.

Mots clés : endocardite infectieuse, parcours de soins, pronostic, mortalité