HAL
open science

Endocardite infectieuse : du risque à la prévention, de la cohorte clinique à la base médico-administrative

Sarah Tubiana

To cite this version:

Sarah Tubiana. Endocardite infectieuse : du risque à la prévention, de la cohorte clinique à la base médico-administrative. Santé publique et épidémiologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2018. Français. NNT : 2018USPCC019 . tel-02115796

HAL Id: tel-02115796

https://theses.hal.science/tel-02115796

Submitted on 30 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Sorbonne Paris Cité

Thèse de doctorat
de l'Université Sorbonne Paris Cité
Préparée à l'Université Paris Diderot

Spécialité Epidémiologie Clinique

Ecole Doctorale Pierre Louis de Santé Publique à Paris
Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale (ED 393)

Unité de recherche : UMR 1137 – Infection, Antimicrobiens, Modélisation, Evolution

Equipe : Modélisation biostatistique, pharmacométrie et investigation clinique en maladies infectieuses

Endocardite infectieuse : du risque à la prévention, de la cohorte clinique à la base médico-administrative

Présentée par Sarah TUBIANA

Dirigée par le Professeur Xavier DUVAL et le Professeur François ALLA

Présentée et soutenue publiquement le 5 février 2018

Président du Jury : Pr Bernard IUNG, PU-PH, Université Paris Diderot
Rapporteur : Pr Antoine PARIENTE, PU-PH, Université de Bordeaux
Rapporteure : Pr France ROBLOT, PU-PH, Université de Poitiers
Examinatrice : Pr Christine BINQUET, PU-PH, Université de Bourgogne Franche-Comté
Examinatrice : Pr Elisabeth BOTELHO-NEVERS, Université de Saint-Etienne
Directeur de thèse : Pr Xavier DUVAL, PU-PH, Université Paris Diderot
Co-directeur de thèse : Pr François ALLA, PU-PH, Université de Bordeaux

Titre : Endocardite infectieuse : du risque à la prévention, de la cohorte clinique à la base médico-administrative

Résumé: L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie rare, de diagnostic difficile et de pronostic réservé. *Staphylococcus aureus* (SA) et les streptocoques oraux en sont les principaux microorganismes responsables. L'évaluation du risque de survenue de l'EI et l'amélioration des connaissances justifiant la stratégie de prévention nécessitent la mise en place de grandes cohortes cliniques et l'utilisation de bases médico-administratives.

Chez les 2 008 patients (pts) présentant une bactériémie à SA de la cohorte multicentrique nationale VIRSTA, nous avons développé et validé un score prédictif d'EI comportant les caractéristiques initiales des pts et celles initiales et évolutives de la bactériémie. Les pts dont le score était ≤ 2 avaient un très faible risque d'EI (1% ; valeur prédictive négative [IC95%] = 99% [98;99]) comparés à ceux dont le score était ≥ 3, à risque d'EI élevé (17%) pour lesquels une échocardiographie devrait être effectuée. Utilisant la base médico-administrative du SNIIRAM, nous avons évalué la relation entre la pratique de gestes buccodentaires invasifs (GBDI) et la survenue d'EI à streptocoques oraux à partir d'une cohorte de 138 876 porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ainsi que d'un plan expérimental de type case-crossover incluant 648 EI à streptocoques oraux. L'incidence d'EI à streptocoques oraux [IC95%] était de 93,7 pour 100 000 PA [82,4;104,9] sans augmentation significative du risque dans les 3 mois suivant un GBDI (RR= 1,25 [0,82;1,82]). Dans l'analyse case-crossover, la fréquence d'exposition à un GBDI dans les 3 mois précédent l'EI était faible mais plus élevée que lors de périodes contrôles antérieures (5,1% vs 3,2% ; OR : 1,66 [1,05;2,63]). Les GBDI pourraient contribuer au développement des EI à streptocoques oraux dans la population de pts porteurs de prothèses valvulaires cardiaques.

La qualité des données de VIRSTA associée à la puissance du SNIIRAM ont permis l'identification des pts à risque d'EI à SA et la clarification de la contribution des GBDI dans les EI à streptocoques oraux.

Mots clefs : Endocardite infectieuse, risque, prévention, cohorte clinique, base médico-administrative.

Title: Infective endocarditis: From risk assessment to prevention, using a cohort study and a medico-administrative database

Abstract: Infective endocarditis (IE) is a rare disease, difficult to diagnose, with high morbidity and mortality rates. Main involved microorganisms are *Staphylococcus aureus* and oral streptococci. Clinical research to improve IE risk assessment and IE prevention strategy requires the establishment of large clinical cohort studies and the use of medico-administrative databases.

Using data from the multicenter French prospective VIRSTA cohort study on 2 008 adult patients (pts) with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SAB), we have developed and validated an IE prediction score taking into account pts' background and initial SAB characteristics. Pts with a score ≤2 had a very low risk of IE (1%, negative predictive value [95% CI] = 99% [98; 99]) compared to those with a score ≥3, at higher risk of IE (17%) for whom an echocardiography is needed. Using the medico-administrative SNIIRAM database, we assessed the relation between invasive dental procedures (IDP) and oral streptococcal IE in a population-based cohort study of 138 876 pts with prosthetic heart valves and a case-crossover study including 648 pts with oral streptococcal IE. Incidence rate of oral streptococcal IE [95% CI] was 93.7 per 100 000 PA [82.4; 104.9] without significant increase within the 3 months following IDP (RR = 1.25 [0.82; 1.82]). In the case-crossover analysis, exposure to IDP was more frequent in the 3 months preceding IE than during previous control periods (5.1% vs. 3.2%, OR: 1.66 [1.05;2.63]). IDP may contribute to the development of oral streptococcal IE in pts with prosthetic heart valves.

The quality of data from VIRSTA study combined with the power of SNIIRAM database made possible the identification of IE at-risk SAB pts and the evaluation of the IDP contribution in oral streptococcal IE.

Key words: Infective endocarditis, risk, prevention, cohort study, medico-administrative database.

Remerciements

Je remercie chaleureusement le Professeur Xavier Duval qui m'a accueillie dès 2012 en tant qu'interne puis AHU dans son service et dans le cadre de cette thèse sur un sujet passionnant. Au fil des années à ses côtés à Bichat, j'ai pu bénéficier de sa grande compétence, de sa rigueur scientifique, et lui suis sincèrement reconnaissante pour sa disponibilité et ses qualités humaines. Depuis le début, il m'a guidée et encouragée sur le chemin de l'épidémiologie des maladies infectieuses et plus largement dans la construction de ma carrière professionnelle. Merci de m'avoir fait confiance et merci vraiment pour tout !

Je remercie vivement le Professeur François Alla d'avoir accepté de co-encadrer ma thèse, de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis d'intégrer l'équipe du DESP de la CNAMTS. J'ai eu la chance de bénéficier de sa grande expertise méthodologique et de sa connaissance de l'endocardite. Merci de vos précieux conseils.

Je remercie les membres du jury de me faire l'honneur de s'intéresser à mes travaux et de les évaluer: le Professeur Bernard Iung pour ses précieux commentaires qui ont grandement contribué à améliorer la qualité de mes travaux et pour avoir accepté de présider mon jury, le Professeur France Roblot et le Professeur Antoine Pariente pour avoir rapporté ma thèse, le Professeur Christine Binquet et le Professeur Elisabeth Botelho-Nevers, examinatrices de mes travaux.

Je remercie le Professeur France Mentré, en qualité de directrice de l'équipe BIPID de l'unité IAME, UMR 1137, INSERM & Paris Diderot pour son accueil et la dynamique qu'elle inculque à son unité au quotidien, et en qualité de responsable de l'école doctorale Paris Diderot pour sa confiance dans l'avancement de mes travaux.

Je remercie également toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ma thèse et qui l'ont rendue possible : le Professeur Vincent Le Moing pour m'avoir permis de travailler

sur la cohorte VIRSTA, l'ensemble du groupe d'étude VIRSTA pour avoir constitué une cohorte de si grande qualité, Marie-Line Erpelding pour la qualité de la base transmise, Pierre-Olivier Blotière pour sa grande connaissance des données du SNIIRAM, sa disponibilité et son aide précieuse dans les extractions et la programmation des analyses, Sarah Millot pour ses précieux conseils, Philippe Ricordeau, Alain Weill et Joël Coste pour leur accueil à la CNAMTS, leur expertise méthodologique et leur soutien permanent (encore aujourd'hui) pour surmonter les obstacles administratifs, et enfin tous ceux qui ont participé à l'élaboration des articles pour leurs suggestions pertinentes et leur contribution.

Je remercie tous les membres de l'équipe BIPID et mes « compagnons de thèse » pour les bons moments partagés dans l'unité, à Fontainebleau ou encore à Saint-Malo : Cédric, Charles, Josselin, Camille, Jérémie, Thu Thuy, Marc, Jérémy, Antonio, Jimmy Julie, Vincent, Minerva, Simon, Minh, Solène, Giulia, Adrien, Houda, Marie, Nathalie, Philippine et tous les autres non mentionnés.

Je remercie tous les membres du DESP de la CNAMTS qui m'ont intégrée dans leur équipe : Jérémie, Géric, Christophe, Myriam, Benjamin, Cécile, Anke, Aurélie, Alexandra, Moussa, Emilie et Clémence.

Je remercie également les équipes du CIC puis du CRB de Bichat qui ont contribué à rendre possible ce travail.

Enfin, je remercie bien sûr mes proches, ma famille, ma belle-famille qui me soutiennent et contribuent à mon équilibre quotidien, et bien sûr Nico, qui partage ma vie pour mon plus grand bonheur, et dont le soutien a été sans faille; sans lui à mes côtés, ce travail n'aurait pas la même saveur.

Table des matières

Index des Tables **9**
Index des Figures **10**
Productions scientifiques liées à la thèse **11**
1. Revues à comité de lecture 11
2. Communications orales en congrès francophone 11
Etat de l'art **12**
1. Préambule 12
2. Epidémiologie de l'endocardite infectieuse 13
2.1 Incidence, facteurs prédisposants et évolution temporelle 13
2.2 Pronostic 18
3. Physiopathologie 20
4. Cardiopathies à risque 21
5. Bactériémies et microorganismes responsables d'endocardites infectieuses 23
5.1 Principaux microorganismes responsables de bactériémies 23
5.2 Principaux microorganismes responsables d'endocardites 24
6. Manifestations cliniques 26
6.1 Le syndrome infectieux 27
6.2 Les signes cardiaques 28
6.3 Les manifestations extracardiaques 28
6.4 Autres tableaux cliniques 28
7. Examens diagnostiques 30
7.1 Hémocultures 30
7.2 Examens d'imagerie 31
8. Classification diagnostique 38
9. Complications 41
9.1 Complications hémodynamiques 41
9.2 Complications emboliques 42
9.3 Complications infectieuses 43
9.4 Autres complications 43
10. Traitement curatif 43
10.1 Traitement antibiotique 43
10.2 Traitement chirurgical 44
11. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse 44
11.1 Evolution des recommandations d'antibioprophylaxie 45
11.2 Recommandations actuelles 53
11.3 Adhésion aux recommandations d'antibioprophylaxie de l'EI 56
Problématique et Objectifs **58**

Score prédictif d'endocardite infectieuse chez des patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* 60

1. Contexte et objectif 60
2. Méthodes 61
3. Résultats 62
4. Discussion 63
5. Article: The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia 64
6. Lettre: Echocardiography in patients with enterococcal bacteremia 75

Soins buccodentaires, antibioprophylaxie et endocardite infectieuse chez les patients porteurs de prothèses valvulaires 77

1. Contexte et objectif 77
2. Méthodes 78
3. Résultats 79
4. Discussion 80
5. Article: Dental procedures, antibiotic prophylaxis and endocarditis among individuals with prosthetic heart valves: A nationwide population-based cohort and a case-crossover study 82
6. Lettre: Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis 92

Discussion et perspectives 96

Conclusion 108

Références 110

Annexes 128

Matériel supplémentaire article "The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with Staphylococcus aureus bacteremia" 128

Matériel supplémentaire article "Dental procedures, antibiotic prophylaxis and endocarditis among individuals with prosthetic heart valves: A nationwide population-based cohort and a case-crossover study" 133

Index des Tables

Tableau 1. Evolution de l'incidence de l'endocardite infectieuse au cours des dernières décennies selon les pays

Tableau 2. Comparaison des performances, avantages et inconvénients de l'échocardiographie transthoracique (ETT) et transoesophagienne (ETO) pour le diagnostic de l'endocardite infectieuse

Tableau 3. Synthèse des études proposant des critères ou scores pour guider le recours à l'échocardiographie chez des patients présentant une bactériémie à *S. aureus*

Tableau 4. Définition des critères diagnostiques de Durack modifiés tels que décrits dans les recommandations européennes (ESC) et américaines (AHA) de 2015

Tableau 5. Classification diagnostique de l'endocardite infectieuse à partir des critères de Durack modifiés ; tiré de Li *et al*, 2000

Tableau 6. Bactériémies d'origine dentaire faisant suite à différentes procédures ; tiré des recommandations françaises 2002

Tableau 7. Principales études observationnelles comparatives sur l'association entre gestes buccodentaires, antibioprophylaxie et endocardite infectieuse

Tableau 8. Liste des gestes buccodentaires invasifs devant faire l'objet d'une antibioprophylaxie ou contre-indiqués chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse ; tiré des recommandations de l'AFSSAPS 2011

Tableau 9. Association entre gestes buccodentaires et EI à streptocoques oraux dans l'étude case-crossover ; tiré de Tubiana *et al*, 2017

Index des Figures

Figure 1. Répartition de l'incidence de l'endocardite infectieuse par âge et par sexe ; tirée de Selton-Suty *et al*, 2012

Figure 2. Illustration de la diversité des modes de présentation clinique de l'EI ; tirée des recommandations de la société savante européenne de cardiologie ESC 2009 (Gilbert Habib et al. 2009)

Figure 3. Evolution des politiques d'antibioprophylaxie (AP) en pratique buccodentaire au cours des 15 dernières années

Figure 4. Proposition de score pour guider le recours à une échocardiographie chez des patients présentant une bactériémie à *S. aureus ;* tirée de Tubiana *et al*, 2016

Productions scientifiques liées à la thèse

1. Revues à comité de lecture

Articles originaux

- Tubiana S, Duval X, Alla F, Selton-Suty C, Tattevin P, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, Lavigne JP, Erpelding ML, Hoen B, Vandenesch F, Iung B, Le Moing V. The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with Staphylococcus aureus bacteremia. *J Infect* 2016;72(5):544–53.

- Tubiana S, Blotiere PO, Hoen B, Lesclous P, Millot S, Rudant J, Weill A, Coste J, Alla F, Duval X. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ* 2017; 358:j3776.

Lettres

- Tubiana S, Le Moing V, Duval X. Echocardiography in Patients With Enterococcal Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015; 61(1):132.
- Iung B, Tubiana S, Alla F, Lavielle M. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis. *Lancet* 2015; 386(9993):529–30.

2. Communications orales en congrès francophone

- Tubiana S, Duval X, Goehringer F, Vandenesch F, Piroth L, Chirouze C, Le Moing V. Score prédictif d'endocardite infectieuse chez des patients présentant une bactériémie à Staphylococcus aureus : un outil pour guider le recours à l'échocardiographie. *Journées Nationales d'Infectiologie*, Nancy, 11-13 Juin 2015.

- Tubiana S, Blotiere PO, Hoen B, Lesclous P, Millot S, Rudant J, Weill A, Coste J, Alla F, Duval X. Soins buccodentaires, antibioprophylaxie et risque d'endocardite infectieuse chez les patients porteurs de prothèses valvulaires. *Journées Nationales d'Infectiologie*, Saint-Malo, 21-23 Juin 2017.

1. Préambule

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie rare dont la morbidité et la mortalité sont importantes; cette dernière est de l'ordre de 20% à la phase initiale de la maladie (Selton-Suty *et al*, 2012). La prise en charge de l'EI est onéreuse en raison de la durée longue des hospitalisations et du recours fréquent à la chirurgie cardio-vasculaire.

Le profil épidémiologique de l'EI s'est profondément modifié au cours de ces dernières années tant en matière de populations concernées que des micro-organismes responsables avec une prédominance des staphylocoques et notamment de *Staphylococcus aureus*. Dans le domaine de la prévention, il existe une controverse quant au bien-fondé de la politique d'antibioprophylaxie.

L'ensemble de ces éléments justifient de renforcer les efforts de recherche clinique et épidémiologique qui ont pour objectifs de réduire la morbi-mortalité de l'EI et d'améliorer son pronostic, et de réduire son incidence en mettant en œuvre la stratégie de prévention la plus adaptée.

Les travaux de cette thèse portent, d'une part, sur l'évaluation du risque d'EI en vue d'optimiser le diagnostic chez les patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et, d'autre part, sur l'amélioration des connaissances justifiant la stratégie de prévention de l'EI, à partir de deux sources de données différentes.

2. Epidémiologie de l'endocardite infectieuse

2.1 Incidence, facteurs prédisposants et évolution temporelle

En dehors de cas exceptionnels d'EI marastique ou entrant dans le cadre de maladie inflammatoire systémique non infectieuse (lupus, Behçet…), l'inflammation de l'endocarde définissant l'EI est la conséquence d'une infection le plus souvent d'origine bactérienne. L'EI résulte alors de la greffe sur l'endocarde généralement préalablement lésé, de bactéries véhiculées par le sang au cours d'une bactériémie. L'incidence de l'EI varie entre 3 et 15 cas par an et pour 100 000 habitants selon les études dans la plupart des pays industrialisés (Pant et al. 2015; Toyoda et al. 2017; Erichsen, Gislason, et Bruun 2016; Duval et al. 2012; Keller et al. 2017; Tleyjeh et al. 2005; Selton-Suty et al. 2012; Hoen et Duval 2013; Cresti et al. 2017; Dayer et al. 2015).

En France, bien que cette maladie ne fasse pas l'objet d'une déclaration obligatoire, le suivi de son incidence a été rendu possible par la réalisation répétée d'enquêtes épidémiologiques annuelles en population générale menées par l'Association pour l'Étude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI). Ainsi, l'incidence se situe entre 3 et 4 cas par an et pour 100 000 habitants et était stable au cours des 20 dernières années : 3,5 cas (intervalle de confiance 95%, [3,1;3,9]) en 1991, 3,3 cas [3,0;3,7] en 1999 et 3,2 cas [2,8;3,5] en 2008 (Duval *et al*, 2012). Le nombre de cas d'endocardite infectieuse est estimé à environ 1500 par an en France.

L'épidémiologie de l'EI a évolué au cours de ces dernières décennies. Plusieurs études ont rapporté une tendance à l'augmentation de l'incidence de la maladie depuis la fin des années 90 (Erichsen, Gislason, et Bruun 2016; Cresti et al. 2017; Pant et al. 2015; Dayer et al. 2015; Keller et al. 2017) tandis que d'autres ont, comme les enquêtes françaises, souligné sa stabilité (Duval *et al*, 2012; DeSimone *et al*, 2015; Toyoda *et al*, 2017). Le Tableau 1 ci-après présente l'évolution de l'incidence de l'EI au cours des dernières décennies dans différents pays.

Tableau 1. Evolution de l'incidence de l'endocardite infectieuse au cours des dernières décennies selon les pays

Référence	Pays Période, d'étude	Source de données	Population (*effectif)*	Définition Diagnostic d'EI	Incidence pour 100,000 PA	Evolution de l'incidence
(Duval *et al*, 2012)	France, 1991, 1999, 2008	Enquêtes épidémiologiques annuelles	Tous cas suspects d'EI (> 20 ans) hospitalisés dans 3 régions françaises *(993 au total avec 323 en 1991; 331 en 1999; et 339 en 2008)*	critères modifiés de von Reyn et Durack	incidence annuelle 3,5 (3,1 - 3,9) en 1991, 3,3 (3,0 -3,7) en 1999, 3,2 (2,8 - 3,5) en 2008	Stable
(DeSimone *et al*, 2015)	USA, 2007-2013	Registre des endocardites de la Mayo Clinic et Etude épidémiologique	Tous cas d'EI (>18 ans) hospitalisés dans le comté d'Olmested *(51)*	critères modifiés de Durack	incidence ajustée sur l'âge et le sexe de 7,4 (5,3-9,14) entre 2007 et 2013	Stable
(Pant *et al*, 2015)	USA, 2000-2011	Base médico-administrative	Tous cas d'EI hospitalisés aux USA *(457052)*	classification CIM-9	incidence annuelle entre 11 en 2000 et 15 en 2011	Augmentation significative entre 2000 et 2011 (p <0,001)
(Dayer et al. 2015)	Grande-Bretagne 2000-2013	Base médico-administrative	Tous cas d'EI en Grande-Bretagne *(19 804)*	classification CIM-10	Non communiquée	Augmentation significative après 2008
(Erichsen *et al*, 2016)	Danemark, 1994-2011	Base médico-administrative	Tous cas incidents d'EI *(5486)*	classification CIM-10	incidence entre 3,93 en 1994–1996 et 7,55 en 2009–2011	Augmentation significative (en particulier chez les hommes et la population âgée)
(Keller *et al*, 2017)	Allemagne, 2005-2014	Base médico-administrative	Tous cas d'EI hospitalisés en Allemagne *(94364)*	classification CIM-10	incidence annuelle moyenne de 11,6	Augmentation significative entre 2005 et 2014
(Cresti *et al*, 2017)	Italie, 1998-2014	Base clinique et Base médico-administrative	Tous cas suspects d'EI département de cardiologie de l'hôpital du Misericordia (Centre tertiaire de la province du Grosseto) *(1807/167 EI)*	critères modifiés de Durack et classification CIM-9	incidence moyenne de 4,6	Augmentation significative (en particulier au sein de la population âgée et EI associées au soin)
(Toyoda *et al*, 2017)	USA, 1998-2013	Base médico-administrative	Tous cas incidents d'EI dans les états de Californie et New York *(75829)*	classification CIM-9	incidence annuelle standardisée sur âge, sexe et ethnie entre 7,6 (IC95% 7,4-7,9) et 7,8 (7,6-8,0)	Stable

EI : Endocardite Infectieuse ; PA : Personnes-Année ; CIM : Classification Internationale des Maladies

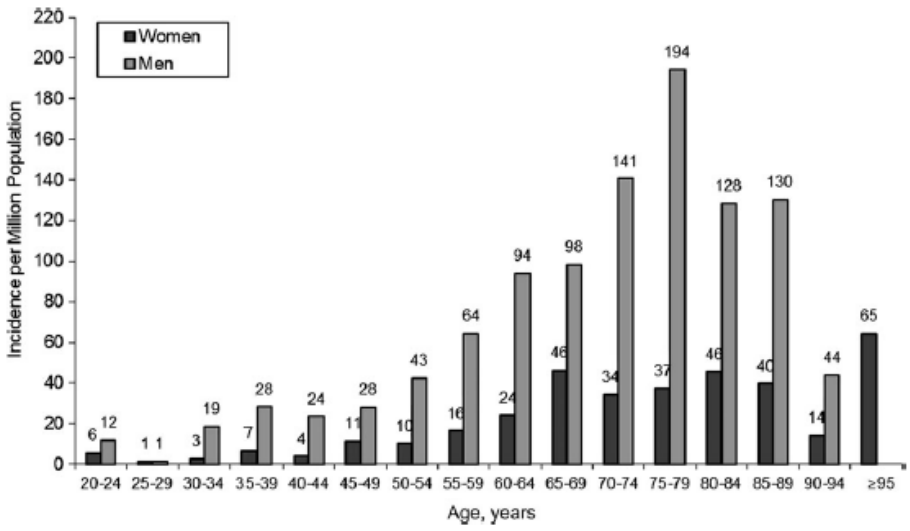
L'ensemble des études menées dans les pays industrialisés s'accorde à souligner les modifications importantes des caractéristiques des patients présentant une EI au cours de ces dernières années. Autrefois considérée comme une maladie du sujet jeune atteint de rhumatisme articulaire aigu (RAA), l'âge moyen au diagnostic a augmenté. En France, il se situe actuellement autour de 60 ans et s'accroit régulièrement avec l'augmentation de l'espérance de vie (Duval *et al*, 2012).

Le fait que l'EI résulte de la rencontre d'une bactérie et d'une lésion valvulaire explique que la variation de l'une ou de l'autre de ces deux situations a des effets sur l'incidence globale de la maladie. Jusqu'à la fin des années 1970, les valvulopathies rhumatismales et les cardiopathies cyanogènes congénitales constituaient les deux principales cardiopathies prédisposantes de l'EI. Alors que le pourcentage des patients atteints de RAA représentait environ 50% des patients dans les séries d'EI des années 1950, il ne représente plus que 5 à 12% des séries d'EI dans les pays industrialisés (Hoen & Duval, 2013).

Parallèlement, de nouveaux facteurs prédisposants sont apparus favorisant la genèse d'une bactériémie ou favorisant la greffe des microorganismes sur le cœur. Parmi ces nouveaux facteurs de risque de bactériémie à l'origine d'endocardite, figurent la toxicomanie intraveineuse et la réalisation de gestes invasifs (Friedman *et al*, 2002). La greffe des microorganismes sur le cœur est quant à elle favorisée par la présence de matériel prothétique intracardiaque (prothèse valvulaire mécanique ou biologique, stimulateur cardiaque, défibrillateur intracardiaque) (Cabell *et al*, 2004) ou par les cardiopathies dégénératives des sujets âgés. La prévalence des patients porteurs de matériels intracardiaques dans les séries d'EI a augmenté, dans des proportions qui dépassent l'augmentation du nombre de matériels implantés; 30% des patients des séries actuelles d'EI ont une EI sur prothèse valvulaire cardiaque. Les patients porteurs de matériel intracardiaque, ceux présentant une cardiopathie cyanogène non opérée, ou ceux avec antécédents d'EI ont des taux d'incidence 100 fois supérieurs à ceux de la population générale.

Les modifications concernent aussi la proportion des patients hémodialysés (McCarthy & Steckelberg, 2000) ou diabétiques (Murdoch *et al*, 2009) dans les séries récentes d'EI, dans lesquelles leurs proportions respectives augmentent et dépassent chacune 20% (Murdoch *et al*, 2009). La coexistence de plusieurs de ces conditions chez les patients âgés explique probablement l'augmentation de l'incidence de l'EI chez les individus de plus de 65 ans. De même, un plus grand recours aux soins de cette population âgée les expose ainsi à un risque élevé de survenue d'endocardites dites « liées aux soins ». Ces dernières, qu'ils s'agissent d'EI nosocomiales ou d'EI liées aux soins non nosocomiales, représentent actuellement environ 30% des cas. Le sexe ratio homme/femme demeure de 2/1 (Murdoch *et al*, 2009) pour des raisons inexpliquées. La figure 1 ci-dessous présente la répartition de l'incidence de l'EI par âge et par sexe dans la population française.

Figure 1. Répartition de l'incidence de l'endocardite infectieuse par âge et par sexe ; tirée de Selton-Suty *et al*, 2012



Les évolutions des caractéristiques des patients présentant une EI se sont accompagnées d'une transformation du paysage microbiologique dominé autrefois par les streptocoques oraux, aujourd'hui par les staphylocoques. Une méta-analyse de 26 articles publiés entre 1993 et 2003,

réunissant un total de 3784 épisodes d'EI, a rapporté que les staphylocoques avaient maintenant supplanté les streptocoques oraux et occupaient la première place dans la répartition des micro-organismes responsables d'EI (Moreillon & Que, 2004). Si cette description tend à rendre compte d'une évolution générale, d'importantes disparités géographiques existent, notamment entre pays. L'augmentation de la proportion des EI à staphylocoques est particulièrement marquée aux Etats-Unis (19). Ainsi, dans une étude observationnelle à base populationnelle réalisée dans un comté rural du Minnesota, les proportions respectives d'EI à streptocoques et à staphylocoques restaient stables au cours de la période 1970-2000 (Tleyjeh *et al*, 2005). En 2007, une revue systématique des études épidémiologiques à base populationnelle d'EI suggérait également au terme d'une analyse en métarégression des tendances temporelles, qu'au mieux il n'existait pas d'augmentation de la proportion ou de l'incidence des EI à staphylocoques au fil du temps et que même la tendance pourrait être inverse (Tleyjeh *et al*, 2007).

Les différences constatées entre les études, à la fois dans l'évolution de l'incidence et dans certaines caractéristiques des EI peuvent être expliquées par diverses raisons : les difficultés liées au diagnostic de la maladie, les différences de définitions d'EI retenues dans les études (critères de Durack ou codage à partir de la Classification Internationale des Maladies), les populations d'étude et les sources de données elles-mêmes. Certaines études de type cohorte ont été réalisées dans des centres hospitaliers tertiaires (Steckelberg *et al*, 1990) tandis que d'autres ont inclus des centres hospitaliers généraux non tertiaires. Le choix des centres peut ainsi induire un biais de recrutement (Steckelberg *et al*, 1990; Kanafani *et al*, 2010; Fernández-Hidalgo *et al*, 2011). Il a été en effet montré que les caractéristiques des EI prises en charge dans les centres universitaires tertiaires étaient significativement différentes de celles des patients pris en charge dans d'autres centres hospitaliers, ce qui nécessite un recueil exhaustif des cas pour appréhender correctement le profil de cette maladie.

Une alternative proposée dans d'autres études pour s'affranchir des biais de recrutement et augmenter la validité externe des résultats a été d'utiliser comme source de données des bases

médico-administratives; les bases de données médico-administratives constituent un outil puissant pour la recherche en épidémiologie et les études menées sur ces bases de données présentent potentiellement un certain nombre d'avantages, tels que la possibilité d'inclure de larges populations, permettant l'étude d'évènements rares. Néanmoins, leur volumétrie, l'architecture et la finalité économique de ces bases peuvent rendre délicate leur exploitation à des fins de recherche épidémiologiques. Ne contenant pas toutes les données médicales « validées » selon les critères épidémiologiques traditionnels, leur analyse requiert donc au préalable un travail méthodologique d'élaboration d'algorithmes pouvant combiner des codes diagnostics, des actes techniques ou des médicaments qui permettent d'identifier la pathologie. Dans le cas de l'endocardite infectieuse, les codes diagnostics issus de la Classification Internationale des Maladies (CIM) dans sa 9ème révision puis dans sa 10ème révision ont été utilisés pour définir l'endocardite infectieuse et des combinaisons de codes diagnostiques ont été effectuées pour définir le micro-organisme associé, l'origine de l'EI ou les caractéristiques des patients dans les articles publiés utilisant des bases de données médico-administratives (Pant *et al*, 2015; Cresti *et al*, 2017; Keller *et al*, 2017; Toyoda *et al*, 2017).

2.2 Pronostic

En dépit de l'amélioration des outils diagnostics, de l'avènement des traitements anti-infectieux et des progrès de la chirurgie cardiaque, l'EI reste grevée d'une morbidité et d'une mortalité importante. Cette dernière est de l'ordre de 20 % à la phase initiale intra-hospitalière (Murdoch *et al*, 2009; Duval *et al*, 2012; Selton-Suty *et al*, 2012; Hoen & Duval, 2013) et semble ne plus diminuer ces dernières années. Les principaux facteurs pronostiques sont d'ordre cardiologique, microbiologique et thérapeutique. La létalité de l'EI est plus élevée chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque (Romano *et al*, 2004; Habib *et al*, 2005), chez ceux présentant une dysfonction ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque clinique (Baddour *et al*, 2005). Sur le plan microbiologique, les EI à staphylocoques sont classiquement grevées d'un pronostic plus sombre que celles à streptocoques (Nadji *et al*, 2005; Thuny *et al*, 2005; Duval *et al*, 2012) avec des taux de

létalité variables selon les micro-organismes responsables d'environ 4 à 16% pour les streptocoques viridans, 15 à 25% pour les entérocoques, 25 à 47% pour *Staphylococcus aureus*, supérieure à 50% pour *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae et les champignons (Mylonakis & Calderwood, 2001). Le rôle bénéfique de la chirurgie précoce en phase aiguë, notamment dans certaines indications précises telles que les patients en insuffisance cardiaque ou les EI à staphylocoques, se confirme, avec une diminution de la mortalité initiale et sur la survie à moyen terme (Vikram *et al*, 2003; Cabell *et al*, 2005; Habib *et al*, 2005).

Outre ces principaux facteurs, il faut noter l'importance pronostique de l'âge, de l'existence d'une complication neurologique et/ou d'un phénomène embolique (Millaire *et al*, 1997), d'une insuffisance rénale (Conlon *et al*, 1998) et d'une comorbidité telle que diabète ou néoplasie sous-jacente (Chu *et al*, 2004) en termes d'augmentation de la létalité.

Après la phase hospitalière, le risque de rechute est de l'ordre de 3%, et le risque de récidive ultérieure de l'ordre de 11% (Tornos *et al*, 1992; Mansur *et al*, 2001). A 6 mois, la mortalité est de l'ordre de 25%. Tenant compte de la présentation initiale et de l'évolution au cours de l'hospitalisation, Hasbun et al. ont proposé un score pronostique de mortalité à 6 mois à partir d'une série de plus de 500 patients. Ce score prend en compte la présence de comorbidité (Charlson comorbidity index), les troubles de la conscience (léthargie, désorientation, coma), l'insuffisance cardiaque, le microorganisme responsable autre que streptocoque viridans et le traitement médical sans recours à la chirurgie ; il permet de classer les patients en 4 groupes dont la mortalité prédite à 6 mois varie de 7 à 69% (Hasbun *et al*, 2003).

Les patients qui sortent guéris de l'hôpital ont un taux annuel de mortalité de l'ordre de 3%. L'année qui suit l'hospitalisation est marquée par une morbidité et une mortalité encore élevées (Delahaye *et al*, 1995; Verhagen *et al*, 2009). A 1 an, plus d'un tiers des patients n'avait pas repris une activité professionnelle à son niveau antérieur et environ 11% souffrait encore de stress post-traumatique dans l'étude de Verhagen et al. Le taux de survie à 5 ans varie entre 55% et 85% selon les études (Delahaye *et al*, 1995; Romano *et al*, 2004). A 10 ans, la survie est de l'ordre de 50 à 70%.

La survie est inférieure pour les EI sur prothèses que sur valves natives (Castillo *et al*, 2000; Netzer *et al*, 2002).

3. Physiopathologie

L'endocardite est une inflammation de l'endocarde, le plus souvent au niveau de sa partie valvulaire, généralement secondaire à la greffe et à la multiplication d'un agent infectieux. Comme précédemment évoqué, elle survient préférentiellement sur un cœur pathologique (cardiopathie), dont les lésions favoriseraient la greffe bactérienne à l'occasion d'une bactériémie. Le passage des bactéries dans la circulation sanguine peut se faire soit dans des conditions dites physiologiques et/ou spontanées, soit dans des situations pathologiques (érysipèle, prostatite, abcès…), soit dans des conditions iatrogènes ou induites par des procédures. La multiplication des bactéries au niveau de l'endocarde a pour conséquence le développement de lésions infectieuses associant principalement:

- des végétations infectées, lésions proliférantes constituées d'amas de fibrine, de plaquettes et de micro-organismes,
- des lésions de destruction valvulaire, ulcérations et perforations.

L'extension de l'infection aux structures voisines peut conduire à la rupture de cordages mitraux, un abcès péri-valvulaire, une fistulisation intercavitaire. Les lésions valvulaires ont pour conséquence l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance valvulaire responsable d'une régurgitation.

Les végétations sont à l'origine de manifestations infectieuses et immunologiques à distance par essaimage d'emboles dans la circulation sanguine de micro-organismes qui se fixent au niveau

des viscères avec constitution de foyers septiques secondaires et recirculation d'antigènes et de complexes immuns qui peuvent se déposer et entraîner des lésions de vascularite.

Au niveau des artères, la conjonction des lésions de vascularite d'origine immunologique et des emboles septiques peut aboutir à un anévrisme, dit "mycotique", caractérisé par une paroi fragile, particulièrement exposée à la rupture, responsable d'hémorragies viscérales.

L'endocarde étant faiblement vascularisé, les bactéries y sont protégées de la phagocytose par leur glycocalix et le réseau de fibrine ; l'infection se développe donc relativement à l'abri des défenses immunitaires de l'hôte, avec des inoculums bactériens très élevés au sein des végétations. D'autre part, il se produit un passage permanent de bactéries dans le sang avec recolonisation secondaire des végétations responsable d'une bactériémie prolongée. Ceci explique la nécessité de recourir à une antibiothérapie bactéricide prolongée pour le traitement de cette infection afin d'éviter la pérennisation de l'infection ou la survenue d'une rechute.

4. Cardiopathies à risque

Les taux d'incidence d'EI varient selon le type de cardiopathie tel qu'indiqué dans le paragraphe dédié à l'épidémiologie. La définition d'une « cardiopathie à risque » tient compte non seulement de l'incidence de l'endocardite infectieuse sur cette cardiopathie, mais aussi de sa gravité (Michel & Acar, 1992). L'identification des cardiopathies à risque d'endocardite est ainsi le plus souvent réalisée de façon indirecte en comparant l'incidence de survenue d'endocardite dans une population de patients porteurs d'une telle cardiopathie comparativement à l'incidence de l'endocardite dans la population générale (Strom *et al*, 1998). Elle peut être aussi réalisée en suivant des cohortes de patients porteurs d'une telle cardiopathie et en mesurant l'incidence de survenue des cas d'endocardite (Gersony *et al*, 1993; Zuppiroli *et al*, 1995; Morris *et al*, 1998; Spirito *et al*, 1999).

Le choix du niveau au-dessus duquel le risque de survenue d'endocardite est considéré comme élevé est naturellement subjectif. Toute classification a donc ainsi une valeur uniquement informative. Selon la classification en vigueur, sont distinguées :

- Les cardiopathies à incidence élevée d'endocardite infectieuse de l'ordre de 100 fois plus élevée que dans la population générale, dites à « haut risque ». Ces cardiopathies sont:
    - les prothèses valvulaires (mécaniques, homogreffes ou bioprothèses),
    - les antécédents d'EI,
    - certaines cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées et dérivations chirurgicales pulmonaires-systémiques.

  Les cardiopathies à incidence élevée d'endocardite infectieuse, notamment les prothèses valvulaires et antécédent d'EI sont aussi celles où la morbidité et la mortalité de l'endocardite sont les plus élevées.

- Les cardiopathies à incidence intermédiaire d'endocardite infectieuse, d'environ « 10 à 50 » fois supérieure, dites à « risque moins élevé ». Ces cardiopathies sont :
    - les valvulopathies aortiques: insuffisance aortique, rétrécissement aortique, bicuspidie,
    - l'insuffisance mitrale,
    - le prolapsus valvulaire mitral avec insuffisance mitrale et/ou épaississement valvulaire,
    - les cardiopathies congénitales non cyanogènes sauf communication interauriculaire,
    - la cardiomyopathie hypertrophique obstructive avec souffle à l'auscultation.
- Les cardiopathies à incidence faiblement augmentée d'endocardite infectieuse de moins de 10 fois supérieure à celle de la population générale. Ces cardiopathies sont:
    - les sténoses pulmonaires congénitales, l'insuffisance mitrale en dehors du prolapsus valvulaire mitral et le rétrécissement mitral.

5. Bactériémies et microorganismes responsables d'endocardites infectieuses

En sus d'un contexte de prédisposition cardiaque, et en dehors de l'inoculation per opératoire, le préambule nécessaire au développement d'une EI est la survenue d'une bactériémie.

5.1 Principaux microorganismes responsables de bactériémies

Il n'existe pas de surveillance épidémiologique en routine des bactériémies en France. Les données disponibles proviennent d'études épidémiologiques ponctuelles publiées.

Les principaux microorganismes isolés dans les bactériémies sont *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) dont les incidences sont estimées à 35 et 25 cas par an et pour 100 000 habitants respectivement. Alors que les bactériémies à *E. coli* sont exceptionnellement à l'origine d'une greffe sur l'endocarde, *S. aureus* présente, quant à lui, un tropisme cardiaque. Le risque de localisations septiques secondaires et, notamment une localisation endocardique, est une des caractéristiques des bactériémies à *S. aureus* ; le risque de développer une EI varie selon les études entre 4% et 40% (Bai *et al*, 2017) avec une probabilité médiane autour de 13% (Intervalle interquartile : 10%-21%). Alors que les bactériémies à *S. aureus* non compliquées, sans localisation septiques secondaires, nécessitent une durée de traitement d'environ 14 jours, la durée de traitement en cas de bactériémies compliquées est d'environ 4-6 semaines, du fait du risque de rechute en cas de traitement court dans cette dernière situation. Il est donc primordial d'identifier ces complications.

En troisième position des microorganismes les plus fréquemment responsables de bactériémies, vient *Streptococcus pneumoniae* avec une incidence estimée d'environ 10 cas par an pour 100 000 habitants (Laupland, 2013). Le risque d'EI associé aux infections invasives à pneumocoques est très faible et non quantifié dans la littérature.

D'autres microorganismes et notamment les entérocoques figurent parmi les isolats les plus fréquemment identifiés dans les bactériémies communautaires (Uslan *et al*, 2007; Laupland, 2013; Laupland & Church, 2014). Les taux d'incidence ont été estimés par Pinholt et *coll*. à 7 cas par an et pour 100 000 habitants pour les bactériémies à *Enteroccocus faecalis* et à 1 cas par an et pour 100 000 habitants pour *Enterococcus faecium*. Le risque d'EI associé aux bactériémies à entérocoques a été estimé de l'ordre de 13% avec un taux de létalité associé de près de 38% (Bouza *et al*, 2015).

En dehors de ces 5 microorganismes les plus fréquemment rencontrés, d'autres microorganismes peuvent également être responsables de bactériémies, dans une moindre mesure, avec pour certains un tropisme cardiaque et un risque d'EI. C'est notamment le cas des streptocoques oraux. Certains gestes buccodentaires mais aussi certains gestes physiologiques de la vie courante (tels que la mastication, l'usage de fils ou de brossettes inter-dentaires…) peuvent engendrer un passage de bactéries de la cavité buccale à la circulation sanguine et induire des bactériémies à streptocoques oraux. Le plus souvent, ces bactériémies sont transitoires et inapparentes mais peuvent, chez des patients ayant une cardiopathie à « haut risque », être à l'origine d'EI. Ce dernier point sera abordé ultérieurement dans le paragraphe dédié à la prophylaxie de l'EI. Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude n'a, à ce jour, été en mesure de quantifier le risque d'EI secondaire aux bactériémies à streptocoques oraux.

Parmi l'ensemble des microorganismes responsables de bactériémies, décrits ci-dessus, tous n'ont pas nécessairement un tropisme cardiaque comme en témoigne la fréquence très variable d'EI associée.

5.2 Principaux microorganismes responsables d'endocardites

L'identification des microorganismes responsables de l'EI s'effectue dans le sang par les hémocultures, au niveau des foyers primitifs ou secondaires, au niveau de la porte d'entrée ou par culture de matériel valvulaire ou prothétique prélevé lors d'une intervention. Pour environ 85% des

EI, une hémoculture est positive. Les principales espèces bactériennes en cause sont les Cocci Gram positifs qui représentent environ 80% des microorganismes responsables d'EI (staphylocoques, streptocoques, entérocoques).

5.2.1 EI à staphylocoques

Les staphylocoques (*Staphylococcus aureus* et staphylocoques à coagulase négative) sont responsables aujourd'hui d'environ 40% de l'ensemble des EI en Europe (Murdoch *et al*, 2009; Slipczuk *et al*, 2013) ; *Staphylococcus aureus* (S*. aureus*) dont la porte d'entrée est généralement cutanée, représente à lui seul près de 30% des cas, devenant ainsi le principal microorganisme en cause dans l'EI. De plus sa présence est généralement associée à un pronostic plus péjoratif que celui des autres microorganismes avec une mortalité intra-hospitalière qui s'élève autour de 25 à 47% (del Rio *et al*, 2009; Selton-Suty *et al*, 2012). La place prépondérante du *S. aureus* dans les EI, sa létalité élevée d'une part, associé à la part importante qu'il occupe dans les bactériémies d'autre part, soulèvent la question d'une recherche systématique d'EI devant toute bactériémie à *S. aureus*.

5.2.2 EI à streptocoques et entérocoques

Dans la dernière enquête épidémiologique française de 2008, les streptocoques représentaient environ 36 % de l'ensemble des EI. Ils constituent un groupe hétérogène de microorganismes incluant notamment les streptocoques oraux (18,7%), les streptocoques d'origine digestive (anciennement groupe D) (12,5%) et les streptocoques pyogéniques (5%). Les streptocoques oraux d'origine le plus souvent buccodentaire regroupent plusieurs espèces, dont les principales sont *S. sanguis, S. mitis, S. salivarius, S. mutans* et dont on rapproche *Gemella morbillorum* (anciennement *S. morbillorum*). Les streptocoques digestifs forment le complexe « *Streptococcus bovis/Streptococcus equinis* » qui comprend plusieurs espèces commensales du tube digestif de l'homme (*S. gallolyticus*…).

Les entérocoques, dont les portes d'entrées sont majoritairement digestive et urinaire, principalement *Enteroccocus faecalis* et *Enterococcus faecium*, sont retrouvés dans près de 10% des EI (Murdoch *et al*, 2009; Selton-Suty *et al*, 2012).

5.2.3 EI à hémocultures négatives

Dans environ, 10% des cas d'EI, les hémocultures sont négatives pouvant refléter deux situations différentes :

- les hémocultures peuvent être « négativées » par un traitement antibiotique (Hoen & Duval, 2013) ; dans cette situation, le profil microbiologique est supposé proche de celui des EI à hémoculture positive décrit précédemment ;
- les EI peuvent être secondaires à d'autres microorganismes de culture difficile, voire impossible avec les techniques habituelles de microbiologie.

Les autres microorganismes, à croissance lente ou impossible à cultiver avec les techniques usuelles, responsables d'EI sont de nature variée incluant principalement :

- Les bactéries du groupe HACEK (*Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomyctemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae et K. denitrificans*) responsables d'environ 1% des EI dans l'enquête française de 2008. Ces micro-organismes d'origine buccodentaire nécessitent une culture prolongée et leur identification est souvent difficile.
- Les bactéries à développement intra-cellulaire obligatoire ou prédominant : *Coxiella burnetii, Chlamydia, Bartonella, Tropheryma whippelii*. Elles représentent environ 5% des EI. Le diagnostic de ces EI repose sur des prélèvements spécifiques pour cultures cellulaires et amplification génique.

6. Manifestations cliniques

Le diagnostic clinique d'EI est souvent difficile du fait du polymorphisme de la maladie. Par ailleurs, l'intensité des symptômes et leur évolution dans le temps sont également variables.

Dans environ 25% des cas, le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic d'EI est supérieur à 1 mois allant même jusqu'à plus de 3 mois dans 8% des cas (N'Guyen *et al*, 2017). Un délai tardif au diagnostic est souvent associé à un tableau clinique insidieux dû à des microorganismes peu virulents comme les streptocoques oraux ou digestifs.

La présentation clinique classique sous la forme d'une fièvre d'origine inconnue représente une minorité des cas. La combinaison de plusieurs symptômes non spécifiques doit conduire à évoquer le diagnostic.

6.1 Le syndrome infectieux

La fièvre est le symptôme majeur et est fréquemment présente, observée dans 80% des cas dans l'enquête française de 2008, bien que n'étant d'aucune spécificité. Elle peut revêtir diverses formes, allant de clochers thermiques avec frissons dans les formes aigues à un fébricule prolongé parfois non ressenti par le patient pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois dans les formes chroniques. Elle peut aussi cependant être modérée ou quasi absente chez certains sujets en raison de terrain âgé, d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique sévère, lors d'EI à germes peu virulents ou après une antibiothérapie préalable (Moreillon & Que, 2004). A l'inverse, le syndrome infectieux peut être au premier plan, responsable de tableaux septiques parfois sévères (hyperthermie sévère, choc septique) particulièrement dans les formes nosocomiales, dans les EI à germes très virulents (staphylocoque, candida) et dans les EI compliquant précocement l'implantation d'une prothèse valvulaire.

Les marqueurs inflammatoires sont fréquemment perturbés, notamment une hyperleucocytose, une augmentation de la vitesse de sédimentation et/ou de la C réactive protéine présente chacune chez 2/3 des patients (Crawford & Durack, 2003; Murdoch *et al*, 2009).

D'autres symptômes sont fréquemment associés dans l'EI subaiguë, comme l'anorexie, l'amaigrissement, l'existence de sueurs nocturnes et l'asthénie. La splénomégalie est présente dans

20 à 40% des cas ; elle est fréquemment observée dans les formes chroniques de l'EI ; elle peut être douloureuse en cas d'embolie splénique ou d'infarctus splénique.

6.2 Les signes cardiaques

L'apparition ou la modification d'un souffle constitue le second signe clinique majeur d'EI, surtout évocateur s'il s'agit d'un souffle de régurgitation, témoignant de la destruction valvulaire par le processus infectieux. L'association fièvre + souffle est très évocatrice du diagnostic d'endocardite. D'autres manifestations cardiaques peuvent survenir au cours de l'évolution telles qu'une insuffisance cardiaque ou exceptionnellement des atteintes coronaires par embolie ou péricardiques.

6.3 Les manifestations extracardiaques

Elles sont fréquentes dans l'EI et traduisent le caractère systémique de l'EI. Ces atteintes sont généralement liées à des phénomènes emboliques à l'origine de localisations secondaires. Il peut s'agir notamment de manifestations :

- cutanées ou cutanéo-muqueuses (nodule d'Osler au niveau de la pulpe des doigts ou orteils, placard érythémateux de Janeway, purpura pétéchial ou conjonctival….)
- articulaires (arthralgies, lombalgies, myalgie, spondylodiscite…)
- neurologiques, elles-mêmes révélatrices parfois de l'EI de type ischémiques ou hémorragiques. Ces embolies peuvent être cliniquement silencieuses et leur fréquence est donc accrue lorsqu'elles sont recherchées par des examens d'imagerie systématique (Duval *et al*, 2010).

6.4 Autres tableaux cliniques

Dans certaines situations, comme par exemple lorsqu'un traitement antibiotique préalable inadapté masque le syndrome fébrile, ou lorsque les manifestations de premier plan sont de type accident

cérébral embolique, ou en présence de matériel intra-cardiaque type pacemaker ou défibrillateur implantable, les manifestations cliniques de l'EI peuvent être particulièrement trompeuses.

L'extrême polymorphisme clinique de l'EI et l'absence de signes cliniques pathognomoniques a conduit Richet et al. (Richet *et al*, 2008) à proposer un score basé sur une combinaison de signes cliniques précoces non spécifiques et de marqueurs biologiques pour prédire le risque d'EI chez des patients avec une suspicion d'EI à l'admission. Ainsi les patients présentant au moins 6 des critères suivants avaient une probabilité d'EI de 83% (sexe masculin, valvulopathie préexistante, fièvre, embole, accident vasculaire cérébral, nodule d'Osler, splénomégalie, hyperleucocytose, thrombocytopénie, augmentation de la vitesse de sédimentation) alors que cette dernière n'était que de 4% chez les patients sans aucun critère.

La Figure 2 ci-après, extraite des recommandations de la société savante européenne de cardiologie publiées en 2009, illustre la diversité des modes de présentation clinique. Le pronostic étant dépendant de la précocité du diagnostic, il est particulièrement important de disposer d'outils diagnostic performants et d'être en mesure de les appliquer**.**

Figure 2. Illustration de la diversité des modes de présentation clinique de l'EI ; tirée des recommandations de la société savante européenne de cardiologie ESC 2009 (Gilbert Habib et al. 2009)

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.

En conclusion, le diagnostic clinico-biologique d'EI est souvent difficile à établir du fait de la diversité des signes d'appels, des localisations secondaires pouvant être au premier plan et de certaines complications parfois révélatrices. De plus, les symptômes diversement associés chez un individu donné, surviennent progressivement au cours de l'histoire naturelle de l'EI et de la démarche diagnostique qui l'accompagne.

7. Examens diagnostiques

Un certain nombre d'examens complémentaires sont indispensables pour établir le diagnostic de l'endocardite infectieuse qui repose, le plus souvent sur la combinaison d'arguments cliniques, microbiologiques (hémocultures) et échocardiographiques.

7.1 Hémocultures

Les hémocultures sont le premier examen de référence affirmant la bactériémie et permettant d'isoler le microorganisme dans environ 85% des EI. Pour une efficacité diagnostique optimale, elles doivent obéir à certaines règles :

- au moins 3 hémocultures doivent être pratiquées à au moins 1 heure d'intervalle ;
- elles doivent être pratiquées par prélèvement veineux direct, en évitant la contamination par un cathéter de perfusion ;
- elles doivent être pratiquées avant toute antibiothérapie, si nécessaire après une fenêtre antibiotique de quelques heures à quelques jours ;
- elles doivent être répétées en cas de frissons ou de pics fébriles ;
- elles doivent être cultivées en milieu aérobie et anaérobie, de façon suffisamment prolongée pour permettre l'identification de germes à croissance lente ou d'identification difficile, comme ceux à développement intracellulaire obligatoire.

Lorsque les hémocultures sont négatives ou lorsqu'un microorganisme spécifique est soupçonné (*Bartonella* spp., *Brucella* spp., et *Coxiella burnetii*, responsable de la fièvre Q (Fournier *et al*, 1996)), des sérologies doivent être pratiquées. Un microorganisme peut également être recherché au niveau d'une porte d'entrée, ou d'un foyer secondaire, ou à partir d'une culture de valve ou de matériel prothétique après intervention chirurgicale.

Pour les micro-organismes typiques d'EI (*Staphylococcus aureus*, streptocoques oraux, streptocoque bovis *(S. gallolyticus…)*, entérocoque d'acquisition communautaire en l'absence de foyer infectieux primitif, bactéries du groupe HACEK), 2 séries d'hémocultures séparées positives sont suffisantes pour considérer le diagnostic d'EI.

Pour les micro-organismes moins susceptibles d'être responsables d'EI, les hémocultures doivent être positives de façon prolongée pour évoquer une EI ; c'est-à-dire au moins 2 séries positives prélevées à 12 heures d'intervalle ou au moins 3 séries positives à condition que l'intervalle entre la première et la dernière série soit supérieur à 1 heure.

Enfin, pour *Coxiella burnetii*, une seule hémoculture positive suffit pour considérer le diagnostic d'EI.

7.2 Examens d'imagerie

7.2.1 Echocardiographie

C'est le deuxième examen de référence dans le diagnostic de l'endocardite. L'échocardiographie occupe une place centrale dans l'EI, à la fois pour son rôle diagnostique, sa valeur pronostique et sa place dans la décision thérapeutique. L'échographie cardiaque est un moyen simple et performant pour détecter l'atteinte valvulaire de l'EI.

Trois aspects échocardiographiques sont évocateurs d'EI :

- La végétation, caractérisée par une masse mobile appendue aux feuillets valvulaires natifs, aux prothèses valvulaires ou aux sondes de stimulateurs;
- L'abcès péri-valvulaire caractérisé par une zone péri-valvulaire vide d'échos le plus souvent au niveau du manchon aortique ;

- L’apparition d’une nouvelle fuite péri-prothétique. Ce signe, nécessite, pour être considéré comme critère majeur, d’être certain que la fuite est réellement d’apparition récente et de disposer donc d’un examen échographique de référence.

L’échographie cardiaque peut être effectuée par voie transthoracique (ETT) ou par voie transoesophagienne (ETO). Le tableau ci-après compare les caractéristiques de ces deux examens.

Tableau 2. Comparaison des performances, avantages et inconvénients de l'échocardiographie transthoracique (ETT) et transoesophagienne (ETO) pour le diagnostic de l'endocardite infectieuse

Examen	ETT	ETO
Principe	Sonde positionnée sur la peau par voie externe	Sonde située à l'extrémité d'un endoscope souple introduit, après anesthésie locale dans l'œsophage du patient
Performances	Détection de végétations (Roudaut *et al*, 1993): - Sensibilité ≈ 75% - Spécificité ≈ 90% Détection d'abcès péri-valvulaire (Daniel *et al*, 1991): - Sensibilité ≈ 50% - Spécificité ≈ 90%	Détection de végétations (Roudaut *et al*, 1993): - Sensibilité ≈ 90% - Spécificité ≈ 90% Détection d'abcès péri-valvulaire (Daniel *et al*, 1991): - Sensibilité ≈ 90% (sauf pour abcès antérieur de petite taille pour lesquels l'ETT a une meilleure sensibilité) - Spécificité ≈ 90%
Avantages	Non invasif	Meilleure visibilité : - des structures postérieures du cœur (en particulier valves et oreillettes) - dans les situations générant une atténuation du signal ultrasonore (obésité, période post-opératoire précoce) - chez les patients porteurs de prothèse valvulaires Meilleures performances diagnostiques
Inconvénients	Moins bonnes performances diagnostiques	Semi invasif - Plus désagréable pour le patient Plus long (temps de préparation et de réalisation de l'examen) Complications rares mais possibles (< 1% ; mortalité ≤1/10 000) Coût plus élevé

Devant toute suspicion d'EI, une échocardiographie doit être réalisée dans les plus brefs délais. Les recommandations des sociétés savantes américaines (AHA) et européennes (ESC) concernant la séquence des indications respectives de l'ETT et de l'ETO ne sont pas identiques. Dans les recommandations européennes de 2015 (Habib *et al*, 2015), l'ETT doit être pratiquée en 1ère intention et l'ETO pratiquée en cas d'ETT négative lorsque le degré de suspicion d'EI est élevé et en particulier dans les conditions où la qualité de l'examen n'est pas optimale (prothèses…). En cas d'ETO initiale négative et si le degré de suspicion d'EI reste élevé, une nouvelle série d'ETT et d'ETO doit être réalisée dans les 5 à 7 jours.

Les dernières recommandations américaines de 2015 (Baddour *et al*, 2015) préconisent d'emblée la réalisation d'une ETT et d'une ETO chez les patients à risque élevé d'EI ou chez ceux pour lesquels le degré de suspicion est, à priori, élevé.

Une attention particulière est portée dans les recommandations aux patients présentant une bactériémie à *S. aureus*. Devant la virulence de ce microorganisme et les conséquences dévastatrices sur les valves cardiaques, il apparait indispensable de s'interroger sur l'existence d'une éventuelle atteinte endocardique. Ainsi, les recommandations Européennes de 2015 indiquent que chez ces patients, une ETT ou une ETO devrait être réalisée en fonction des facteurs de risques individuels des patients et du mode d'acquisition de la bactériémie. Les recommandations américaines mentionnent que des travaux sont nécessaires pour définir les patients présentant une bactériémie à *S. aureus* à très faible risque d'EI pour lesquels une ETT seule, sans ETO complémentaire, suffirait à exclure une EI.

En pratique clinique, une échocardiographie n'est pas systématiquement réalisée chez tous les patients présentant une bactériémie à *S. aureus.* Une méta-analyse d'articles publiés réunissant 5 études prospectives conduites entre 2006 et 2011 et regroupant 3 395 patients présentant une bactériémie à *S. aureus* (Kaasch *et al*, 2014), a rapporté qu'une échocardiographie avait été réalisée dans 56,8% des cas et ce dans des proportions qui variaient selon les études entre 43,3% et 79,3%. Une revue systématique de la littérature publiée en 2014 basée sur les études observationnelles

s'intéressant à la place de l'ETO dans les bactériémies à *S. aureus* (Holland *et al*, 2014) rapportait que le recours à l'ETO variait selon les études de 15% à 80%.

La réalisation systématique d'une ETO chez tous les patients peut faire l'objet de réserves pour plusieurs raisons. Il s'agit d'un examen semi-invasif, désagréable pour le patient, nécessitant une sédation pouvant être à l'origine de complications. Lorsque la suspicion clinique d'EI est faible et que la qualité des images obtenues par l'ETT est correcte en l'absence de signes évocateurs d'EI, une ETO supplémentaire pourrait ne pas être nécessaire. Par ailleurs, même s'il a été montré qu'elle était coût-efficace, l'ETO (Heidenreich *et al*, 1999) nécessite des ressources plus importantes que l'ETT en matière d'équipements et de temps humain.

Dans ce contexte, plusieurs études ont proposé des critères pour guider le recours à l'échocardiographie chez les patients présentant une bactériémie à *S. aureus* (Tableau 3). Parmi ces études, deux d'entre-elles étaient prospectives (Kaasch *et al*, 2011; Khatib & Sharma, 2013) : Dans leur étude, Kaasch et al. ont proposé des critères s'appliquant uniquement chez les patients présentant des bactériémies à *S. aureus* nosocomiales. Dans la seconde étude incluant des patients toutes origines de bactériémies confondues, *Khatib et al*. ont sélectionné des variables permettant d'identifier les patients à faible risque d'EI chez qui une échocardiographie pourrait ne pas être réalisée. Leurs critères incluaient notamment une rechute à 100 jours, ce qui limitait grandement l'utilisation du score dans la pratique clinique au chevet du patient. Deux autres études (Palraj *et al*, 2015; Showler *et al*, 2015) publiées en 2015 étaient rétrospectives et leur méthodologie n'a pas permis le suivi des patients après l'hospitalisation initiale pour s'assurer de l'absence d'EI. De plus, *Showler et al*. ont exclu de leur analyse les 267 patients (32%) qui n'avaient pas eu d'échocardiographie, à l'origine d'un biais de sélection. En effet, ces patients avaient moins fréquemment des bactériémies communautaires, étaient moins souvent usagers de drogues par voie intraveineuse et avaient moins souvent une bactériémie prolongée. Les résultats de Palraj et al. ne sont, quant à eux, pas applicables à la population des usagers de drogues par voie intraveineuse, en raison du nombre limité de patients présentant cette caractéristique dans leur étude. Le tableau 3 ci-

après synthétise les principales études proposant des critères ou scores pour guider le recours à l'échocardiographie chez les patients présentant une bactériémie à S. *aureus.*

En résumé, aucune de ces études ne proposait de score applicable facilement par les cliniciens, quel que soit le mode d'acquisition de la bactériémie et aucune d'entre elles n'a inclus une large population de patients ayant un suivi prospectif et/ou une échocardiographie systématique.

Tableau 3. Synthèse des études proposant des critères ou scores pour guider le recours à l'échocardiographie chez des patients présentant une bactériémie à *S. aureus*

Référence	Source de données	Mode d'acquisition de la bactériémie	Nb patients	% échocardiographie	Suivi jusqu'à 12 semaines	Critère de jugement	Construction du score /identification des critères	Validation	Facteurs prédictifs d'EI inclus dans le score/critères
(Kaasch *et al*, 2011)	Analyse post-hoc de 2 études de cohortes prospectives (INSTINCT et SABG)	Nosocomial	304+432	ETT/ETO dans les 14 jours - 39,8% (INSTINCT) - 57,4% (SABG)	Non	EI certaine selon critères modifiés de Durack	Analyse univariée (Tests exacts de Fisher)	Pseudo-validation externe identification des facteurs dans les 2 cohortes (INSTINCT et SABG)	Bactériémie prolongée> 4 jours Dispositif intracardiaque Hémodialyse Ostéomyélite non vertébrale
(Khatib & Sharma, 2013)	Analyse post-hoc de 3 études de cohortes prospectives	Communautaire ou associé aux soins	805	ETT dans les 28 jours 36,6%	Non (revue des dossiers médicaux à 100 jours)	EI certaine selon critères modifiés de Durack	Analyse univariée	Pas de validation	Bactériémie prolongée > 3 jours Dispositif intracardiaque Foyer secondaire Rechute à 100 jours
(Showler *et al*, 2015)	Etude de cohorte rétrospective	Communautaire ou associé aux soins	833	64,7 % ETT *Analyses statistiques réalisées uniquement dans cette sous population*	Non	EI certaine selon critères modifiés de Durack	Prédicteurs identifiés à partir d'un modèle de régression logistique	Validation interne (méthode de split sample)	ETT non concluante Usager de drogue intraveineuse Matériel prothétique intracardiaque/antécédent d'EI/valvulopathie Bactériémie communautaire
(Palraj *et al*, 2015)	Etude de cohorte rétrospective monocentrique	Communautaire ou associé aux soins (Hors usagers de drogues par voie intraveineuse)	678	ETO dans les 14 jours 68%	Non (revue des dossiers médicaux)	EI certaine selon critères modifiés de Durack	Prédicteurs identifiés à partir de 2 modèles de régression logistique (modèle 1 : J1 ; modèle 2 :J5 après le diagnostic de bactériémie)	Validation interne (méthode de bootstrap classique)	Bactériémie communautaire Bactériémie prolongée> 3 jours Dispositif intracardiaque
(Heriot *et al*, 2015)	Etude de cohorte rétrospective monocentrique	Communautaire ou associé aux soins	532	ETT/ETO dans les 30 jours 64%	Non (revue des dossiers médicaux)	EI sur arguments échographiques (certains ou possibles)	Pas de construction de score – Analyse descriptive	Pas de validation	Bactériémie communautaire Bactériémie prolongée> 3 jours Dispositif intracardiaque

.2.2 Autres examens d'imagerie

Les nouvelles techniques d'imagerie (imagerie par résonnance magnétique cérébrale, scanner multicoupe, tomographie par émission de positons (TEP) au flurorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (18F-FDG) couplée à un scanner, scintigraphie aux leucocytes marqués couplée à un scanner) prennent une place de plus en plus importante dans la mise en évidence des complications emboliques extracardiaques, mais aussi des lésions cardiaques, notamment dans les situations où l'échocardiographie est prise en défaut comme en présence de matériel implanté (prothèse valvulaire, pacemaker, défibrillateur)(Feuchtner *et al*, 2009; Duval *et al*, 2010; Hyafil *et al*, 2013). Une place toute particulière leur est faite dans la classification diagnostique proposée par les recommandations européennes de 2015 (Habib *et al*, 2015).

8. Classification diagnostique

Devant la grande variété sémiologique de l'EI, il a paru nécessaire d'en uniformiser la définition par des critères diagnostiques. Les anciennes classifications diagnostiques étaient essentiellement basées sur les constatations chirurgicales ou anatomiques (critères de von Reyn) (Von Reyn *et al*, 1981) et ne comptaient pas sur l'apport de l'échocardiographie, peu répandue à l'époque. La classification actuellement la plus utilisée est celle de la Duke University (critères de Durack) qui tient compte de données cliniques, bactériologiques et échocardiographiques (Durack *et al*, 1994; Li *et al*, 2000).

Hormis les rares situations où un examen histologique valvulaire (en cas de chirurgie ou d'autopsie) permet un diagnostic formel, le diagnostic repose, le plus souvent sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, échocardiographiques et microbiologiques (hémocultures) regroupés en critères majeurs et mineurs. Selon le nombre de critères, le diagnostic d'EI est considéré comme certain, possible ou rejeté. Les tableaux 4 et 5 présentent les différents critères diagnostiques et la classification diagnostique définissant l'EI.

Plusieurs travaux ont montré que l'application de ces critères avait une sensibilité diagnostique de l'ordre de 80% lorsqu'ils étaient appliqués à la fin du suivi des patients dans les études épidémiologiques (en général 3 mois après le début de la prise en charge pour suspicion d'EI) (66,68). Cependant dans les situations diagnostiques difficiles, comme dans les EI sur prothèse valvulaire ou en présence de matériel intracardiaque implanté, la sensibilité des critères de Durack est moins élevée et a été estimée autour de 50% (Lamas & Eykyn, 1997).

Plusieurs études ont montré que l'ajout du résultat des nouvelles techniques d'imagerie comme critère majeur, augmentait la sensibilité diagnostique de la classification (Duval *et al*, 2010; Erba *et al*, 2012; Saby *et al*, 2013). Dans l'étude de *Saby et al*. (Saby *et al*, 2013) la sensibilité du diagnostic de l'EI était de 73% avec la TEP chez les patients porteurs de prothèses valvulaires. Les recommandations européennes de 2015 ont donc proposé d'adjoindre comme critères majeurs 1) une hyperfixation pathologique au niveau de la prothèse valvulaire (plus de 3 mois après sa mise en place) détectée par une TEP au 18FDG couplée à un scanner ou par une scintigraphie aux leucocytes marqués couplée à un scanner et 2) des lésions paravalvulaires mises en évidence par un scanner multicoupe. Ont été également ajoutés dans ces mêmes recommandations comme critère mineur, la présence d'emboles vasculaires cliniquement silencieuses détectées par imagerie (Tableau 4).

Cependant, il est important de garder en mémoire que les critères de Durack ont été proposés initialement dans un souci d'uniformisation à des fins épidémiologiques et pour faciliter les études de recherche clinique et non pour aider le clinicien dans sa pratique quotidienne. En raison de la grande diversité clinique de l'EI, ces critères ne pourront jamais remplacer le jugement clinique, mais tout au plus constituer une aide au diagnostic. Il est peu probable enfin que des critères uniques puissent être définis dans une pathologie par essence aussi diverse.

Tableau 4. Définition des critères diagnostiques de Durack modifiés tels que décrits dans les recommandations européennes (ESC) et américaines (AHA) de 2015

Critères Majeurs	
Hémocultures positives	
a) Au moins 2 hémocultures séparées positives à un microorganisme typique d'EI - Streptocoque oraux (streptocoque viridans)[a] - Streptocoque bovis (streptocoque gallolyticus...)[b] - *Staphylococcus aureus* - Entérocoque d'acquisition communautaire en l'absence de foyer infectieux primitif - HACEK[c]	
b) Hémocultures positives de façon persistante à un même microorganisme susceptible de causer une EI à savoir: - ≥ 2 hémocultures positives prélevées à plus de 12 h d'intervalle ou - 3/3 ou la majorité des hémocultures (si ≥ 4 réalisées) positives et intervalle séparant la première de la dernière soit ≥ 1 heure	
c) 1 hémoculture positive à *Coxiella burnetii*, ou titre d'IgG phase I > 1/800	
Preuve d'une atteinte cardiaque	
a) Echographie cardiaque - végétation - abcès, pseudoanévrysme, fistule intracardiaque - perforation valvulaire ou anévrysme - apparition d'1 déhiscence para prothétique	
b) Détection d'un souffle de régurgitation préalablement inconnu à l'auscultation	**(AHA)**
c) Hyperfixation pathologique au niveau de la prothèse valvulaire détectée par 18FDG -TEP/scanner (si implantation de prothèse > 3 mois) ou détectée par scintigraphie aux leucocytes marqués/scanner	**(ESC)**
d) Lésions paravalvulaires détectées par un scanner multicoupe	**(ESC)**
Critères Mineurs	
Situations prédisposantes (cardiopathie à risque ou toxicomanie par voie intraveineuse)	
Fièvre > 38°C	
Phénomènes vasculaires *(dont emboles cliniquement silencieuses détectées uniquement par imagerie)* - embole artériel - infarctus pulmonaire septique - anévrysme mycotique - accident vasculaire cérébral hémorragique - hémorragie sous conjonctivale - érythème de Janeway	**(ESC)**
Phénomènes immunologiques - glomérulonéphrite - nodule d'Osler - tache de Roth - facteur rhumatoïde positif	
Microbiologique - Hémocultures positives ne remplissant pas les conditions des critères majeurs - sérologie positive d'un microorganisme responsable d'endocardite	

Note : Les informations en italiques sont spécifiées uniquement dans l'une des recommandations.

[a] *Streptococcus mitis, S. oralis, S. sanguis, S. gordonii, S. parasanguis, S mutans, S. salivarius, S.vestibularis*

[b] *Streptococcus gallolyticus subsp gallolyticus (S. bovis I) ; S infantarius supsp infantarius (S. bovis II/1) ; S. gallolyticus subsp pateurinus S. bovis II/2)*

[c] *Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae.*

Tableau 5. Classification diagnostique de l'endocardite infectieuse à partir des critères de Durack modifiés ; tiré de Li *et al*, 2000

Endocardite infectieuse « Certaine »
Critères pathologiques (histologiques ou bactériologiques de la valve, ou d'un abcès intracardiaque ou d'une végétation qui a embolisé)
- Identification d'un micro-organisme à la culture ou à l'examen histologique - Aspect anatomopathologique évocateur d'endocardite active
Critères cliniques
- 2 critères majeurs - 1 critère majeur et 3 critères mineurs - 5 critères mineurs
Endocardite infectieuse « Possible»
- 1 critère majeur et 1 ou 2 critères mineurs - 3 ou 4 critères mineurs
Endocardite infectieuse «Exclue»
- Diagnostic alternatif évident - Résolution des symptômes avec une antibiothérapie de moins de 4 jours (≤) - Absence de signe évocateur d'endocardite à la chirurgie ou autopsie chez des sujets ayant reçu moins de 4 jours d'antibiothérapie (≤) - Ne remplit pas les critères d'endocardite possible

9. Complications

Les complications de l'EI sont fréquentes et peuvent être le mode de révélation de la maladie dont les symptômes sont peu spécifiques. Elles sont la conséquence de l'infection, de sa diffusion locale et générale par des phénomènes emboliques et greffes métastatiques, et des réactions immunologiques générales qu'elle engendre.

9.1 Complications hémodynamiques

Les complications hémodynamiques sont la conséquence des dégâts valvulaires, c'est-à-dire des perforations, déchirures valvulaires ou ruptures de cordages mitraux consécutives au processus infectieux. Ces lésions sont à l'origine de régurgitations aiguës qui peuvent engendrer une insuffisance cardiaque aiguë. L'insuffisance cardiaque aigue est l'une des complications majeures de

l'EI par sa fréquence et sa gravité et demeure responsable d'une mortalité élevée. Dans la dernière enquête française de 2008, une insuffisance cardiaque était présente chez 34% des patients et elle était un des 4 facteurs prédictifs indépendants de mortalité hospitalière avec l'âge, l'infection due au staphylocoque et les complications cérébrales (Selton-Suty *et al*, 2012). La survenue d'une insuffisance cardiaque était associée une augmentation de 50% de la mortalité hospitalière.

9.2 Complications emboliques

Les complications emboliques sont dues à la migration dans la circulation sanguine générale de végétations valvulaires à l'origine de localisations secondaires cérébrales ou périphériques pouvant entraîner une ischémie aiguë du territoire concerné, mais aussi une infection à distance du foyer valvulaire.

Dans les grandes séries récentes, la fréquence des embolies cliniques est estimée entre 40 et 50% : 16 à 20% d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques et 23 à 33% d'embolies d'autres localisations (Murdoch *et al*, 2009; Selton-Suty *et al*, 2012). Dans l'enquête française, il existait en outre 6 % d'AVC hémorragiques, en rapport avec la transformation secondaire d'un AVC ischémique ou avec la rupture d'un anévrisme mycotique. Les embolies peuvent être cliniquement silencieuses et leur fréquence est donc accrue lorsqu'elles sont recherchées par des examens d'imagerie systématique (Di Salvo *et al*, 2001). Une étude publiée en 2010 ayant inclut 130 patients avec un diagnostic d'EI pour lesquels une IRM cérébrale avait été systématiquement réalisée a montré la présence de lésions lésions cérébrales chez 82% des patients (IC 95%, 75-89) et dans 79% de ceux sans signes cliniques neurologiques (Duval *et al*, 2010).

Les facteurs prédictifs des complications emboliques les plus constamment retrouvés sont la taille des végétations et une infection à *S. aureus* (Habib *et al*, 2015). La survenue d'un AVC clinique augmente la mortalité de l'endocardite, ce qui ne semble pas être le cas des embolies silencieuses (Thuny *et al*, 2007).

9.3 Complications infectieuses

En règle générale, la fièvre de l'EI disparaît après 2 ou 3 jours de traitement adapté et 90% des patients sont totalement apyrétiques après 2 semaines de traitement ; la persistance de la fièvre doit faire évoquer, entre autre, la persistance du processus infectieux au niveau cardiaque avec extension des lésions et souvent présence d'un abcès ou possiblement des signes d'infection à distance (emboles septiques) : localisations ostéo-articulaires (ostéite, arthrite, spondylodiscite), méningées.

9.4 Autres complications

D'autres complications peuvent également être présentes : vascularite engendrée par le dépôt d'antigènes et de complexes immuns au niveau de la paroi des vaisseaux sanguins, insuffisance rénale aigue par glomérulonéphrite…

10. Traitement curatif

10.1 Traitement antibiotique

Le traitement de l'endocardite infectieuse est une urgence thérapeutique et doit se faire en en milieu hospitalier. Le traitement antibiotique de l'EI nécessite une administration intraveineuse, prolongée d'un ou plusieurs agents à activité bactéricide (Hoen & Duval, 2013; Baddour *et al*, 2015; Habib *et al*, 2015). Le choix des antibiotiques tient compte de la nature du microorganisme, de sa sensibilité aux agents antiinfectieux, de la nature de la valve atteinte (valve native ou valve prothétique), de la fonction rénale et de l'existence ou non d'une allergie aux antibiotiques.

La durée habituelle de traitement des endocardites sur valve native est de 2 à 6 semaines selon le microorganisme et sa sensibilité aux antibiotiques. Les endocardites sur valve prothétique liées au staphylocoque nécessitent un traitement plus prolongé d'au moins 6 semaines.

10.2 Traitement chirurgical

Un traitement chirurgical est réalisé chez approximativement la moitié des patients atteint d'une EI à la phase aigüe aboutissant, soit à une préservation de la valve et à sa réparation, soit à un remplacement valvulaire par une prothèse biologique ou mécanique. La chirurgie peut avoir lieu, soit à la phase aigüe de l'infection, soit plus tardivement, après stérilisation des lésions (Gutierrez-Martin *et al*, 2010). La réalisation d'une intervention de chirurgie valvulaire durant la phase aiguë d'une endocardite infectieuse, c'est-à-dire durant le traitement antibiotique, a pour but de traiter ou de prévenir les trois types de complications : hémodynamiques (insuffisance cardiaque aigue), emboliques (végétations à haut potentiel embolique à savoir les végétations volumineuses, les végétations de la valve mitrale, celles associées à une EI à S. *aureus*) et infectieuses (infection non contrôlée par le traitement antibiotique).

Bien que ces complications exposent à un risque élevé, le risque opératoire est également accru. Une concertation médico-chirurgicale est ainsi nécessaire pour évaluer l'indication, le délai optimal de réalisation et la balance bénéfice/risque qui doit se faire au mieux au cours d'une réunion multidisciplinaire dont la tenue est recommandée (Bannay *et al*, 2011; Habib *et al*, 2015).

11. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse

Malgré les progrès dans la prise en charge médico-chirurgicale, la mortalité à la phase initiale de l'EI reste stable et relativement élevée autour de 20%. La prise en charge est onéreuse en raison de la durée longue des hospitalisations et du recours fréquent à la chirurgie cardio-vasculaire. Ces éléments incitent à mettre en œuvre une stratégie de prévention et il s'agit là d'une préoccupation constante depuis plus de soixante ans basée sur une lutte contre d'éventuelles portes d'entrée cutanée, le maintien d'une bonne hygiène buccodentaire et sur une antibioprophylaxie lors de la réalisation de certains gestes buccodentaires, dont le bien-fondé, de cette dernière mesure est controversé.

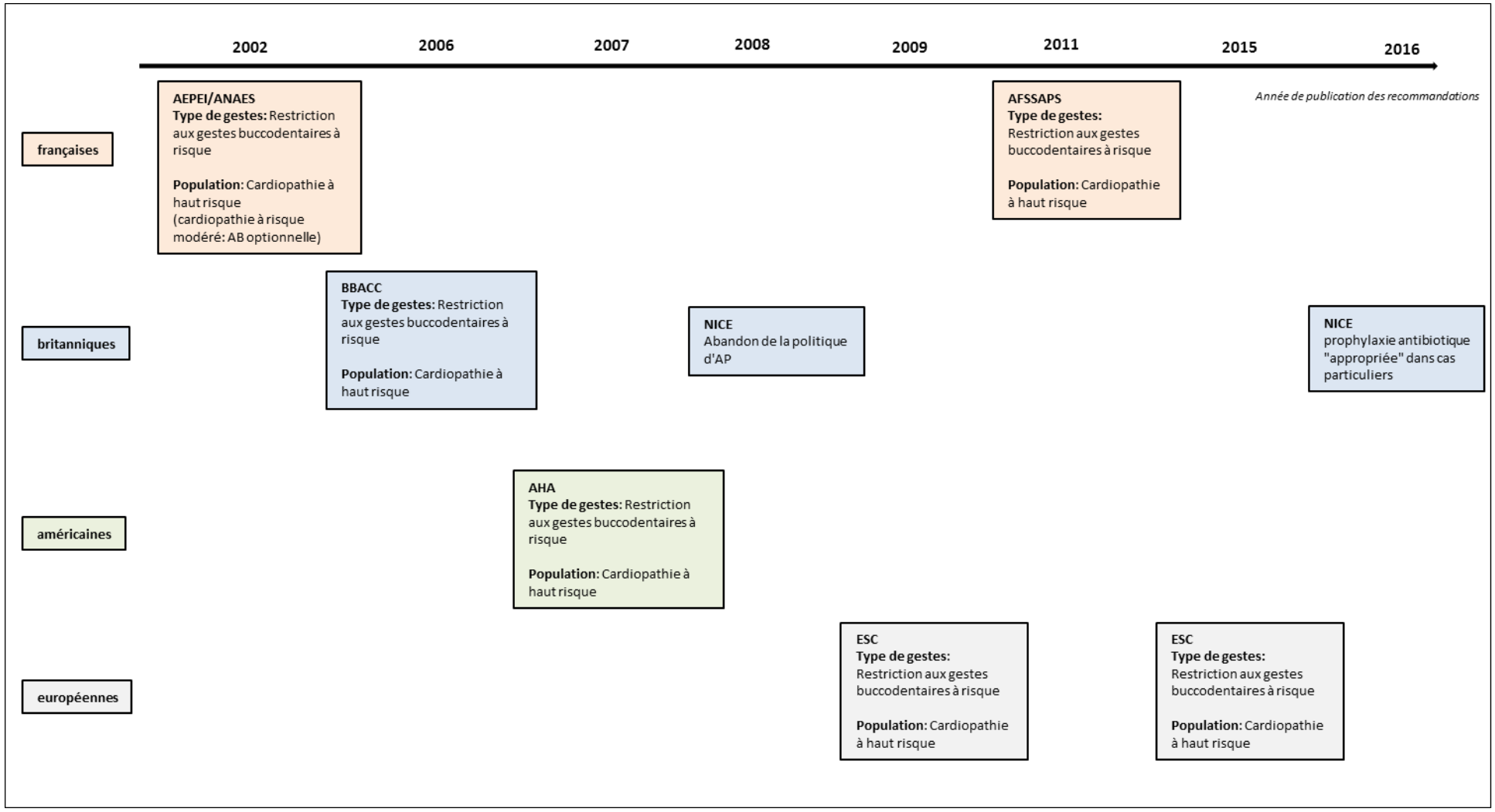
11.1 Evolution des recommandations d'antibioprophylaxie

La stratégie de prophylaxie de l'EI a été modifiée de façon très importante aux cours des 15 dernières années dans la plupart des pays tendant vers une restriction des indications de l'antibioprophylaxie. Les recommandations françaises publiées en 2002 ont été les premières à mettre un terme au recours systématique à l'antibioprophylaxie, dans un contexte d'augmentation progressive des indications depuis les premières recommandations de 1954 (Danchin *et al*, 2005). Ont fait suite les recommandations britanniques (2006 puis 2008) (Richey *et al*, 2008), celles de l'association américaine de cardiologie (AHA 2007) (Wilson *et al*, 2007) et celles de l'association européenne de cardiologie de (ESC 2009 puis 2015) (Habib *et al*, 2009, 2015) qui ont toutes évolué vers une réduction des indications voire une suppression de l'antibioprophylaxie dans les recommandations britanniques de 2008. Les recommandations françaises les plus récemment publiées proviennent du groupe de travail de l'AFSSAPS de 2011 sur l'antibiothérapie en pratique buccodentaire. Elles sont conformes aux recommandations européennes de 2009/2015 et aux recommandations américaines de 2007.

Récemment, les recommandations britanniques (NICE) ont été légèrement modifiées en juillet 2016 après la publication d'une étude ayant rapporté une augmentation de l'incidence d'EI faisant suite à l'abandon de la stratégie d'antibioprophylaxie (Dayer *et al*, 2015) ; ces modifications ont porté sur l'ajout d'un mot dans le texte en vigueur des recommandations qui est passé de « l'antibioprophylaxie de l'EI n'est pas recommandée » à « l'antibioprophylaxie de l'EI n'est pas recommandé en routine ». L'ajout de ce mot s'est accompagné d'une mention précisant que « dans des cas particuliers, la prophylaxie antibiotique pouvait être appropriée » (Thornhill *et al*, 2016).

La figure 3 ci-après synthétise l'évolution des politiques d'antibioprophylaxie de l'EI en pratique buccodentaire au cours des 15 dernières années.

Figure 3. Evolution des politiques d'antibioprophylaxie (AP) en pratique buccodentaire au cours des 15 dernières années



Les différents points suivants ont contribué aux politiques de restriction des indications de la prophylaxie de l'EI dans les différents pays:

1. certains gestes de la vie quotidienne tels que le brossage de dents ou la mastication induisent aussi fréquemment des bactériémies « spontanées », passant inaperçues, que les procédures invasives « provoquées » occasionnelles préalablement identifiées comme à risque d'induire une EI (Durack, 1995; Roberts, 1999; Forner *et al*, 2006; Duval & Leport, 2008; Veloso *et al*, 2011). Le bon sens fait admettre sans difficulté que ces bactériémies « spontanées » et/ou physiologiques sont extrêmement plus fréquentes, puisque faisant suite à des gestes quotidiens, que les bactériémies provoquées, qui ne sont qu'occasionnelles. Les bactériémies spontanées sont d'intensité (en termes de quantité de bactéries/ml) comparable à celles des bactériémies provoquées.

   De plus, certaines données suggèrent qu'une mauvaise hygiène buccodentaire et les maladies parodontales (plaque dentaire, maladie gingivale…) seraient plus fréquemment à l'origine de bactériémies que les procédures dentaires invasives (Lockhart *et al*, 2009). Le tableau n° 6 ci-après, extrait des recommandations françaises de 2002 sur la prophylaxie de l'endocardite infectieuse, collige les informations publiées dans la littérature concernant la fréquence et l'intensité des bactériémies d'origine dentaire à la suite de différentes procédures. Il est important de souligner que ces différents éléments ne sont que des indicateurs de fréquence ou d'intensité de la bactériémie mais ne reflètent pas directement le risque d'EI ; il n'existe pas de seuil de bactériémie au-delà duquel une procédure ou un geste serait considéré comme susceptible de provoquer une EI.

Tableau 6. Bactériémies d'origine dentaire faisant suite à différentes procédures ; tiré des recommandations françaises 2002

Situations	Bactériémie	
	Fréquence %	Intensité (UFC*/ml)
Mastication	17-51	
Brossage dentaire	38	
Hydropulseur	7-50	
Fil dentaire	20-60	
Examen dentaire	17	0,28
Traitements exodontiques (Extraction)		
simple	18- 94	1,12
multiples	13-85	12,8
Traitements gingivaux		
détartrage	17-70	2,16
gingivectomie	83	
Traitements parodontaux		
Chirurgie	32-88	
Traitements endodontiques		
Sans dépassement	0	
Avec dépassement	20-31	
Traitements de dentisterie restauratrice		
Rétraction gingivale	32	
Ablation de sutures	5	
Traitements endodontiques	42	
Polissage dentaire	24	5,47
Anesthésie intraligamentaire	97	
Pose de la digue	30	1962
Pose de matrice	32	4,8
Fraisage lent	12	0.3
Fraisage rapide	4	1,9

*UFC : unité formant colonie

2. La prévalence des cardiopathies prédisposantes pour lesquelles une prophylaxie étaient habituellement recommandée est beaucoup plus élevée que précédemment considérée avec

près de 3,3% (IC95% [2,6%; 4,0%]) de la population adulte française ayant une prédisposition cardiaque connue (Duval *et al*, 2006).

3. Le risque de développer une EI après une procédure invasive n'ayant pas fait l'objet d'une antibioprophylaxie est très faible (Duval *et al*, 2006) et à supposer qu'elle soit totalement efficace, l'utilisation large de l'antibioprophylaxie n'éviterait qu'un nombre très faible d'endocardites : près de 46 000 doses d'antibiotiques seraient nécessaires pour éviter une EI.

4. Actuellement, il n'existe pas d'étude scientifique de «haut niveau de preuve» établissant la responsabilité ou l'absence de responsabilité des gestes buccodentaires dans la genèse d'une EI et permettant de conclure quant à l'efficacité ou à l'inefficacité de l'antibioprophylaxie associée. Compte tenu de la rareté de l'EI, des défis logistiques et financiers nécessaires à la réalisation d'études prospectives, aucun essai randomisé, ni aucune étude de cohorte n'ont pu être réalisés, les seules études comparatives publiées ont apporté des résultats discordants quant à la responsabilité des procédures buccodentaires dans la genèse de l'EI. Le tableau ci-après décrit les caractéristiques et principaux résultats des études observationnelles publiées sur l'association entre gestes buccodentaires, antibioprophylaxie et endocardite infectieuse.

Tableau 7. Principales études observationnelles comparatives sur l'association entre gestes buccodentaires, antibioprophylaxie et endocardite infectieuse

Référence	Plan expérimental	Définition des Cas *(effectif)*	Définition des Témoins *(effectif)*	Exposition	Résultats/ Conclusion
(Imperiale & Horwitz, 1990)	Cas-témoin	Patients hospitalisés pour 1er épisode d'EI sur valve native précédé par un geste buccodentaire dans les 12 semaines *(n=8)*	Patients sans EI appariés sur l'âge, le type de cardiopathie et la fréquence des gestes buccodentaires *(n=24)*	Prise d'un AB recommandé avant et après le geste buccodentaire	1/8 (13%) cas avec AB 15/24 (63%) témoins avec AB OR=0,09 - borne supérieure de l'IC95%: 0,93 **Effet protecteur de l'AB**
(Van der Meer *et al*, 1992)	Cas-témoin	Patients hospitalisés pour EI sur valve native avec cardiopathie sous-jacente ayant eu une procédure médicale/ geste buccodentaire avec indication d'AB prophylaxie dans les 180 jours *(n=48)*	Patients sans EI appariés sur le type de cardiopathie, l'âge et le type de procédure ou gestes buccodentaires *(n=200)*	AB prophylaxie	8/48 (16,7%) cas avec ATB 26/200 (13,0%) témoins avec AB OR=1,04 ; IC95% [0,36;2,99]
(Lacassin *et al*, 1995)	Cas-témoin	Patients avec EI certaine, probable ou possible (Exclusion des patients avec remplacement de prothèse valvulaire dans les 12 mois précédent l'EI) (n=171)	Patients sans EI appariés sur le sexe, l'âge, le type de cardiopathie (n=171)	Toutes procédures invasives (dont gestes buccodentaires)	Les gestes dentaires pris dans leur ensemble n'étaient pas associés avec un excès de risque d'EI (tendance à l'augmentation de risque pour détartrage et traitement canalaire) p=0,065
(Strom *et al*, 1998)	Cas-témoin	Patients avec EI certaine, possible ou probable d'origine communautaire en dehors des usagers de drogues par voie IV *(n=273)*	Individus sans EI (non hospitalisés) appariés sur l'âge, le sexe, la commune de résidence *(n=273)*	Gestes buccodentaires (dont invasifs et individualisation par type)	Gestes buccodentaires non significativement plus fréquents chez les cas que chez les témoins OR=0,8; IC95% [0,4;1,5]

Référence	Plan expérimental	Définition des Cas (effectif)	Définition des Témoins (effectif)	Exposition	Résultats/ Conclusion
(Porat Ben-Amy *et al*, 2009)	Case-crossover	Patients avec EI certaine ou possible période cas : 3 mois précédent l'EI *(n=170)*	périodes témoins: 3 périodes de 3 mois séparées par un washout de 3 mois (7-9; 13-15 et 19-21 mois précédent l'EI)	Gestes buccodentaires	Pas de différence significative entre la période cas et les périodes contrôles antérieures sur le nombre et type de geste (OR=1,23; IC95% [0,671;2,248])
(Chen *et al*, 2015)	Case-crossover	Patients hospitalisés pour 1er épisode d'EI (classification CIM-9) identification dans base médico-administrative Taiwanaise période cas : 3 mois précédent l'EI *(n=713)*	Périodes témoins: 3 périodes de 3 mois séparées par un washout de 3 mois (7-9; 13-15 et 19-21 mois précédent l'EI)	Gestes buccodentaires invasifs (individualisation par type)	Pas de différence significative entre la période cas et les périodes contrôles antérieures sur la fréquence des gestes invasifs (quel que soit le type de geste)
(Duval *et al*, 2017)	Cas-témoin	Patients hospitalisés pour EI à streptocoques oraux *(n=73)*	Patients hospitalisés pour EI à autre microorganisme *(n=201)*	Hygiène et gestes buccodentaires	Différences significatives entre les cas et les témoins (fréquence plus élevée chez les cas) - usage de brossettes inter-dentaires, fils dentaires (OR= 3,60; IC95% [1,35;9,87]) - gestes buccodentaires dans les 3 mois précédent (OR=3,49; IC95% [1,26;9,69]

EI : Endocardite Infectieuse ; AB : Antibiotique, CIM : Classification Internationales des Maladies, IV : Intraveineuse ; OR : Odds Ratio.

Parmi ces études, 5 étaient des études cas-témoins (Imperiale & Horwitz, 1990; Van der Meer *et al*, 1992; Lacassin *et al*, 1995; Strom *et al*, 1998; Duval *et al*, 2017) sujettes à des biais de mémorisation notamment en raison du recueil rétrospectif des informations

concernant les gestes buccodentaires. Leur méthodologie était hétérogène sur le plan des définitions d'exposition et des catégories de cas et de témoins. Par ailleurs, rares étaient celles qui ont pris en compte l'hygiène buccodentaire comme facteur d'ajustement dans la relation entre gestes buccodentaires et EI (Duval *et al*, 2017).

Pour s'affranchir de ce biais de confusion potentiel, deux études ont proposé des méthodologies de type case-crossover (Porat Ben-Amy *et al*, 2009; Chen *et al*, 2015). Il s'agit d'un type de plan expérimental à un seul groupe développé par Maclure en 1991 (Maclure, 1991) permettant d'étudier l'effet transitoire d'une exposition ponctuelle sur le risque de survenue d'un évènement d'intérêt aigu. Chaque sujet présentant l'évènement d'intérêt est son propre témoin. L'exposition lors d'une période qui précède immédiatement l'événement d'intérêt (dite période à risque) est comparée à l'exposition au cours de période(s) contrôle(s) antérieure(s) (dites période(s) témoin(s)). Si une association existe entre l'exposition et l'évènement d'intérêt alors l'exposition doit être plus fréquente pendant les périodes à risque que lors des périodes témoins. L'intérêt principal de ce plan expérimental est de minimiser les facteurs de confusion liés à certaines caractéristiques permanentes du sujet (facteurs génétiques, socio-économiques…) mais également de faciliter le choix des témoins. Néanmoins, ces deux études étaient dotées d'une faible puissance, la population était majoritairement non considérée comme étant à « haut risque d'EI» et ces études ne disposaient pas ou peu d'informations quant au microorganisme responsable de l'EI.

Une revue systématique de la Cochrane Library publiée en 2013 (Glenny *et al*, 2013) dont l'objectif était d'évaluer le rôle de l'antibioprophylaxie précédant un geste buccodentaire invasif sur la réduction de la morbi-mortalité ou de l'incidence de l'endocardite chez des sujets à risque, n'a inclus pour des raisons méthodologiques qu'une seule étude cas-témoins (Van der Meer *et al*, 1992).

Par ailleurs, en dehors de ces études observationnelles comparatives, un certain nombre d'études ont examiné l'effet des modifications des recommandations en matière d'antibioprophylaxie de l'EI sur l'évolution de l'incidence de la maladie. Les résultats de ces études sont également discordants : certaines décrivent une augmentation de l'incidence suite aux restrictions relatives (Pant *et al*, 2015; Keller *et al*, 2017) ou totales (Dayer et al. 2015) en matière d'antibioprophylaxie alors que d'autres ne soulignent pas d'augmentation significative d'incidence (Duval *et al*, 2012; Bikdeli *et al*, 2013; DeSimone *et al*, 2015).

11.2 Recommandations actuelles

La stratégie de prévention de l'EI passe par l'identification précise des facteurs favorisants la survenue d'EI, liés d'une part aux caractéristiques des patients présentant certaines cardiopathies et, d'autre part, liés à certaines conditions ou liés à certains gestes reconnus comme associés à la survenue de bactériémies à des microorganismes rencontrés lors des EI. Tenant compte des éléments cités précédemment, l'antibioprophylaxie de l'EI est réservée, dans la plupart des pays, au groupe de patients à « haut risque » lors de la réalisation de «gestes buccodentaires invasifs » reconnus pour provoquer une bactériémie.

11.2.1 Patients à « haut risque »

Les patients porteurs d'une cardiopathie à « haut risque » sont les patients chez lesquels l'incidence de l'endocardite et la morbi-mortalité associée sont élevées en comparaison à celles de la population générale (cf § 4 Cardiopathies à risque). Ainsi, les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, ceux avec antécédent d'EI, et ceux atteints de certaines cardiopathies congénitales cyanogènes constituent le groupe de patients ciblé par la prophylaxie de l'EI.

En revanche, l'antibioprophylaxie de l'EI n'est aujourd'hui plus recommandée chez les patients présentant une cardiopathie définie comme étant « à risque moins élevé » d'endocardite infectieuse.

11.2.2 Gestes considérés à haut risque de bactériémie

Chez les patients « à haut risque » d'endocardite infectieuse, l'antibioprophylaxie est recommandée lors de la réalisation de gestes buccodentaires « invasifs ». La plupart des recommandations en matière de prophylaxie de l'EI considèrent le saignement comme un facteur prédictif important de la survenue de bactériémie, le saignement étant considéré comme le reflet du caractère invasif de la procédure. Cette invasivité reflèterait le mécanisme physiopathologique du passage d'une bactérie de la cavité buccale dans la circulation générale par l'intermédiaire des vaisseaux endommagés. Cette hypothèse comporte néanmoins quelques limites : certains gestes fréquemment responsables de bactériémies peuvent n'être qu'inconstamment responsables de saignements, comme le détartrage pour lequel un saignement n'est noté que dans 74% des cas (Roberts, 1999). La relation saignement, bactériémie, endocardite n'est pas clairement établie.

Néanmoins, à ce jour, sont considérés comme étant « invasifs » les gestes buccodentaires entrainant une effraction de la muqueuse orale (en dehors de l'anesthésie locale ou locorégionale) ou ceux impliquant une manipulation de la gencive ou de la région périapicale de la dent (par exemple détartrage, surfaçage, avulsion …). Une liste, à l'usage des chirurgiens-dentistes, précisant les gestes buccodentaires devant faire l'objet d'une antibioprophylaxie est présentée dans les recommandations françaises émises par l'AFSSAPS en 2011. Certains gestes buccodentaires sont même contre-indiqués chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse. Le tableau ci-après présente les gestes buccodentaires invasifs avec un risque de saignement significatif et distingue ceux contre-indiqués chez les patients à haut risque d'EI.

Tableau 8. Liste des gestes buccodentaires invasifs devant faire l'objet d'une antibioprophylaxie ou contre-indiqués chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse ; tiré des recommandations de l'AFSSAPS 2011

Anesthésie locale intraligamentaire	Contre-indiqué
Mise en place d'une digue	
Soins endodontiques : Traitement des dents à pulpe	
vivante	
non vivante, y compris la reprise de traitement canalaire	Contre-indiqué
Soins prothétiques à risque de saignement	
Soins parodontaux non chirurgicaux	
détartrage avec et sans surfaçage	
sondage	
Actes chirurgicaux	
Avulsions dentaires	
Dent saine	
Dent infectée	
Alvéolectomie	
Séparation des racines	
Amputation radiculaire	Contre-indiqué
Dent incluse ou en désinclusion	
Germectomie	
Transplantation/Réimplantation	Contre-indiqué
Chirurgie périapicale	Contre-indiqué
Chirurgie parodontale	Contre-indiqué
Freinectomies	
Biopsies des glandes salivaires accessoires	
Chirurgie osseuse	
Chirurgie implantaire	Contre-indiqué
Mise en place de matériaux de comblement	Contre-indiqué
Orthopédie dento-faciale	
Soins orthodontiques à risque de saignement	
Chirurgie pré-orthodontique des dents incluses ou enclavées	Contre-indiqué

En revanche, les gestes de prévention non sanglants, les soins conservateurs, les soins prothétiques non sanglants, la dépose postopératoire de sutures, la pose de prothèses amovibles, la pose ou l'ajustement d'appareils orthodontiques ou la prise de radiographies dentaires sont des

gestes buccodentaires « non invasifs » pour lesquels une antibioprophylaxie n'est pas indiquée quel que soit le niveau de risque du patient.

11.2.3 Antibioprophylaxie de l'EI

L'antibioprophylaxie a pour objectif de prévenir le développement d'une infection locale, générale ou à distance. Il a été montré, sur des modèles animaux, que les antibiotiques administrés en prophylaxie de l'EI diminuaient en partie la fréquence des bactériémies, mais qu'ils agissaient principalement après l'adhésion des bactéries sur l'endocarde, en inhibant leur croissance au sein de la végétation, permettant ainsi leur élimination progressive dans la circulation (Glauser *et al*, 1992).

Les antibiotiques indiqués dans la cadre de la prophylaxie de l'EI doivent être actifs sur les bactéries généralement responsables d'EI d'origine buccodentaire, c'est-à-dire principalement les streptocoques oraux.

L'antibioprophylaxie consiste en l'administration d'une dose unique d'amoxicilline 2 g per os (ou de clindamycine 600 mg per os en cas d'allergie aux pénicillines) dans l'heure qui précède l'acte buccodentaire invasif.

10.2.4 Autres mesures de prévention des endocardites d'origine buccodentaire

En dehors de l'antibioprophylaxie associée aux gestes buccodentaires « invasifs » chez les patients à « haut risque », le maintien d'une hygiène buccodentaire rigoureuse est capital pour prévenir les EI d'origine dentaire. Celui-ci repose sur un brossage correct et régulier des dents et sur une visite semestrielle chez le dentiste permettant des soins de détartrage réguliers et l'éradication des foyers infectieux potentiels ou avérés.

11.3 Adhésion aux recommandations d'antibioprophylaxie de l'EI

Une étude récemment publiée (Cloitre *et al*, 2017) avait pour objectif principal d'évaluer la connaissance des recommandations actuelles d'antibioprophylaxie de l'EI par les chirurgiens-dentistes en France. Un questionnaire électronique a été adressé à l'ensemble des 12 000 membres du réseau de praticiens de l'Union Française de Santé Bucco-Dentaire (UFSBD). Elle a montré que

seulement 34,5% des répondants avait une bonne connaissance globale des recommandations (connaissance des cardiopathies à risque, de la nature, de la posologie et du schéma d'administration de l'antibioprophylaxie).

L'endocardite infectieuse est une maladie dont la morbidité et la mortalité demeurent élevées, dont le profil a évolué ces dernières années et dont le bien-fondé de la politique d'antibioprophylaxie est débattu.

C'est donc dans ce cadre général que s'inscrivent les travaux de cette thèse qui portent, d'une part, sur l'évaluation du risque d'EI en vue d'optimiser le diagnostic chez les patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et, d'autre part, sur l'amélioration des connaissances justifiant la stratégie de prévention de l'EI en utilisant deux sources de données différentes.

Devant l'importance des bactériémies à *S. aureus*, le risque d'EI associé et la virulence de ce microorganisme, se pose la question de la nécessité d'une recherche systématique d'EI chez tous les patients présentant une bactériémie à *S. aureus* afin d'établir un diagnostic précoce, d'adapter la prise en charge thérapeutique et éventuellement recourir à une chirurgie de remplacement valvulaire. Les recommandations internationales concernant le recours systématique à l'échocardiographie chez les patients présentant une bactériémie à *S. aureus* ne sont pas homogènes dans la littérature. Même dans les situations pour lesquelles la plupart des recommandations préconisent une échocardiographie, celle-ci n'est réalisée que dans 57% des cas.

La première partie des travaux de cette thèse avait pour objectif d'établir un score prédictif d'EI chez des patients présentant une bactériémie à *S. aureus* applicable en pratique clinique fournissant aux cliniciens un outil pour guider le recours à l'échocardiographie. Cette étude a été réalisée à partir des données de la cohorte prospective multicentrique VIRSTA ayant inclus des patients présentant une bactériémie à *S. aureus* (PHRC-National, 2008, Investigateur Principal Pr Vincent Le Moing).

La stratégie d'antibioprophylaxie de l'EI a été modifiée de façon très importante aux cours des dernières années dans la plupart des pays tendant vers une restriction des indications de l'antibioprophylaxie. En France, elle n'est aujourd'hui réservée qu'aux patients chez lesquels l'incidence de l'endocardite et la morbi-mortalité associée sont élevées (en particulier les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques) à l'occasion de certains gestes buccodentaires « invasifs » susceptibles d'induire une bactériémie à streptocoques oraux. Pourtant, à ce jour, du fait de la rareté de cette maladie, aucune étude de haut niveau de preuve scientifique, n'a été réalisée permettant d'estimer le risque d'EI après des gestes buccodentaires et d'évaluer l'efficacité de l'antibioprophylaxie.

La seconde partie des travaux de cette thèse avait pour objectif d'évaluer la relation entre gestes buccodentaires invasifs et endocardite infectieuse à streptocoques oraux chez des patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et d'évaluer le rôle de l'antibioprophylaxie. Cette étude a été réalisée à partir de la base de données de l'assurance maladie française du SNIIRAM (Système d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie) sur une cohorte en population d'individus porteurs de prothèses valvulaires cardiaques.

Score prédictif d'endocardite infectieuse chez des patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus*

1. Contexte et objectif

Staphylococcus aureus (S. *aureus*) est l'un des microorganismes les plus fréquemment en cause dans les bactériémies dont l'une des complications les plus graves est l'endocardite infectieuse rapportée dans 5-17% des cas (del Rio *et al*, 2009).

Les recommandations internationales concernant le recours systématique à l'échocardiographie chez les patients présentant une bactériémie à *S. aureus* ne sont pas homogènes (Fowler *et al*, 1997; Blyth *et al*, 2002; Sachdev *et al*, 2002; Pigrau *et al*, 2003; Van Hal *et al*, 2005; Habib *et al*, 2009; Joseph *et al*, 2013). Même dans les situations pour lesquelles la plupart des recommandations préconisent une échocardiographie, celle-ci n'est réalisée en moyenne que dans 57% des cas (Kaasch *et al*, 2014).

Dans ce contexte, plusieurs études ont proposé des critères pour orienter le recours à l'échocardiographie mais aucune d'entre-elles ne proposait de score applicable précocement quel que soit le mode d'acquisition de la bactériémie qui n'ait été élaboré à partir d'une large population de patients suivis prospectivement ayant bénéficié d'une échocardiographie systématique. Ainsi, nous avons développé et validé un score clinique simple permettant d'estimer précocement, dans les 48 heures suivant le diagnostic de la bactériémie, le risque d'EI chez des patients présentant une bactériémie à *S. aureus* communautaire ou associée aux soins à partir des données de la plus grande cohorte prospective de patients présentant une bactériémie à *S. aureus* décrite à ce jour (VIRSTA).

2. Méthodes

L'étude VIRSTA (PHRC-National, 2008, Investigateur Principal Pr Vincent Le Moing), était une étude observationnelle de cohorte prospective (Le Moing *et al*, 2015) conduite entre avril 2009 et janvier 2012 dans 8 centres hospitalo-universitaires français ayant inclus tous les patients majeurs hospitalisés avec au moins une hémoculture positive à *S. aureus* ayant donné leur consentement. La prise en charge des patients était effectuée selon les procédures habituelles des centres et la réalisation d'une échocardiographie (ETT et/ou ETO) était fortement encouragée.

Les données hospitalières cliniques, biologiques et thérapeutiques initiales et évolutives ont été recueillies dans un cahier d'observation électronique. Un suivi par contact téléphonique a été réalisé 12 semaines après le diagnostic de la bactériémie auprès des patients, de leur entourage ou de leur médecin traitant.

Le critère de jugement principal était le diagnostic d'endocardite infectieuse certaine (selon les critères modifiés de Durack) évalué par un comité d'adjudication tenant compte des données hospitalières et du suivi à 12 semaines qui classait les EI en certaines, possibles ou exclues.

Pour répondre à notre objectif d'élaboration d'un score clinique précoce, nous avons sélectionné les variables prédictives potentielles d'EI à partir des données de la littérature (Chang *et al*, 2003; Fowler *et al*, 2003; El-Ahdab *et al*, 2005; Hill *et al*, 2007; Kaasch *et al*, 2011; Joseph *et al*, 2013; Khatib & Sharma, 2013) incluant les caractéristiques initiales des patients, la présentation initiale de la bactériémie et les complications extracardiaques précoces des 48 premières heures suivant la réalisation du prélèvement sanguin diagnostic de la bactériémie. L'analyse multivariée a été réalisée par un modèle de régression logistique avec une méthode pas à pas descendante. Le modèle final n'a conservé que les variables dont la significativité était inférieure ou égale à 0,05 ; ces dernières ont ensuite été utilisées pour construire le score. Une validation interne du modèle a été réalisée en utilisant une technique de bootstrap (.632) (1 000 échantillons bootstrap) qui présente l'avantage de corriger à la fois l'estimation des coefficients β de régression du modèle final et

l'estimation des performances du modèle (appliqué sur les sujets non ré-échantillonnés) en termes de calibration (test de Hosmer et Lemeshow) et de discrimination (AUC) (Steyerberg *et al*, 2001).

Nous avons ensuite construit le score en pondérant les médianes des coefficients β obtenus par bootstrap et en sommant, pour chacun des patients, le poids des variables correspondants. Les performances du score (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives) ont été évaluées par une méthode de bootstrap classique pour différents seuils.

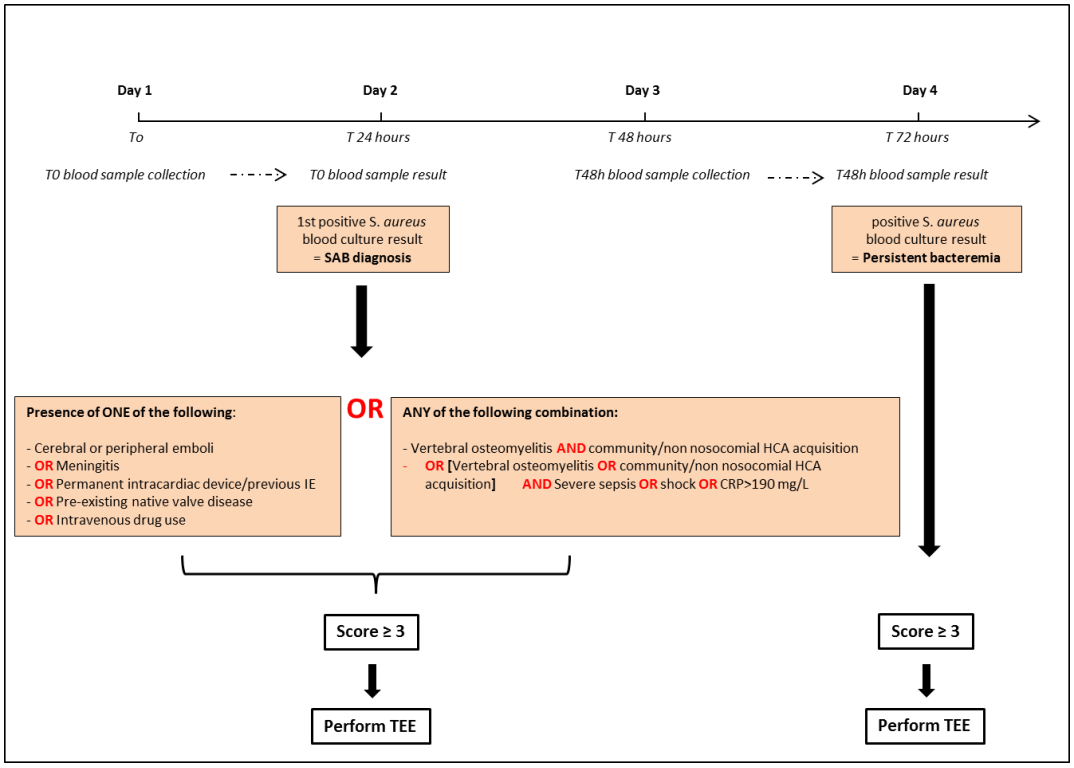
3. Résultats

L'étude VIRSTA a inclus 2 008 patients, parmi lesquels 1 348 (67%) ont eu une échocardiographie et 221 (11%) ont présenté une EI certaine. Dix facteurs indépendants prédictifs d'EI incluant les caractéristiques initiales des patients (présence de matériel prothétique intracardiaque ou antécédent d'EI, valvulopathie native, toxicomanie par voie intraveineuse), la présentation initiale de la bactériémie (caractère communautaire et CRP élevée à l'admission) et les complications extracardiaques précoces (embole cérébrale ou périphérique, spondylodiscite, sepsis grave, méningite et bactériémie persistante) ont été utilisés pour construire le score. Le poids de chacun des facteurs variait entre 1 et 5 conduisant à un score théorique allant de 0 à 30 pour un patient donné. Dans l'étude VIRSTA, les scores s'échelonnaient entre 0 et 20.

Le taux d'EI certaine variait de 1,1% (9/792) lorsque le score était ≤2 à 17,4% (212/1216) lorsque le score était ≥ 3 et jusqu'à 70,8% (63/89) lorsque le score était ≥ 10. Pour un seuil de score ≤ 2, la valeur prédictive négative était de 98,8% (IC95% 98,4; 99,4) et la sensibilité de 95,8% (IC95% 94,3; 97,8).

La figure ci-après présente les différentes combinaisons possibles aboutissant à un score ≥ 3.

Figure 4. Proposition de score pour guider le recours à une échocardiographie chez des patients présentant une bactériémie à *S. aureus ;* tirée de Tubiana *et al*, 2016



4. Discussion

Dans cette grande étude de cohorte prospective multicentrique incluant des patients adultes présentant une bactériémie à *S. aureus*, nous avons développé et validé un score prédictif d'EI tenant compte des caractéristiques des patients et de la présentation de la bactériémie. Le score VIRSTA a permis de quantifier la probabilité d'EI chez les patients présentant une bactériémie à *S. aureus*, quel que soit le mode d'acquisition de la bactériémie. Pour un score ≤ 2, la valeur prédictive négative était élevée (98,8%) et le choix de ce seuil a été réalisé pour maximiser la valeur prédictive négative tout en limitant le nombre de cas d'EI non diagnostiqués (1,1%). Le score VIRSTA peut être appliqué dès le diagnostic établi de la bactériémie et il parait raisonnable de limiter l'échocardiographie aux patients

dont le score est ≥3. Par la suite, l'apparition de complication(s) extracardiaque(s) précoce(s) et / ou une hémoculture positive à 48 heures doivent conduire à recalculer le score.

Chez les patients ayant un score ≥3, une échocardiographie doit être effectuée en urgence, en utilisant de préférence la méthode la plus sensible, c'est-à-dire l'ETO. Le score VIRSTA peut ainsi être utilisé par les cliniciens pour guider le recours précoce à une échocardiographie et adapter l'antibiothérapie et/ou le recours à une chirurgie valvulaire urgente. A l'inverse, pour les 792 patients (39,4%) de la cohorte VIRSTA dont le score ≤ 2, l'échocardiographie aurait pu ne pas être indiquée en regard des performances diagnostiques du score. Le score VIRSTA est un outil d'aide à l'orientation du diagnostic mais ne peut, comme score d'ailleurs, remplacer le jugement clinique du médecin face au patient.

5. Article: The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia

Les annexes de cet article sont rapportées à la fin du manuscrit.

Journal of Infection (2016) 72, 544—553

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia

Sarah Tubiana [a,b], Xavier Duval [a,b,*], François Alla [c,d,e], Christine Selton-Suty [f], Pierre Tattevin [g], François Delahaye [h], Lionel Piroth [i], Catherine Chirouze [j], Jean-Philippe Lavigne [k], Marie-Line Erpelding [d,f], Bruno Hoen [l,m], François Vandenesch [n], Bernard Iung [o,p], Vincent Le Moing [q], the VIRSTA/AEPEI Study Group

[a] *IAME, Inserm UMR 1137, Univ. Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France*
[b] *Inserm Clinical Investigation Center 1425, Paris, France*
[c] *Université de Lorraine, Université Paris Descartes, Apemac, EA 4360, France*
[d] *Inserm, CIC-EC, CIE6, Nancy, F-54000, France*
[e] *CHU Nancy, Pôle S2R, Épidémiologie et Évaluation Cliniques, Nancy, F-54000, France*
[f] *Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France*
[g] *Hôpital Pontchaillou, Inserm U835, Faculté de Médecine, Université Rennes 1, IFR140, Rennes, France*
[h] *Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon, France*
[i] *CHU de Dijon, UMR 1347-MERS, Université de Bourgogne, Dijon, France*
[j] *UMR CNRS 6249 Chrono-environnement, Université de Franche-Comté, CHU de Besançon, Besançon, France*
[k] *CHU Carémeau, INSERM U1047, Université Montpellier 1, Nîmes, France*
[l] *Université des Antilles et de la Guyane, Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud, EA 4537, France*
[m] *Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, Inserm CIC1424, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Dermatologie, Médecine Interne, Pointe-à-Pitre, France*
[n] *Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon, Centre International de Recherche en Infectiologie, INSERM U1111, Université Lyon 1, CNRS, UMR 5308, Lyon, France*

Abbreviations: CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; ICD, implantable cardioverter defibrillator; IE, infective endocarditis; IQR, interquartile range; SAB, *Staphylococcus aureus* bacteremia; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; TEE, trans-esophageal echocardiography; TTE, transthoracic echocardiography.

* Corresponding author. Centre d'Investigation Clinique, CHU Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. Tel.: +33 140257148; fax: +33 140256776.
E-mail address: xavier.duval@bch.aphp.fr (X. Duval).

http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.003
0163-4453/© 2016 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

[o] *Cardiology Department, AP-HP, Bichat Hospital Paris, France*
[p] *DHU Fire, Paris, France*
[q] *CHU de Montpellier, UMI 233 Université Montpellier 1, Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier, France*

Accepted 12 February 2016
Available online 22 February 2016

KEYWORDS
Staphylococcus aureus bacteremia;
Infective endocarditis;
Prognostic score;
Echocardiography;
VIRSTA score

Summary *Objectives:* To develop and validate a prediction score, to quantify, within 48 h of *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB) diagnosis, the risk of IE, and therefore determine priority for urgent echocardiography.
Methods: Consecutive adult patients with SAB in 8 French university hospitals between 2009 and 2011 were prospectively enrolled and followed-up 3 months. A predictive model was developed and internally validated using bootstrap procedures.
Results: Among the 2008 patients enrolled, 221 (11.0%) had definite IE of whom 39 (17.6%) underwent valve surgery, 25% of them within 6 days of SAB diagnosis. Ten predictors independently associated with IE were used to build up the prediction score: intracardiac device or previous IE, native valve disease, intravenous drug use, community or non-nosocomial-acquisition, cerebral or extracerebral emboli, vertebral osteomyelitis, severe sepsis, meningitis, C-reactive protein above 190 mg/L, and H48-persistent bacteremia. Patients with a score $\leq$2 (n = 792, 39.4%) were at low IE-risk (1.1%; negative predictive value: 98.8% (95% CI, 98.4—99.4)) compared to those $\geq$3 who were at higher risk (17.4%).
Conclusions: Physicians must be strongly encouraged to urgently perform echocardiography in SAB patients with a score $\geq$3 to establish IE diagnosis, to orient antimicrobial therapy and to help determine the need for valvular surgery.
© 2016 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Staphylococcus (S) *aureus* is among the most frequent causes of both healthcare-associated and community-acquired bloodstream infections worldwide, with incidence rates of between 20 and 50 cases/100,000 population per year in industrialized countries.[1,2] One of the most severe complications of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SAB) is infective endocarditis (IE), reported to occur in 5—17% of cases.[3]

Echocardiography plays a key role in IE diagnosis.[4] Recommendations on the systematic use of echocardiography in SAB patients are not consistent in the literature.[4—10] Even in situations for which most guidelines recommend echocardiography, it is not performed in a substantial number of SAB patients: in a recent pooled analysis of SAB prospective studies, echocardiography was performed in only 56% of patients despite being strongly recommended to investigators.[11] In this context, some authors have proposed criteria to guide the use of echocardiography. However, none of these studies were prospectively designed with a large number of patients who underwent echocardiography in all subset of community and health-care associated SAB patients.

In the present study, we developed and validated a simple score-based prediction rule to quantify the risk of IE within 48 h after SAB diagnosis in patients with community-acquired or healthcare-associated SAB, using the largest prospective cohort of SAB patients reported to date.[12—14] This score could be used for the early identification of urgent echocardiography candidates, for rapid IE diagnosis, and early initiation of specific interventions for IE, including appropriate antimicrobial therapy, and multidisciplinary evaluation of indications for valvular surgery.

Methods

Setting and subjects

VIRSTA is an observational prospective cohort study previously described[15] conducted between April 2009 and January 2012 which included all consecutive adult patients having at least one blood culture positive for *S. aureus* in 8 tertiary-care university hospitals in France. Patients with catheter colonization without SAB, defined as positive blood cultures only through vascular access device specimen and those referred to the hospitals for the management of IE were excluded.

Trained research assistants prospectively collected clinical, biological (CRP measured at inclusion) and therapeutic data through a standardized case report form in each center. Clinical data included demographics, background characteristics (comorbidities, IE-predisposing conditions), healthcare contacts within the 90 days preceding hospitalization including invasive procedures, and setting of acquisition. Investigations for SAB complications present and/or

occurring during the first 48 h (including meningitis, vertebral osteomyelitis, cerebral emboli, and extracerebral emboli) as well as presence of severe sepsis or septic shock were recorded. Therapeutic data included antibiotics, catheter removal, surgery, and admission to intensive care unit.

Transthoracic echocardiography (TTE) and/or TEE were strongly encouraged. Patients, their relatives or physicians were contacted 12 weeks after the beginning of the SAB to check the patient's status.

Data acquisition and definitions

SAB was classified as healthcare-associated (nosocomial or non-nosocomial), or as community-acquired[16] (see in Appendix). Patients were considered as having a permanent intracardiac device in the presence of prosthetic heart valve, and/or pacemaker and/or implantable cardioverter defibrillator (ICD). Persistent bacteremia was defined as positive blood cultures more than 48 h after the first positive blood culture result (Fig. 1).

Infective endocarditis classification

The primary endpoint was the diagnosis of definite IE according to modified Duke classification[17] within 12 weeks established by a local adjudication committee made up of cardiologists, infectious diseases specialists and bacteriologists.

Statistical analysis

Predictive factors

First, a descriptive analysis of patients was performed. Potential IE predictors were then selected based on the literature,[6,13,14,18–21] categorized as 1/patient background characteristics, 2/initial SAB presentation characteristics, and 3/early extracardiac events (Table 1). Only SAB characteristics and extracardiac events present and/or occurring during the first 48 h following the T0 blood sample collection were considered, as well as the result of the T48 h blood sample collection.

Categorical variables were summarized using percentages and compared using Fisher exact test. Continuous variables were summarized using medians with interquartile ranges and compared using Wilcoxon test. All variables with a p value of <0.20 in the bivariate analysis were entered into a multivariate logistic regression with a stepwise backward approach and a significance level at $p < 0.05$. All significant variables in the logistic model were used to build a predictive score of IE.

Model validation

To improve the final reduced model's stability, a validation was performed using a ".632 bootstrap procedure".[22] One thousand bootstrap samples were drawn from the original sample, estimating the overfitting-corrected regression

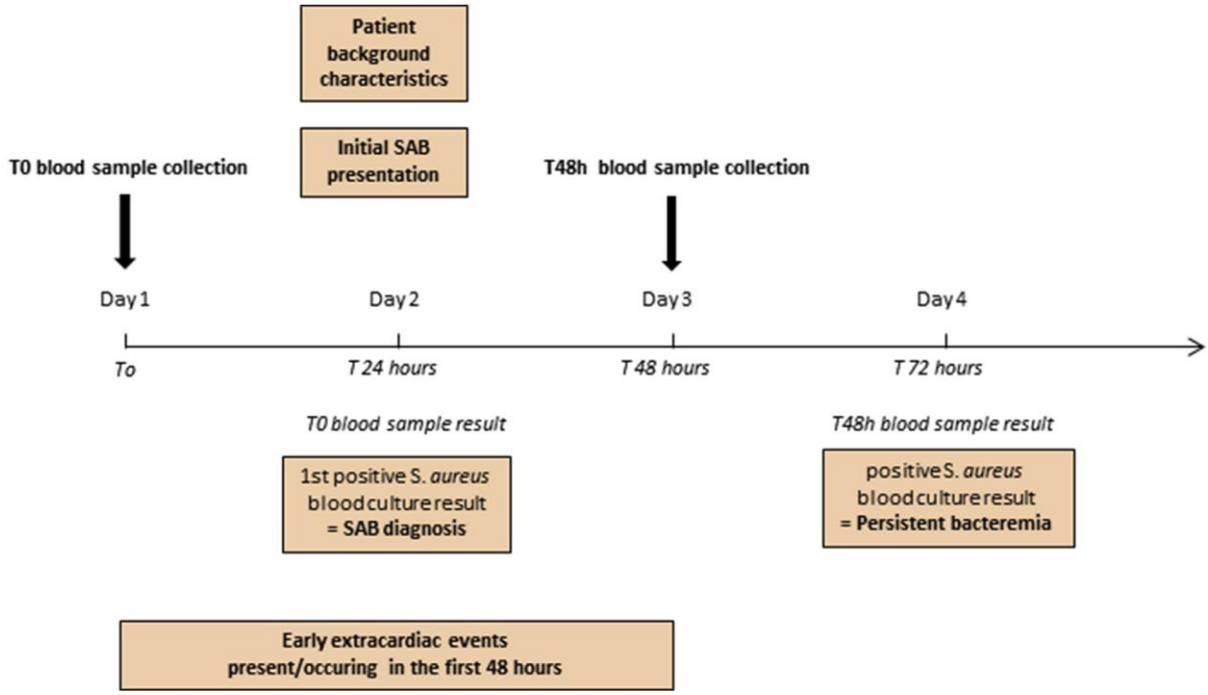


Figure 1 Timeline for collection of infective endocarditis's predictive factors, VIRSTA Study. SAB: *Staphylococcus aureus* bacteremia. D1 (T0) is considered as the day during which the first *S. aureus* positive blood sample is drawn (T0 blood sample collection). The culture result of this blood sample, available at a mean time of 24 h is the day of SAB diagnosis which corresponds to D2 (T24 h = T0 blood sample result). The T48 h blood sample is therefore drawn at D3 (T48 h blood sample collection) and its results available at D4 (T72 h = T48 h blood sample result).

Table 1 Demographic and clinical variables present at the time of *Staphylococcus aureus* bacteremia diagnosis in the 2008 enrolled patients, VIRSTA Study.

	N or med	IQR or %	Non IE N = 1787	IE N = 221	p-Value
Background characteristics					
Age (Yr)	67	(65; 78)	67 (5; 78)	67 (3; 79)	0.9
Gender (male)	1295	(64.5)	1151 (64.4)	144 (65.2)	0.8
Chronic hemodialysis	211	(10.5)	185 (10.4)	26 (11.8)	0.5
Mac Cabe score					
Ultimately fatal disease	751	(37.4)	674 (37.8)	77 (34.8)	0.4
Rapidly fatal disease	368	(18.3)	332 (18.6)	36 (16.3)	
Predisposing cardiac conditions					
Permanent intracardiac device or previous IE[a]	341	(17.0)	255 (14.3)	86 (38.9)	<0.0001
Pre-existing native valve disease	264	(13.1)	221 (12.4)	43 (19.5)	
None	1403	(69.9)	1311 (73.4)	92 (41.6)	
Initial SAB presentation					
Intravenous drug use	63	(3.1)	39 (2.2)	24 (10.9)	<0.0001
Known source of infection[b]	1602	(79.8)	1441 (80.6)	161 (72.9)	0.01
Presumed setting of acquisition					
Nosocomial	1075	(53.5)	1006 (56.3)	69 (31.2)	<0.0001
Community or non-nosocomial Health care associated	875	(43.6)	726 (40.6)	146 (67.4)	
Unknown setting of acquisition	58	(2.9)	55 (3.1)	3 (1.4)	
C-reactive protein at inclusion > 190 mg/L[c]					
No	952	(47.4)	880 (49.2)	72 (32.6)	<0.0001
Yes	929	(46.3)	788 (44.1)	141 (63.8)	
Missing value	127	(6.3)	119 (6.7)	8 (3.6)	
Methicillin resistance					
No	1627	(81.0)	1436 (80.3)	191 (86.4)	0.02
Yes	381	(19.0)	351 (19.7)	30 (13.6)	
Early extracardiac events (0—48 h)					
Severe sepsis or septic shock	495	(24.7)	400 (22.4)	95 (43.0)	<0.0001
Cerebral or peripheral emboli	90	(4.5)	38 (2.1)	52 (23.5)	<0.0001
Meningitis	22	(1.1)	9 (0.5)	13 (5.9)	<0.0001
Vertebral osteomyelitis	28	(1.4)	20 (1.1)	8 (3.6)	<0.008
Persistent bacteremia	344	(17.1)	259 (14.5)	85 (38.5)	<0.0001

IE, infective endocarditis; IQR, Interquartile range.
[a] Prosthetic valve in 140 patients (7.0%), pacemaker or ICD in 217 (10.8%) and previous IE in 34 (1.7%).
[b] Venous or arterial line in 527 patients (26.2%), skin in 384 (19.1%), surgical wound in 303 (15.0%), lung in 122 (6.1%), urinary tract in 103 (5.1%) and other presumed source in 163 (8.1%).
[c] Categorized according to the median of the distribution.

coefficients from the final model and the overfitting-corrected measures of the model performance on subjects not sampled. To quantify the model performance, we determined the discrimination computing the C statistic (area under the receiver operating characteristic curve) and its 95% confidence interval (CI) and the calibration using Hosmer—Lemeshow's test.

Scoring system

Median β coefficients from the bootstrap procedure were rounded to the nearest half, and then multiplied by 2 to build corresponding weights. For each patient, the score was then calculated by adding up the weights corresponding to each variable. Intrinsic (sensitivity, specificity) and extrinsic (positive and negative predictive value) qualities were then assessed using a classic bootstrap procedure for different values of the score. Finally, to ensure model performance consistency among subgroups, we applied the score separately according to 1/setting of acquisition and 2/the presence of predisposing cardiac conditions.). Analyses were performed with SAS software (version 9.3) and R software, version 2.13.0.

Sensitivity analyses

To assess the robustness of the model, three sensitivity analyses were performed. The first one was performed in the subpopulation of patients, who underwent echocardiography, or in whom echocardiography was not performed

but for whom the addition of an echocardiographic major criterion would not have upgraded the modified Duke classification to a definite IE case (hereafter referred to as "echo sensitivity analysis"). In the second one, we excluded all definite IE in which definite classification was based on the presence of modified Duke Criteria which were included in the statistical model as potential predictors of IE to avoid the resulting tautology (hereafter referred to as "modified Duke criteria sensitivity analysis".

A third sensitivity analysis was performed to evaluate the performance of the score among patients with highest diagnostic uncertainty. We excluded from our population patients with definite IE, based on duke criteria determined within the first 48 h (patients with the microbiological major criteria AND $\geq$ 3 minor criteria).

Ethics

The VIRSTA study was approved by the French institutional review board for the protection of human subjects (CPP Sud-Méditerranée IV) and registered in the European Clinical Trials Database (EUDRACT 2,008-A00680-55).

Results

Patient characteristics

During the 30-month study period, 2091 consecutive patients with SAB were enrolled. Background characteristics, initial SAB features, and extracardiac events occurring in the first 48 h in the 2008 patients not referred for the management of IE are presented in Table 1.

Echocardiography was performed in 1348 patients (67.1%), and 605 patients (30.1%) underwent TEE. According to setting of acquisition, echocardiography was performed in 678 patients with nosocomial SAB (63.1%), and in 641 patients with community-acquired or non-nosocomial healthcare-related SAB (73.3%). The extracardiac events which were present and/or occurred within the first 48 h are listed in Table 1. The 30-day and the 12-week mortality rates were respectively 22.2% (445 patients) and 32.2% (646 patients).

Endocarditis classification

The adjudication committee categorized 221 (11.0%) (95% CI 9.6%—12.4%) patients as definite IE cases. Table 2 presents the distribution of the modified Duke criteria in the 2008 patients. The rate of definite IE was 15.6% (n = 211) in the 1348 subjects in whom echocardiography was performed. Among them, echocardiography revealed one major criterion of IE in 80.6% (n = 170), including vegetation in 139 patients (65.9%), abscess in 32 patients (15.1%), and new dehiscence of a prosthetic valve in 13 patients (6.2%). Valve surgery was performed in 39 of the 221 patients with definite IE (17.7%), with a median time interval of 12 days [IQR; 6—29] after T0 blood sample collection, and 6 days [IQR; 2—28] after echocardiography. In those patients, echocardiographic findings showed valvular regurgitations in 48.7%, vegetations at high risk of embolism in 56.4%, and cardiac abscesses in 30.8%.

Predictive factors

Ten predictive factors were independently associated with definite IE (Table 3). The Hosmer—Lemeshow's test p-value for the final model was 0.60 and the median area under the curve after bootstrap procedure was equal to 0.85 (95% CI 0.84—0.86).

Table 2 Distribution of the modified Duke criteria in the 2008 *Staphylococcus aureus* bacteremia enrolled patients, VIRSTA Study.

Modified duke classification	n	%		n	%	Modified duke criteria	Total number of patients	Number of patients without echocardiography
Definite	221	11.0	Histologically proven	24	10.9	Not concerned[a]	24	0
			Clinically proven	197	89.1	2 Major criteria	139	3
						1 Major criteria + $\geq$3 minor criteria	56[c]	7
						$\geq$5 Minor criteria	2[c]	0
Possible	965	48.1				1 Major criteria + 1 minor criteria	605	191[b]
						1 Major criteria + 2 minor criteria	267	49[b]
						$\geq$3 Minor criteria	93	39[b]
Excluded	822	40.9				0 Minor criteria	179	59
						1 Minor criteria	261	115
						2 Minor criteria	374	196
						3 Minor criteria	8	1[b]

[a] Patients with histologically proven IE who don't need to fulfill the clinical modified Duke criteria.
[b] Patients removed from the echo sensitivity analysis.
[c] Patients removed from the modified Duke criteria sensitivity analysis.

Table 3 Final predictive model of infective endocarditis and median β Coefficients estimated by Multivariate Logistic Regression Model and Bootstrapping Procedure in the 2008 enrolled *Staphylococcus aureus* bacteremia patients, VIRSTA Study.

	Multivariate analysis			.632 Bootstrap procedure	
	Odds ratio (95% CI)	p-Value	β	β′	Weight
Cerebral or peripheral emboli	10.4 (6.0; 17.9)	<0.0001	2.33	2.37	***5***
Meningitis	9.6 (3.2; 29.2)	<0.0001	2.27	2.31	***5***
Permanent intracardiac device or previous IE	7.3 (4.9; 10.9)	<0.0001	1.99	2.02	***4***
Pre-existing native valve disease	3.6 (2.3; 5.7)		1.29	1.29	***3***
Intravenous drug use	5.8 (2.8; 11.7)	<0.0001	1.75	1.77	***4***
Persistent bacteremia	3.9 (2.8; 5.7)	<0.0001	1.38	1.40	***3***
Vertebral osteomyelitis	3.2 (1.2; 8.9)	0.03	1.17	1.15	**2**
Community or non nosocomial health care associated acquisition	2.6 (1.8; 3.7)	<0.0001	0.96	0.96	**2**
Severe sepsis or shock	2.0 (1.4; 2.9)	0.0001	0.71	0.72	**1**
C-reactive protein >190 mg/L	1.9 (1.3; 2.7)	0.0006	0.64	0.65	**1**

CI, Confidence Interval.

The "echo sensitivity analysis", performed in 1728 patients yielded a comparable final model with the same ten independent predictive factors. The "modified Duke criteria sensitivity analysis" performed in 1950 patients also provided closely related results, with the exception of vertebral osteomyelitis, which was removed from the final model (see Table 1 in Appendix).

Scoring system

Score building is detailed in Table 4. After 1000 resampling iterations using a .632 bootstrap procedure, median β coefficients of the ten predictive factors were estimated. The weights varied from 1 to 5 points, leading to a theoretical score ranging from 0 to 30 for a given patient. In the VIRSTA cohort, the score ranged from 0 to 20. For instance a patient who presents vertebral osteomyelitis or a community acquired SAB without any other criteria or a patient with severe sepsis with or without CRP>190 mg/L have a score ≤2. A patient with cerebral emboli (or with pre-existing native valve disease or with meningitis or with persistent bacteremia or with history of injection drug use) no needs to have more criteria to have a score ≥3 (Fig. 2).

The rate of endocarditis increased significantly from 1.1% (9/792) when the score was ≤2—17.4% (212/1216) when the score was ≥3 and up to 70.8% (63/89) when the score was ≥10 (Fig. 3).

TTE performance rate rose from 54.2% with a score ≤2—89.9% when the score was ≥10. Score performance according to different cutoffs is presented in Table 4. For a score ≤2, the negative predictive value was 98.8% (95% CI 98.4; 99.4) and the sensitivity was 95.8% (95% CI 94.3; 97.8).

After exclusion of (n = 28) patients with definite IE as established within the first 48 h (third sensitivity analysis), the performance of the VIRSTA score was similar (95.3% for sensitivity and 98.9% for negative predictive value)."

Discussion

In this large multicenter prospective cohort study on adult patients with SAB, we have developed and assessed the performance of an IE prediction model taking into account

Table 4 Performance score for IE in 2008 patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia, VIRSTA Study.

VIRSTA score	Sensitivity (CI 95%)	Specificity (CI 95%)	Positive predictive value (CI 95%)	Negative predictive value (CI 95%)
0 versus ≥1	99.3 (99.2; 99.3)	18.5 (17.3; 19.6)	13.1 (12.1; 14.2)	99.5 (99.5; 99.6)
≤1 versus ≥2	97.2 (96.1; 98.7)	32.2 (30.8; 33.5)	15.1 (13.9; 16.2)	98.9 (98.4; 99.5)
≤2 versus ≥3	**95.8 (94.3; 97.8)**	**44.2 (42.6; 45.6)**	**17.6 (16.2; 18.9)**	**98.8 (98.4; 99.4)**
≤3 versus ≥4	85.5 (82.4; 88.6)	61.9 (60.5; 63.3)	21.8 (20.0; 23.5)	97.2 (96.5; 97.8)
≤4 versus ≥5	78.3 (74.8; 81.9)	74.4 (73.1; 75.7)	27.5 (25.3; 29.7)	96.5 (95.9; 97.1)
≤5 versus ≥6	70.1 (66.0; 74.1)	83.2 (82.1; 84.3)	34.0 (31.3; 36.7)	95.8 (95.1; 96.4)
≤6 versus ≥7	57.9 (53.9; 62.1)	91.1 (90.2; 92.0)	44.6 (40.9; 48.4)	94.6 (93.9; 95.3)
≤7 versus ≥8	45.7 (41.5; 49.7)	95.1 (94.5; 95.8)	53.7 (49.1; 58.6)	93.4 (92.7; 94.1)
≤8 versus ≥9	38.5 (34.6; 42.4)	97.3 (96.8; 97.8)	63.9 (58.4; 69.1)	92.8 (92.0; 93.5)
≤9 versus ≥10	26.7 (23.2; 30.2)	98.7 (98.5; 99.0)	71.9 (65.4; 78.4)	91.6 (90.8; 92.4)
≤10 versus ≥11	20.4 (17.0; 23.8)	99.4 (99.2; 99.7)	81.8 (75.0; 88.2)	91.0 (90.1; 91.8)

CI, Confidence Interval. The bold values correspond to the cut-off, and the shade values are those corresponding to a score above the cut-off of three.

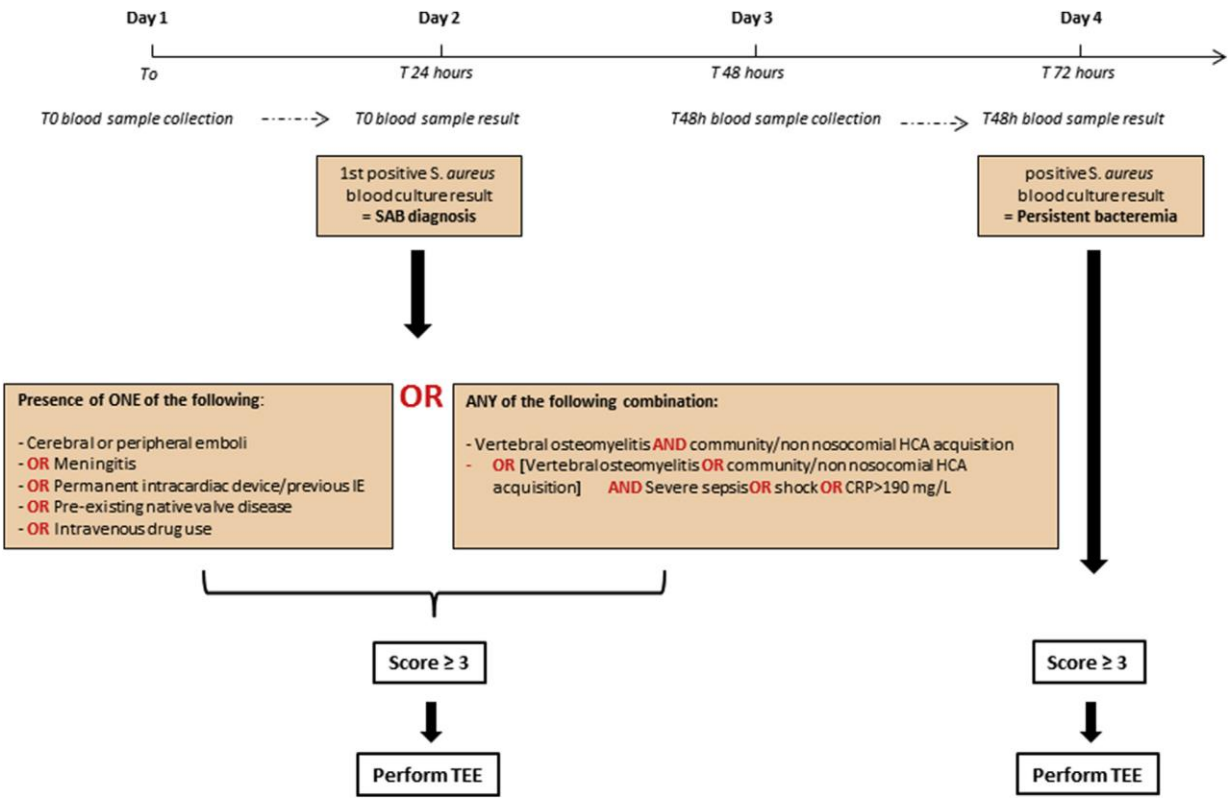


Figure 2 Proposed score for optimal use of TEE in patients with SAB, VIRSTA Study. SAB: *Staphylococcus aureus* bacteremia; TEE: trans-esophageal echocardiography.

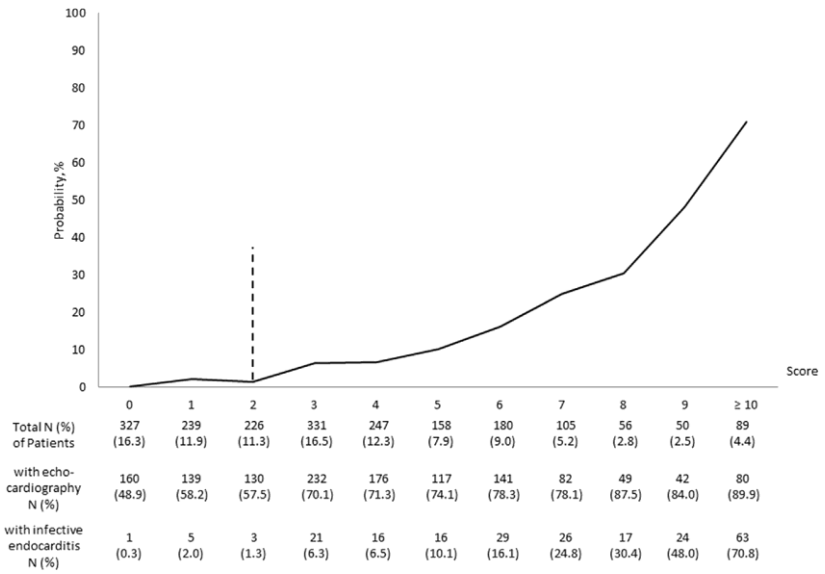


Figure 3 Association between VIRSTA score and IE probability in 2008 patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia, VIRSTA Study. Infective endocarditis rate increased significantly from 1.1% (score $\leq$ 2) to 701.8% (score $\geq$ 10). Rate of echocardiography performed rose from 54.2% (score $\leq$ 2) to 89.9% (score $\geq$ 10).

patients' background and initial SAB characteristics. The VIRSTA score provides an accurate estimation of IE probability in patients with SAB, whatever the setting of SAB acquisition and may be used by physicians to decide on the early use of echocardiography.

Our study is based on the largest prospective cohort of SAB patients reported to date. To enhance the generalizability of our results, we enrolled all patients in hospitals from different French regions with a large population pool and a representation of multiple medical specialties. Most SAB characteristics observed in our study are consistent with those reported in other SAB studies,[11] including predominance of elderly individuals and men, the high proportion of nosocomial SAB, the rate of methicillin-resistant strains, and the 30-day and 12-week mortality rates. Although echocardiography use differs between studies, impacting IE diagnosis rate, the 15.6% or 11% endocarditis rates (according to restriction of analysis to patients with echocardiography), are also similar to those reported in the literature.[11] Our rate of 67.1% echocardiography (1348 of our 2008 patients underwent echocardiography), is among the highest reported in the literature (43—79%).[6,10,12,23] Furthermore, the establishment of IE diagnosis in each case by an adjudication committee using a validated classification (modified Duke) and follow-up data reinforces the study's validity.

Our goal was to quantify, as early as possible, the risk of IE among SAB patients and thus the indication for echocardiography for adjustment of antibacterial treatment, and early multidisciplinary evaluation of indication(s) for cardiac surgery. This is particularly critical for IE patients with, valvular or paravalvular complications, or high embolic risk.[5,24] Of note, 25% of VIRSTA patients who were operated on for IE underwent surgery before day 6 (after first blood sample collection), and 50% before day 12.

Our study shows several readily available predictors independently associated with IE such as patient background characteristics, including predisposing cardiac conditions. These findings agree with previous reports who proposed criteria to assess predictors of IE among SAB patients.[6,13,18,21,25,26]

Other factors classified as initial SAB presentation — i.e IV drug use and community-acquired SAB — are IE predictors in our final model, as in previous studies.[6,7,13,14] Interestingly, CRP, another predictor of IE in our population, has been proposed to be an additional minor criteria of Duke modified classification by Lamas and colleagues[27] because it improved Duke classification sensitivity in patients with pathologically proven IE. To our knowledge, our VIRSTA study is the first who reported an independent association between CRP level and IE in patients with suspected IE in multivariable analysis. To our knowledge, this study is the first to report the CRP level as an independent predictor of IE. Some early extracardiac events such as embolic events, vertebral osteomyelitis, meningitis and severe sepsis or shock were associated with a higher frequency of IE. Persistent bacteremia was strongly associated with definite IE, and has been shown to be a predictor of complicated SAB.[14,16,17,19,24]

The two sensitivity analyses, which found quite similar determinants of IE, argue for the robustness of the model. With the "echo sensitivity analysis", we tested the risk that some IE cases may have been undetected in patients without echocardiography even with 12 weeks of follow-up data. Thanks to the "modified Duke criteria sensitivity analysis," we ensured that ascertainment of candidate predictors was fully independent of ascertainment of criteria taken into account for the end-point; of note, to the best of our knowledge, such sensitivity analysis has never been performed before by authors developing prediction score in SAB patients. The excellent performance of the final predictive model also proved its reliability, which constitutes a strong argument for supporting its application in clinical practice.

The proportion of IE increases concomitantly with the score, from 1% for a score $\leq$2 to more than 70% for a score $\geq$10. For a score $\leq$2, the negative predictive value was excellent (98.8%). The threshold of 2 is somewhat arbitrary but combines the assets of a high negative predictive value (>95%) and a small number of undiagnosed IE cases (1.1%). The score can be applied as soon as SAB is diagnosed and echocardiography indicated if the score is above 2. Otherwise, occurrence of complications and/or of a positive T48 h blood culture must lead to recalculation of the score and to indication for echocardiography in those with a score which has risen to above 2.

In patients with a score $\geq$3, echocardiography should be performed urgently using the most sensitive method, i.e. TEE. According to the positive predictive value, more than one in 5 patients in this group would be classified as definite IE. Of note, patients with one of the characteristics weighted $\geq$3 (i.e. native valve disease or permanent intracardiac devices or previous IE or IVD use) exceed *per se* this cut-off.

In contrast, in patients with a score $\leq$2, the probability of IE is very low and systematic urgent TEE appears less justified. The use of this score in our cohort would have permitted the avoidance of urgent TEE in 792 patients (39.4%). Of note, among the 9 patients with definite IE and a score $\leq$2 (false-negative), none would have had an increased IE prediction score $\geq$3 if SAB complications that occurred later than 48 h had been considered (data not shown).

Limitations. We acknowledge several limitations to our study. First, as with other large observational prospective studies and despite recommendations to the contrary, a substantial proportion of our patients' cohort did not undergo echocardiography in our cohort. This underlines the reluctance of some physicians to perform echocardiography in all SAB patients, and supports the need for a scoring system. To maintain the external validity of this prospective cohort, we chose to perform the main analysis on the total population. However, we cannot exclude the possibility that cases of IE might have been missed. Nevertheless, the systematic 12-week follow-up limited this possibility, and the "echo sensitivity analysis" gives us confidence in the results. Second, patients were enrolled only in tertiary care centers. This probably led to the recruitment of more severe patients with a higher prevalence of comorbidities. However, we minimized the referral bias by excluding patients referred from other hospitals for the management of IE. Third, despite the large sample size (i.e. 2008 SAB patients), and use of a bootstrap technique to validate our prediction model, it would have been of interest to add

an external validity measurement using another data set in addition to the internal validity assessment. Third, confirmation of these findings with patients originating from different countries and/or infected by different microbiological isolates is required.

In conclusion, our study is the largest multicenter prospective cohort of SAB patients reported to date, with a high rate of echocardiography and a systematic 12-week follow-up; it proposes a simple scoring system applicable in all subset of SAB patients within 48 h and whatever the setting of acquisition (See Table S2 in Supplementary Appendix). The sensitivity analyses reinforce the robustness of the model and the validity of our results. We think that the early detection of IE in patients with SAB can be improved by the use of the VIRSTA score. The high predictive performance of this score makes possible a reliable assessment of the likelihood of IE. The routine use of this score may have important implications for clinical practice, in particular with regard to indications for echocardiography for a given patient. Early TEE should be performed urgently in patients with a score $\geq$3, and repeated if initially negative, while in the large subgroup of patients with a score $\leq$2, urgent TEE is not needed at an early stage, although the indications depend on the clinical context. The rationale behind early indications for echocardiography is of particular importance when local resources are limited. Finally, this score is useful to selectively draw the attention of clinicians to patients at high risk of IE, since recommendations for systematic echocardiography are not currently applied.

Funding

Programme hospitalier de Recherche clinique (PHRC, French ministry of Health) and Inserm.

Conflicts of interest

Authors have no commercial or other associations that might pose a conflict of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.003.

References

1. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000—2006. *J Infect Dis* 2008;**198**:336—43. http://dx.doi.org/10.1086/589717.
2. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Török ME, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2011;**11**:208—22. http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70285-1.
3. del Rio A, Cervera C, Moreno A, Moreillon P, Miró JM. Patients at risk of complications of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009;**48**(Suppl. 4):S246—53. http://dx.doi.org/10.1086/598187.
4. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;**16**:319—37. ix.
5. 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—413. http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp285.
6. Joseph JP, Meddows TR, Webster DP, Newton JD, Myerson SG, Prendergast B, et al. Prioritizing echocardiography in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2013;**68**:444—9. http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks408.
7. Van Hal SJ, Mathur G, Kelly J, Aronis C, Cranney GB, Jones PD. The role of transthoracic echocardiography in excluding left sided infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Infect* 2005;**51**:218—21. http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2005.01.011.
8. Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2003;**22**:713—9. http://dx.doi.org/10.1007/s10096-003-1041-0.
9. Blyth CC, Darragh H, Whelan A, O'Shea JP, Beaman MH, McCarthy JS. Evaluation of clinical guidelines for the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Intern Med J* 2002;**32**:224—32.
10. Fowler VG, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1072—8.
11. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Hellmich M, Hopkins S, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect* 2014;**68**:242—51. http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.10.015.
12. Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol* 2011;**12**:414—20. http://dx.doi.org/10.1093/ejechocard/jer023.
13. Chang F-Y, MacDonald BB, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Med (Baltimore)* 2003;**82**:322—32. http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000091185.93122.40.
14. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2066—72. http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.17.2066.
15. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and endocarditis — a prospective cohort study. *PLoS One* 2015;**10**:e0127385. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127385.
16. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care—associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;**137**:791—7.
17. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2000;**30**:633—8. http://dx.doi.org/10.1086/313753.

18. Kaasch AJ, Fowler VG, Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, Birkholz H, Hellmich M, et al. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011;**53**:1—9. http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir320.
19. Khatib R, Sharma M. Echocardiography is dispensable in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Med (Baltimore)* 2013;**92**:182—8. http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318294a710.
20. El-Ahdab F, Benjamin DK, Wang A, Cabell CH, Chu VH, Stryjewski ME, et al. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2005;**118**:225—9. http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.12.017.
21. Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J, Herijgers P, Claus P, Herregods M-C, et al. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Mayo Clin Proc* 2007;**82**:1165—9. http://dx.doi.org/10.4065/82.10.1165.
22. Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 2001;**54**:774—81.
23. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *Am Heart J* 2004;**147**:536—9. http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2003.09.018.
24. 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—73. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112843.
25. Showler A, Burry L, Bai AD, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Use of transthoracic echocardiography in the management of low-risk *Staphylococcus aureus* bacteremia: results from a retrospective multicenter cohort study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:924—31. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.027.
26. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, Steckelberg JM, Wilson WR, Lahr BD, et al. Predicting risk of endocarditis using a clinical tool (PREDICT): scoring system to guide use of echocardiography in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;**61**:18—28. http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ235.
27. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* sept 1997;**25**(3):713—9.

6. Lettre: Echocardiography in patients with enterococcal bacteremia

Dans l'objectif similaire d'identifier les patients à très faible risque d'EI, pour lesquels une échocardiographie transoesophagienne pourrait ne pas être nécessaire, Bouza et coll. ont développé un score clinique applicable au moment du diagnostic d'une bactériémie à entérocoque ; ce score a été publié en 2015 dans la revue Clinical Infectious Diseases (Bouza *et al*, 2015).

Certains éléments de nature méthodologique, non discutés dans l'article et qui avaient fait l'objet d'une analyse de sensibilité dans l'établissement du score VIRSTA, méritaient, selon nous, de recueillir l'avis de la communauté scientifique. Ce questionnement méthodologique a fait l'objet d'une lettre aux auteurs présentée ci-après et discuté dans le chapitre « Discussion et perspectives » de cette thèse.

Correspondence

Echocardiography in Patients With Enterococcal Bacteremia

To the Editor—We read with great interest the article by Bouza and colleagues on enterococcal bacteremia and the NOVA (Number of positive blood cultures, Origin of the bacteremia, previous Valve disease, Auscultation of heart murmur) score. The authors proposed a simple clinical score to rule out infective endocarditis (IE) among patients with enterococcal bloodstream infection and thus reduce the need for transesophageal echocardiography (TEE) [1]. Given the high morbidity and mortality of enterococcal IE but also the rarity of IE in patients experiencing enterococcal bacteremia, we think it is of paramount importance to help physicians decide on the need for echocardiography in such situations. The authors should be commended for their work, which seeks to improve patient care, and for their active intervention in their hospital.

Whereas we agree with Bouza's objectives, we have some unresolved questions about a few points of the study. First, it is unclear what data were used to calculate the proportion of the 1515 patients who did have transthoracic echocardiography. Recalculation of this proportion does not seem possible to us, as it appears as if some IE cases did not in fact undergo echocardiography. We think that a description of the Duke criteria, which were applied to classify the 65 definite IE cases, would have been of interest to the readers.

Second, the authors did not address the problem of overlap that might exist between predictor variables and their primary endpoint definition. Some independent predictors of IE that composed the NOVA score (such as heart murmur, previous valve disease, persistent bacteremia) are part of the endpoint definition—all count as Duke-Li minor or major criteria and thus far are overrepresented in IE cases. Consequently, the predictors may have been found to be associated with IE because "controls were selected from among patients with enterococcal bacteremia, negative TEE results and no criteria for IE according to the modified Duke criteria." We think that a sensitivity analysis would have made the results more convincing. One possible approach to avoid this limitation would be to exclude all enterococcal IE cases that are definite IE and whose confirmed classification was based on the presence of Duke-Li criteria that were included in the statistical model as potential predictors of IE.

Finally, we believe it is of importance to have a clear definition of the "unknown origin of the bacteremia" item in order to apply the NOVA score. Was this condition evaluated taking into account echocardiography results?

Given these concerns, we question the current applicability of the NOVA score in patients with enterococcal bacteremia. We think that the NOVA score should be more extensively validated before being widely used.

Note

Potential conflicts of interest. X. D. reports grants from Pfizer outside the submitted work. All other authors report no potential conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

Sarah Tubiana,[1,2] Vincent Le Moing,[3] and Xavier Duval[1,2]

[1]IAME, Inserm UMR 1137, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, [2]INSERM Clinical Investigation Center 1425, Paris, and [3]CHU de Montpellier, UMI 233 Université Montpellier 1, Institut de Recherche pour le Développement, France

Reference

1. Bouza E, Kestler M, Beca T, et al.; Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. Clin Infect Dis **2015**; 60:528–35.

Correspondence: Sarah Tubiana, PharmD, IAME, Inserm UMR 1137, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France (sarah.tubiana@inserm.fr).

Clinical Infectious Diseases®

© The Author 2015. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/cid/civ244

Downloaded from http://cid.oxfordjournals.org/ at INSERM on May 21, 2015

1. Contexte et objectif

L'antibioprophylaxie de l'EI est recommandée dans différents pays chez les patients à « haut risque » (notamment les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques) à l'occasion de certains gestes buccodentaires « invasifs » susceptibles d'induire une bactériémie à streptocoques oraux mais paradoxalement, sans que les preuves scientifiques de son efficacité n'aient été apportées. A ce jour, du fait de la rareté de la maladie, aucun essai randomisé, ni aucune étude de cohorte n'ont été menées pour établir responsabilité des procédures buccodentaires dans la genèse de l'EI et conclure quant à l'efficacité ou l'inefficacité de l'antibioprophylaxie. Les seules études publiées de niveau de preuve moindre (Imperiale & Horwitz, 1990; Van der Meer *et al*, 1992; Lacassin *et al*, 1995; Strom *et al*, 1998; Duval *et al*, 2017; Porat Ben-Amy *et al*, 2009; Chen *et al*, 2015) ont apporté des résultats discordants.

Par ailleurs, un autre argument en défaveur de l'antibioprophylaxie est que certains gestes de la vie quotidienne induisent aussi fréquemment des bactériémies «spontanées», passant inaperçues, que les procédures invasives «provoquées» occasionnelles préalablement identifiées comme à risque d'induire une EI (Durack, 1995; Roberts, 1999; Forner *et al*, 2006; Duval & Leport, 2008; Veloso *et al*, 2011; Glenny *et al*, 2013). Ces arguments ont conduit à limiter les indications de l'antibioprophylaxie dans l'ensemble des pays voire à ne plus l'indiquer comme cela est le cas au Royaume-Uni depuis 2008.

L'objectif de ce second travail a été d'évaluer la relation entre gestes buccodentaires invasifs et EI à streptocoques oraux chez des patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et d'évaluer le rôle de l'antibioprophylaxie en utilisant deux méthodologies : une étude de cohorte en population et un plan expérimental de type case-crossover.

2. Méthodes

A partir des données du régime général de l'assurance maladie française couvrant environ 50 millions d'individus (SNIIRAM) chaînées grâce à un identifiant unique aux données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information des hôpitaux (PMSI), nous avons constitué une cohorte d'adultes porteurs de prothèses valvulaires cardiaques entre 2006 et 2014. La présence d'une prothèse valvulaire cardiaque a été identifiée à partir des codes de pose ou de remplacement de prothèse issus de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) et des codes diagnostics issus de la Classification Internationale des Maladies dans sa 10ème révision (CIM-10).

Deux études ont été réalisées: une étude de cohorte en population et un plan expérimental à un seul groupe de type case-crossover. Dans les deux études, les gestes buccodentaires ont été identifiés à partir des codes CCAM et classés comme étant invasifs en cas de « manipulation de la muqueuse orale ». L'antibioprophylaxie a été considérée en cas de remboursement d'un traitement antibiotique actif sur les streptocoques oraux dans les 21 jours précédant le geste buccodentaire. Une EI à streptocoque oral a été définie comme la 1ère hospitalisation entre 2009 et 2014 associant un code de diagnostic principal CIM-10 d'EI aigue ou subaiguë et un code de diagnostic associé d'une infection due à un streptocoque non A, non B, non pneumocoque, aucun code n'étant disponible pour identifier directement les streptocoques oraux dans le PMSI.

Dans l'étude de cohorte, nous avons estimé le risque de survenue d'EI à streptocoques oraux dans les 3 mois suivant un geste buccodentaire selon différentes catégories d'exposition. Le taux d'incidence d'EI à streptocoques oraux suivant l'exposition à un geste invasif a ainsi été comparé à celui au cours des périodes de non-exposition. Deux modèles de régression de Poisson ont été réalisés, indépendamment puis tenant compte de l'antibioprophylaxie, pour estimer les risques relatifs après ajustement sur certains facteurs potentiels de confusion identifiés à l'inclusion dans la cohorte.

Pour s'affranchir des facteurs de confusion potentiels invariables dans le temps non mesurables dans les bases de données médico-administratives tels que les facteurs socio-

économiques, l'hygiène buccodentaire, une étude indépendante de type case-crossover a été réalisée incluant les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ayant présenté une EI à streptocoques oraux, que ces patients aient ou non été inclus dans l'étude de cohorte. La fréquence d'exposition à des gestes buccodentaires invasifs au cours des 3 mois précédant l'EI a été comparée à celle au cours de 3 périodes contrôles antérieures (7 à 9 mois, 13 à 15 mois et 19 à 21 mois avant l'EI). Deux modèles de régression logistique conditionnelle ont été réalisés, indépendamment puis tenant compte de l'antibioprophylaxie.

3. Résultats

L'étude de cohorte a inclus 138 876 patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques (285 034 personnes-année), dont 69 303 (49,9%) ont eu ≥ 1 geste buccodentaire au cours du suivi. Une EI à streptocoque oral est survenue chez 267 patients (incidence brute [IC95%]: 93,7 pour 100 000 PA [82,4;104,9]). En comparaison avec les périodes de non exposition, il n'y avait pas d'augmentation significative du risque d'EI à streptocoques oraux dans les 3 mois suivant un geste buccodentaire invasif (RR: 1,25 ; [0,82;1,82]) y compris après un geste invasif sans antibioprophylaxie (RR: 1,57 ; [0,90;2,53]).

Dans l'étude de type case-crossover ayant inclus 648 patients ayant une EI à streptocoques oraux, la fréquence d'exposition à un geste buccodentaire invasif dans les 3 mois précédent l'EI était faible mais significativement plus élevée que pendant les périodes contrôles antérieures (5,1% vs 3,2% ; OR : 1,66 ; [1,05;2,63] p=0,03).

Le tableau ci-après présente les résultats des deux modèles de régression logistique conditionnelle de l'étude case-crossover. Le second modèle stratifiant l'exposition sur l'antibioprophylaxie.

Tableau 9. Association entre gestes buccodentaires et EI à streptocoques oraux dans l'étude case-crossover ; tiré de Tubiana *et al*, 2017

Dental procedures	Odds ratio (95% CI)	P value
Non-exposure	1.00	
Dental procedures model		
Invasive dental procedures	1.66* (1.05 to 2.63)	0.03
Non-invasive dental procedures	0.98* (0.70 to 1.36)	0.16
Antibiotic prophylaxis dental procedures model		
Invasive dental procedures:		
Without antibiotic prophylaxis	1.62 (0.81 to 3.27)	0.32
With antibiotic prophylaxis	1.69 (0.93 to 3.06)	0.19
Non-invasive procedures:		
Without antibiotic prophylaxis	0.99 (0.69 to 1.42)	0.29
With antibiotic prophylaxis	0.92 (0.44 to 1.91)	0.39

*Interaction test between invasive and non-invasive dental procedures z score=1.80 (0.527/0.292; P=0.07).

4. Discussion

Cette étude, combinant les analyses d'une grande cohorte de patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et d'une étude de type case-crossover, a montré que les gestes buccodentaires invasifs pouvaient contribuer au développement des EI à streptocoques oraux dans cette population de patients connus pour être les plus à risque.

Les résultats de nos deux études diffèrent en termes de significativité statistique quant à l'association entre les gestes buccodentaires invasifs et EI à streptocoques oraux. Ces différences peuvent probablement être attribuées à un manque de puissance de l'étude de cohorte en dépit des effectifs importants mais aussi à un meilleur contrôle des facteurs de confusion potentiels dans l'étude de type case-crossover.

Cependant, les résultats des deux analyses vont dans le même sens suggérant que les gestes buccodentaires invasifs peuvent être associés aux EI à streptocoques oraux avec une force d'association qui demeure, néanmoins, incertaine.

Par ailleurs, nous n'avons pas été en mesure de statuer quant à l'efficacité de l'antibioprophylaxie, en raison d'un manque de puissance en dépit de l'utilisation d'une très large base nationale de données médico-administratives. Ceci souligne la nécessité de mettre en place de nouvelles études à plus large échelle ; elles nécessiteraient des collaborations internationales pour regrouper différentes bases médico-administratives et fournir une puissance statistique suffisante pour confirmer ces résultats et évaluer le rôle de l'antibioprophylaxie ; ces études ne remplaceraient cependant pas un essai clinique randomisé, qui apporterait le plus haut niveau de preuve scientifique, mais dont la faisabilité semble douteuse au regard du nombre particulièrement élevé de sujets à inclure, de la durée de suivi longue à prévoir et des coûts engendrés.

5. Article: Dental procedures, antibiotic prophylaxis and endocarditis among individuals with prosthetic heart valves: A nationwide population-based cohort and a case-crossover study

Les annexes de cet article sont rapportées à la fin du manuscrit.

OPEN ACCESS

Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study

Sarah Tubiana,[1,2] Pierre-Olivier Blotière,[2] Bruno Hoen,[3] Philippe Lesclous,[4] Sarah Millot,[5] Jérémie Rudant,[2] Alain Weill,[2] Joel Coste,[2] François Alla,[2] Xavier Duval[1]

[1]INSERM, IAME, UMR 1137, Paris, France; Université Paris Diderot, IAME, UMR 1137, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; INSERM CIC-1425, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

[2]Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance, Paris Cedex 20, France

[3]Service de Maladies Infectieuses et Tropicales et Inserm-CIC 1424, Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, Pointe-à-Pitre, France; Université des Antilles et de la Guyane, Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

[4]INSERM, U 1229, RMeS, Nantes, France, UFR d'Odontologie, Université de Nantes, Nantes, France, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France

[5]Department of Odontology, CHRU Université de Montpellier, France; UMR 1149 INSERM, CRI, Université Paris Diderot, France

Correspondence to: S Tubiana sarah.tubiana@aphp.fr

Additional material is published online only. To view please visit the journal online.

Cite this as: *BMJ* 2017;358:j3776 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j3776

Accepted: 02 August 2017

ABSTRACT

OBJECTIVE
To assess the relation between invasive dental procedures and infective endocarditis associated with oral streptococci among people with prosthetic heart valves.

DESIGN
Nationwide population based cohort and a case crossover study.

SETTING
French national health insurance administrative data linked with the national hospital discharge database.

PARTICIPANTS
All adults aged more than 18 years, living in France, with medical procedure codes for positioning or replacement of prosthetic heart valves between July 2008 and July 2014.

MAIN OUTCOME MEASURES
Oral streptococcal infective endocarditis was identified using primary discharge diagnosis codes. In the cohort study, Poisson regression models were performed to estimate the rate of oral streptococcal infective endocarditis during the three month period after invasive dental procedures compared with non-exposure periods. In the case crossover study, conditional logistic regression models calculated the odds ratio and 95% confidence intervals comparing exposure to invasive dental procedures during the three month period preceding oral streptococcal infective endocarditis (case period) with three earlier control periods.

RESULTS
The cohort included 138 876 adults with prosthetic heart valves (285 034 person years); 69 303 (49.9%) underwent at least one dental procedure. Among the 396 615 dental procedures performed, 103 463 (26.0%) were invasive and therefore presented an indication for antibiotic prophylaxis, which was performed in 52 280 (50.1%). With a median follow-up of 1.7 years, 267 people developed infective endocarditis associated with oral streptococci (incidence rate 93.7 per 100 000 person years, 95% confidence interval 82.4 to 104.9). Compared with non-exposure periods, no statistically significant increased rate of oral streptococcal infective endocarditis was observed during the three months after an invasive dental procedure (relative rate 1.25, 95% confidence interval 0.82 to 1.82; P=0.26) and after an invasive dental procedure without antibiotic prophylaxis (1.57, 0.90 to 2.53; P=0.08). In the case crossover analysis, exposure to invasive dental procedures was more frequent during case periods than during matched control periods (5.1% *v* 3.2%; odds ratio 1.66, 95% confidence interval 1.05 to 2.63; P=0.03).

CONCLUSION
Invasive dental procedures may contribute to the development of infective endocarditis in adults with prosthetic heart valves.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Current data suggest that everyday life bacteraemia (induced by, for example, tooth brushing, chewing) may more likely be responsible for infective endocarditis than bacteraemia induced by invasive dental procedures

Frequency and intensity of everyday life and post-procedure bacteraemia are higher in patients with poor oral hygiene and periodontal diseases

Efficacy of infective endocarditis antibiotic prophylaxis in patients with predisposing cardiac conditions undergoing invasive dental procedures is still debated

WHAT THIS STUDY ADDS

Incidence of oral streptococcal infective endocarditis in relation to everyday life bacteraemia is 94.6 per 100 000 person years (95% confidence interval 82.5 to 106.6) among patients with prosthetic heart valves

Invasive dental procedures during the three months preceding oral streptococcal infective endocarditis are recorded in only 5.1% of patients with prosthetic heart valves

Invasive dental procedures may contribute to the development of infective endocarditis in the population of patients with prosthetic heart valves

Introduction

Infective endocarditis is a rare but severe disease with an in-hospital mortality rate of about 20% and a five year mortality rate of 40%.[1] This disease is also associated with high morbidity and a high cost burden, as the treatment of infective endocarditis requires prolonged hospital stay, and one out of two patients undergoes valve surgery during the acute phase of the disease.[2] Strategies for antibiotic prophylaxis against infective endocarditis have been proposed for many years for patients with heart disease at risk of infective endocarditis undergoing invasive procedures responsible for bacteraemia,[3 4] despite the lack of proof of efficacy: neither randomised clinical trials (providing the highest level of evidence) nor cohorts studies have been conducted to support an antibiotic prophylaxis strategy. Over the past three decades five case-control studies have been conducted[5-9]; only two of them established an association between dental procedures and streptococcal infective endocarditis and none of them was sufficiently powered to establish the efficacy of antibiotic prophylaxis.

In addition to the lack of scientific evidence of efficacy for an antibiotic prophylaxis strategy,[10] statistical modelling showed that "everyday low level bacteraemia" that occurs after tooth brushing, flossing, or chewing (and not covered by antibiotic prophylaxis) may more frequently trigger oral streptococcal infective endocarditis bacteraemia than invasive dental procedures.[11-16] On the basis of these hypotheses, the indications for antibiotic prophylaxis have been restricted to two different strategies in all guidelines over the past decade. The 2007 US[17] and 2009/2015 European guidelines[4 18] recommend antibiotic prophylaxis only in patients with prosthetic heart valves, a history of infective endocarditis, or congenital cyanotic heart disease undergoing invasive dental procedures, whereas the UK 2008 NICE guidelines[19] recommend that antibiotic prophylaxis should be withheld from all patients for all procedures.

However, a trend towards an increased incidence of infective endocarditis has been reported in some studies from the US and Germany after implementation of the 2007-09 guidelines and in the UK after the 2008 NICE guidelines, highlighting the possible role of invasive dental procedures in the development of infective endocarditis.[20-22] In the UK this increased incidence, reported in 2015 in various patient groups, was observed in those with prosthetic heart valves who no longer received antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures. Despite discordant findings from other studies[23-25] these results raised the question of whether the indications for antibiotic prophylaxis may be broadened again. Although NICE guidelines were not modified immediately following this publication, the 2016 guidelines clearly specified that "antibiotic prophylaxis may be appropriate in individual cases."[26]

We assessed the relation between invasive dental procedures and oral streptococcal infective endocarditis and evaluated the role of antibiotic prophylaxis, using a nationwide population based cohort and a case crossover study.

Methods

Data source

This study was based on health administrative data obtained from the French National Health Insurance general scheme covering approximately 50 million people linked with the national hospital discharge database (SNIIRAM-PMSI) by means of a unique anonymous identifier, as previously described.[27 28] The present study was based on data from January 2006 to December 2014 and is reported according to STROBE (statement for reporting case-control studies) guidelines.[29]

Identification of participants

We identified participants as those with a prosthetic heart valve using specific medical procedure codes for positioning or replacement of prosthetic heart valves (see supplementary file for list of codes) or one of the following ICD-10 (international classification of diseases, 10th revision) codes for hospital discharge diagnoses: presence of prosthetic heart valve (Z95.2), infection and inflammatory reaction due to cardiac valve prosthesis (T82.6), or mechanical complication of heart valve prosthesis (T82.0).

Study design

Cohort study

We carried out a nationwide population based cohort study to assess the rate of infective endocarditis associated with oral streptococci during the three months after invasive dental procedures according to different categories of exposure. This three month interval was based on data from previous studies reporting long intervals between dental procedures and the diagnosis of infective endocarditis, and data from the literature.[30 31]

Participants entered the cohort six months after the date of first identification of a prosthetic heart valve during the study period to ensure analysis under stable conditions. To be included in the cohort, patients had to be aged 18 years or older with no discharge diagnosis code for oral streptococcal infective endocarditis or other specific codes related to prosthetic heart valve before inclusion in the cohort (fig 1).

We followed up participants from the time of inclusion in the cohort until the study outcome (oral streptococcal infective endocarditis), or hospital admission for valve replacement, or death from any cause, or discontinuation of follow-up (defined as more than six months with no reimbursement claims for any healthcare procedures), or end of the study period (December 2014), whichever occurred first.

Case crossover study

To control for potential residual confounders, we also carried out a case crossover study, in which participants with a prosthetic heart valve and oral streptococcal infective endocarditis (ie, cases) served as their own controls during a preceding period. In this study, we selected all participants with prosthetic heart valve, as previously defined, admitted to hospital for the first time with a discharge diagnosis of oral streptococcal infective endocarditis between January 2009 and December 2014. These participants constituted the case population whether or not they were included in the cohort study. For each case we compared the presence or absence of invasive dental procedures during the three months immediately preceding oral streptococcal infective endocarditis (case period) with the presence or absence of invasive dental procedures during earlier control periods (months 9 to 7 before, months 15 to 13 before, and months 21 to 19 before) in the same participants. This method implicitly takes into account all measured and unmeasured time independent confounding factors (including oral hygiene) and can be used to investigate associations between transient exposures and acute outcome events.[32]

To avoid carryover effects we separated case and controls periods from each other by a three month

doi: 10.1136/bmj.j3776 | BMJ 2017;358:j3776 | the bmj

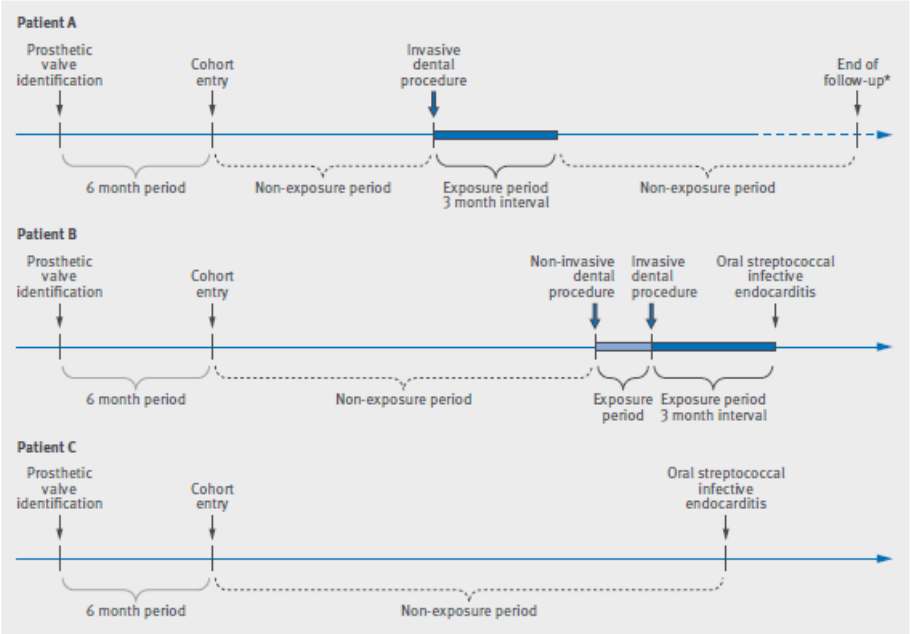


Fig 1 | Time frame of cohort study with examples of exposure during follow-up for three patients. *Death from any cause (other than oral streptococcal infective endocarditis), or admission to hospital for prosthetic heart valve or replacement of prosthetic heart valve, or lost to follow-up, or follow-up until December 2014. Participant A was exposed to an invasive dental procedure during follow-up, but did not present with oral streptococcal infective endocarditis. Participant B was exposed to both a non-invasive and an invasive dental procedure during follow-up and presented with oral streptococcal infective endocarditis; during the co-exposure period, priority was given to exposure of an invasive dental procedure. Participant C was not exposed to any dental procedure during follow-up and presented with an oral streptococcal infective endocarditis

washout period. To be included in the case crossover study, cases had to have been followed for at least nine months before onset of oral streptococcal infective endocarditis (to allow the analysis of at least one case and one control period separated by a washout period). Figure 2 summarises the study design.

Identification of dental procedures

For each participant we identified dental procedures in the SNIIRAM database. According to the respective codes (see list in supplementary material), dental procedures were classified as invasive when they required manipulation of the gingival or periapical region of the teeth or perforation of the oral mucosa (excluding local anaesthetic injection), as recommended by 2015 European guidelines; these invasive procedures require antibiotic prophylaxis. Other dental procedures were classified as non-invasive. Two dentists, blinded to study results, determined the correspondence between codes and classification.

Identification of antibiotic prophylaxis

As antibiotic prophylaxis before invasive dental procedure was not recorded in the SNIIRAM database, we considered antibiotic prophylaxis preceding the dental procedure when the participants had an antibiotic

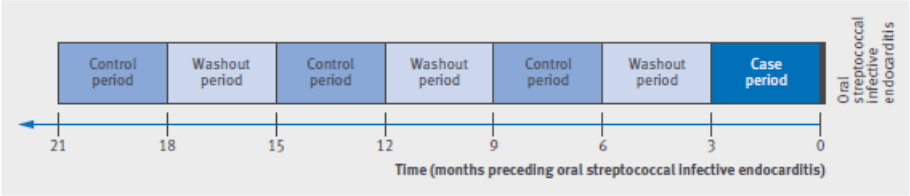


Fig 2 | Time frame of case and control periods in case crossover study, 2009-14. The case crossover design only includes cases, ie, participants who experienced the outcome events (oral streptococcal infective endocarditis), and each case acted as his or her own control

treatment (see supplementary file for list) active against oral streptococci dispensed by pharmacists in the 21 days before the dental procedure, irrespective of whether the procedure was invasive or non-invasive. This 21 day interval was based on a previous survey conducted among 585 dentists, which showed that 84% of practitioners prescribed antibiotic treatment during the two weeks before the dental procedure.[33]

Definition of exposure

Initially we classified exposure into two categories according to whether the dental procedure was invasive or non-invasive. When both types of procedure were reported for the same period for a given participant, we prioritised the invasive procedure.

We then subdivided these periods into two categories according to the use of antibiotic prophylaxis, resulting in four categories: invasive dental procedure with antibiotic prophylaxis, invasive procedure without antibiotic prophylaxis, non-invasive procedure with antibiotic prophylaxis, and non-invasive procedure without antibiotic prophylaxis.

Definition of oral streptococcal infective endocarditis

We defined oral streptococcal infective endocarditis as the first hospital admission between January 2009 and December 2014 with a primary discharge diagnosis of infective endocarditis using ICD-10 codes (I33.0 for acute and subacute infective endocarditis, I33.9 for acute and subacute endocarditis, unspecified) combined with at least one secondary discharge diagnosis of streptococcal infection due to non-A, non-B, non-pneumococcal streptococcus (ICD-10 codes A40.8, A40.9, A49.1, B95.4, B95.5) as performed in a previous study.[34] This algorithm was used because no codes are available for oral streptococci. We excluded patients admitted to hospital with a primary discharge diagnosis of infective endocarditis but with no identified microorganism.

To evaluate the sensitivity and positive predictive value of this algorithm for identification of cases with oral streptococcal infective endocarditis, two of the authors (ST, XD) reviewed the medical records of 130 patients admitted to a tertiary care hospital between 2008 and 2014 with at least one positive blood culture result for oral streptococci.

Confounding variables

In the SNIIRAM database we identified potential baseline confounding factors known to be related to infective endocarditis: in the year before cohort entry the presence of an implantable cardioverter defibrillator or pacemaker, intravenous drug use, dialysis dependence, and diabetes (see supplementary file for codes).

Statistical analysis

For the cohort analysis, we calculated the crude incidence rates (number of outcomes divided by cumulative person years) of oral streptococcal infective endocarditis per 100 000 person years for the different exposure categories. Poisson regression was used to calculate the adjusted relative rate estimates of oral streptococcal infective endocarditis for the different categories of exposure. We used two models successively: the first model (the dental procedures model) used the two exposure categories, and the second model (the antibiotic prophylaxis dental procedures model) used the four exposure categories according to antibiotic prophylaxis use. Both models were adjusted for all potential baseline confounding factors.

For the case crossover analysis, we used conditional logistic regression to estimate the odds ratio during the case period compared with the matched control periods. We used two models according to the different exposure categories (two or four). As the temporal trend of dental procedures remained stable throughout the control periods, we did not perform any case-time control analyses.

For all analyses we considered non-exposure to be the reference group. Interaction tests using the formula of Altman and Bland[35] were calculated to estimate the interaction effect between invasive and non-invasive dental procedures; we considered $P<0.05$ to be statistically significant. Statistical analyses were performed with SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC).

Patient involvement

No patients were involved in setting the research question or the outcome measures, nor were they involved in developing plans for recruitment, design, or implementation of the study. No patients were asked to advise on interpretation or writing up of results. There are no plans to provide study participants or the relevant patient community with the results of this study.

Results

Cohort study

Participant characteristics

The cohort comprised 138 876 people with prosthetic heart valves, with 82 217 (59.2%) men and a median age of 74 years (interquartile range 63-80 years; fig 3). Table 1 presents the baseline characteristics of the cohort.

Incidence of oral streptococcal infective endocarditis and exposure to dental procedures

Participants were followed up for a median of 1.7 years (interquartile range 0.6-3.2 years). Among the 285 034 person years, 267 cases of oral streptococcal infective endocarditis were reported, corresponding to an overall crude incidence rate of 93.7 cases per 100 000 person years (95% confidence interval 82.4 to 104.9 cases per 100 000 person years).

Among the 138 876 participants, 69 303 (49.9%) had at least one dental visit with an invasive or non-invasive dental procedure, with a median of 2.0 visits per participant per year (interquartile range 0.8-5.6 visits per participant per year). Overall, during the

doi: 10.1136/bmj.j3776 | BMJ 2017;358:j3776 | the bmj

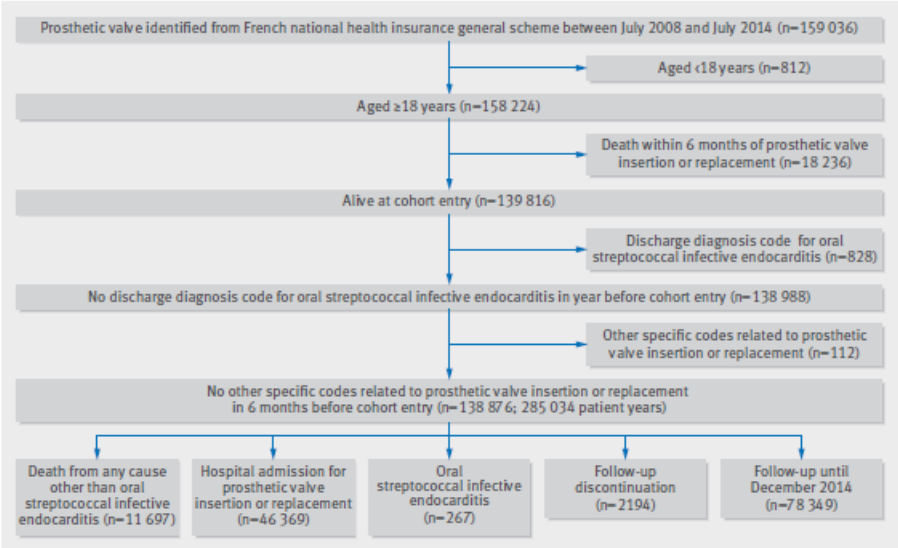


Fig 3 | Flow chart of cohort study, 2008-14. Participants entered the cohort six months after the date of first identification of the presence of a prosthetic valve during the study period to be analysed in a stable condition. At cohort entry, participants had to be aged more than 18 years without a discharge diagnosis code for oral streptococcal infective endocarditis in the previous year or other specific codes related to a prosthetic heart valve during the six months preceding cohort entry

follow-up period, 396 615 dental procedures were performed in the 138 876 participants, 103 463 (26.0%) of which were classified as invasive procedures requiring antibiotic prophylaxis (table 2). During the preceding 21 days, antibiotic prophylaxis was dispensed in 52 280 (50.1%) of these invasive procedures. The cumulative exposure period to dental procedures corresponded to 36 490 person years and the non-exposure period to 248 544 person years.

During the period of non-exposure to dental procedures, the incidence rate of oral streptococcal infective endocarditis was 94.6 per 100 000 person years (95% confidence interval 82.5 to 106.6 per 100 000 person years). Irrespective of antibiotic prophylaxis, the incidence of oral streptococcal infective endocarditis varied from 72.9 per 100 000 person years (39.2 to 106.6) during the three months after a non-invasive dental procedure to 118.5 per 100 000 person years (56.4 to 180.6) during the three months after an invasive dental procedure. The overall rate of oral streptococcal infective endocarditis was 1.4 cases per 10 000 invasive dental procedures.

When we subdivided exposure periods according to the use of antibiotic prophylaxis, incidence rates of oral streptococcal infective endocarditis varied from 78.1 per 100 000 person years (1.6 to 154.6) during the three months after an invasive dental procedure with antibiotic prophylaxis to 149.5 per 100 000 person years (56.8 to 242.2) during the three months after an invasive dental procedure without antibiotic prophylaxis (table 2).

Table 1 | Baseline characteristics of participants with prosthetic heart valves included in cohort study, 2008-14

Characteristics	No (%) of total population (n=138 876)
Female	56 659 (40.8)
Male	82 217 (59.2)
Age (years):	
<30	1343 (1.0)
30-59	23 534 (17.0)
60-69	29 251 (21.1)
70-79	45 176 (32.5)
≥80	39 572 (28.5)
ICD or pacemaker	15 643 (11.3)
Diabetes	34 148 (24.6)
Intravenous drug use	582 (0.4)
Dialysis dependent	1459 (1.1)

ICD=Implantable cardioverter defibrillator.

Association between dental procedures and oral streptococcal infective endocarditis

Table 2 shows the crude incidence rate ratios of oral streptococcal infective endocarditis for the different exposure categories compared with the non-exposure period.

In the dental procedures model, after adjustment for potential baseline confounding factors (sex, age, presence of an implantable cardioverter defibrillator or pacemaker, diabetes, intravenous drug use, dialysis dependent), the rate of oral streptococcal infective endocarditis during the three months after an invasive dental procedure was not significantly different

Table 2 | Crude incidence rates, incidence rate ratio, and adjusted relative rate of oral streptococcal infective endocarditis according to period of exposure, in participants included in cohort study, 2008-14

Variables	No of participants	No of procedures	Person years	No of cases of oral streptococcal IE	Crude incidence rate of oral streptococcal IE (95% CI)	Crude incidence rate ratio (95% CI)	Adjusted relative rate* (95% CI)	P value
Non-exposed	138 846		248 544	235	94.6 (82.5 to 106.6)	1.00	1.00	
Invasive dental procedure period:								
Total	33 181	103 463	11 811	14	118.5 (56.4 to 180.6)	1.25 (0.73 to 2.00)	1.25 (0.82 to 1.82)†	0.26
Without antibiotic prophylaxis	21 471	51 183	6688	10	149.5 (56.8 to 242.2)	1.58 (0.76 to 2.87)	1.57 (0.90 to 2.53)	0.08
With antibiotic prophylaxis	18 863	52 280	5123	4	78.1 (1.6 to 154.6)	0.83 (0.24 to 1.99)	0.83 (0.33 to 1.69)	0.65
Non-invasive dental procedure period:								
Total	53 443	293 152	24 679	18	72.9 (39.2 to 106.6)	0.77 (0.48 to 1.18)	0.80 (0.56 to 1.12)†	0.22
Without antibiotic prophylaxis	47 829	217 767	20 131	13	64.6 (29.5 to 99.7)	0.68 (0.36 to 1.16)	0.70 (0.43 to 1.08)	0.13
With antibiotic prophylaxis	19 428	75 385	4548	5	109.9 (13.6 to 206.3)	1.16 (0.40 to 2.59)	1.27 (0.56 to 2.42)	0.51

IE=infective endocarditis.
*Adjusted for sex, age, presence of implantable cardioverter defibrillator or pacemaker, diabetes, intravenous drug use, dialysis dependence.
†Interaction test between invasive and non-invasive dental procedures z score=1.80 (0.485/0.270; P=0.07).

compared with the non-exposure period (fully adjusted relative rate 1.25, 95% confidence interval 0.82 to 1.82; P=0.26); the difference between invasive and non-invasive dental procedures was not statistically significant (P=0.07 for interaction; table 2).

In the antibiotic prophylaxis dental procedures model, no statistically significant difference was observed for the rate of oral streptococcal infective endocarditis after an invasive dental procedure without antibiotic prophylaxis compared with the non-exposure period (fully adjusted relative rate 1.57, 0.90 to 2.53; P=0.08).

Case crossover study

Of the 2011 participants admitted to hospital for the first time with a primary discharge diagnosis of infective endocarditis during the study period, 648 were included in the case crossover study with oral streptococcal infective endocarditis (see supplementary figure S1), with 69.7% of men and a median age of 77 (interquartile range 68-82) years.

Table 3 | Exposure to dental procedures according to period of inclusion of 648 participants with oral streptococcal infective endocarditis included in case crossover study, 2009-14

Periods	No (%)
Case period (n=648)	
Non-exposure	554 (85.5)
Invasive dental procedure:	33 (5.1)
Without antibiotic prophylaxis	14 (2.2)
With antibiotic prophylaxis	19 (2.9)
Non-invasive dental procedure:	61 (9.4)
Without antibiotic prophylaxis	51 (7.9)
With antibiotic prophylaxis	10 (1.5)
Control periods (n=1737)*	
Non-exposure	1507 (86.7)
Invasive dental procedure:	55 (3.2)
Without antibiotic prophylaxis	25 (1.4)
With antibiotic prophylaxis	30 (1.7)
Non-invasive dental procedure:	175 (10.1)
Without antibiotic prophylaxis	144 (8.3)
With antibiotic prophylaxis	31 (1.8)

* Months −7 to −9, −13 to −15, and −19 to −21.

Exposure to dental procedures

Among these 648 cases, 94 (14.5%) had at least one dental procedure during the three months preceding oral streptococcal infective endocarditis: 61 (9.4%) of them had undergone a non-invasive procedure and 33 (5.1%) an invasive procedure. An effective antibiotic treatment was dispensed during the preceding 21 days for 19 (57.6%) of the 33 participants who had undergone an invasive dental procedure (table 3).

The overall frequency of dental procedures was 13.3% during the control periods, with 10.1% of non-invasive procedures and 3.2% of invasive procedures. Supplementary table S1 shows the distribution of concordant and discordant matched pairs for the presence or absence of dental procedures during the case and control periods. One of the key assumptions of this approach was verified by confirming that there was no evidence of an exposure time trend during the 21 months before the event date (see supplementary figure S2).

Association between dental procedures and oral streptococcal infective endocarditis

Overall, in the dental procedures model exposure to invasive procedures was more common during case periods than during the matched control periods (5.1% *v* 3.2%; odds ratio 1.66, 95% confidence interval 1.05 to 2.63; P=0.03), whereas exposure to non-invasive procedures was not (9.4% *v* 10.1%; 0.98, 0.70 to 1.36; P=0.16); the difference between invasive and non-invasive procedures was not significant (P=0.07 for interaction; table 4).

In the antibiotic prophylaxis dental procedures model, no statistically significant differences in odds ratios

doi: 10.1136/bmj.j3776 | BMJ 2017;358:j3776 | the bmj

Table 4 | Association between dental procedures and oral streptococcal infective endocarditis in case crossover study, 2008-14

Dental procedures	Odds ratio (95% CI)	P value
Non-exposure	1.00	
Dental procedures model		
Invasive dental procedures	1.66* (1.05 to 2.63)	0.03
Non-invasive dental procedures	0.98* (0.70 to 1.36)	0.16
Antibiotic prophylaxis dental procedures model		
Invasive dental procedures:		
Without antibiotic prophylaxis	1.62 (0.81 to 3.27)	0.32
With antibiotic prophylaxis	1.69 (0.93 to 3.06)	0.19
Non-invasive procedures:		
Without antibiotic prophylaxis	0.99 (0.69 to 1.42)	0.29
With antibiotic prophylaxis	0.92 (0.44 to 1.91)	0.39

*Interaction test between invasive and non-invasive dental procedures z score=1.80 (0.527/0.292; P=0.07).

were observed between case periods and matched control periods for any exposure category (table 4).

Validation of ICD-10 coding for oral streptococcal infective endocarditis

The study definition of oral streptococcal infective endocarditis validated using medical records of 130 participants admitted to hospital with at least one positive blood culture result for oral streptococci had a sensitivity of 54% and a positive predictive value of 100%.

Discussion

This study, combining analyses of a large cohort of patients with prosthetic heart valves and of a case crossover study, shows that invasive dental procedures may contribute to the development of infective endocarditis in this population of patients known to present a high incidence of this disease and to be at high risk of morbidity and mortality associated with the disease. However, a statistically significant reduction in the rate of developing infective endocarditis after such procedures was not observed among those participants receiving antibiotic prophylaxis.

The cohort was large, comprising 138 876 participants with prosthetic heart valves, which represents approximately two thirds of the corresponding French population based on our previous estimations.[36] The availability of a large cohort is of particular importance in the study of infective endocarditis in view of the low incidence of this disease. External comparison is difficult because no similar information is available from other sources or other countries. Given the selection process, there is no reason to believe that this study population is not representative of the entire population with prosthetic heart valves; the results of this study can therefore be extrapolated to the larger population.

The analysis of the cohort provides original data in this population of participants with prosthetic heart valves, with high exposure to dental procedures (396 615 procedures) but which varied considerably from one participant to another, as only half of the cohort received dental care during the mean follow-up of 1.7 years, despite the recommendation to visit a dentist twice yearly.

In addition, only one half of invasive procedures (one quarter of all dental procedures) were associated with antibiotic prophylaxis, despite recommendations. This is a low proportion but consistent with other reports in France.[9]

In this cohort of participants with prosthetic heart valves, the incidence of infective endocarditis, regardless of the microorganism (840 cases per 100 000 person years, data not shown) and the risk of developing oral streptococcal infective endocarditis after an invasive dental procedure (1.4 out of 10 000), were both in the same range as the incidence rates reported in the literature.[36]

Interestingly, for the first time in this population the cohort provides an estimate for the incidence of oral streptococcal infective endocarditis in relation to everyday life bacteraemia (ie, oral hygiene habits such as tooth brushing, use of toothpicks, flossing, or chewing) during non-exposure periods. The microtrauma caused by these everyday activities has been identified to induce oral streptococcal bacteraemia, in fairly similar proportions to those of invasive oral procedures for which antibiotic prophylaxis is recommended.[37] The fact that the cumulative non-exposure periods were much longer than the exposure periods (248 544 person years *v* 36 490 person years, ie, seven times higher) strongly suggests that most cases of infective endocarditis are due to everyday life bacteraemia, which is consistent with the results of the case crossover study, reporting a history of dental procedures in the three months preceding infective endocarditis in only a small number of participants.

This cohort shows that the incidence of oral streptococcal infective endocarditis during the three months after an invasive dental procedure was higher, but not statistically significantly higher, in participants not receiving the recommended antibiotic prophylaxis. However, the analysis performed in this cohort is based on pooled data derived from a heterogeneous population of patients in terms of use of dental care (measured in our database) and certainly in terms of oral hygiene and dental status (not measured in our database), which represent a potential source of bias[9] in the non-exposure periods.

The case crossover study may ensure better control for these confounding factors (individual oral hygiene

and dental status), as each participant constituted his or her own control. The case crossover analysis including 648 participants with oral streptococcal infective endocarditis showed a statistically significant association between invasive dental procedures and oral streptococcal infective endocarditis. Using the same case crossover design in 170 participants with infective endocarditis, one study did not observe any statistically significant difference in the number and type of dental procedures performed during the three month period before admission for infective endocarditis compared with control periods.[38] However, only 49 viridans streptococci were analysed and 44% of participants had a prosthetic heart valve. Similarly, in a recent case crossover study based on Taiwan's national health insurance programme, one study reported that dental procedures did not increase the risk of infective endocarditis.[31] However, only 125 patients with infective endocarditis with valvular heart disease (proportion of patients with prosthetic heart valves not specified) were included in the analysis and no data were available concerning the microorganisms responsible for infective endocarditis. The small numbers of cases with streptococcal infective endocarditis in these two studies limited the statistical power of the analyses.

In our case crossover analysis we found a low rate of invasive dental procedures during the three months preceding oral streptococcal infective endocarditis (5.1%, but consistent with the literature) showing that most cases of streptococcal infective endocarditis were not associated with recent dental procedures. Notably, this case crossover analysis was not affected by recall bias, as dental procedures were retrieved from the SNIIRAM database. In a recently published case-control study performed in patients with infective endocarditis admitted to hospital in six French tertiary care hospitals (regardless of predisposing heart conditions), we showed that 16.9% of participants with definite streptococcal infective endocarditis had undergone dental procedures during the preceding three months.[9]

Although the case crossover analysis revealed a statistically significant association between invasive dental procedures and oral streptococcal infective endocarditis among participants with prosthetic heart valves, there is no good evidence to support a different effect between invasive and non-invasive dental procedures probably as a result of lack of power (P=0.07). We failed to show the efficacy of antibiotic prophylaxis, again possibly owing to the lack of power attributable to the small number of participants in the different subgroups included in the antibiotic prophylaxis dental procedures model, in which only discordant pairs contributed.

Limitations of this study

Both the cohort and the case crossover study present several limitations. Firstly, they are subject to the limitations related to the use of administrative databases, which may include inaccurate coding of the participant's clinical diagnosis and procedures, with clinical information limited to conditions and treatments defined by ICD-10 codes. Secondly, identification of the causal microorganism was also subject to limitations, as no specific ICD-10 codes are available to identify oral streptococci, and the diagnosis of infective endocarditis was not confirmed by using modified Duke criteria. However, ICD-10 codes were validated by referring to clinical records in selected participants, which showed high positive predictive values for the codes used. Finally, no information is available on adherence to antibiotic treatment after dispensing by the pharmacy.

Conclusion

Results of our two studies differed in terms of the statistical significance for the association between invasive dental procedures and oral streptococcal infective endocarditis. However, both indicated the same direction of effect, suggesting that invasive dental procedures may be associated with oral streptococcal infective endocarditis, although the magnitude of this association remains uncertain. Further studies based on an even larger scale, requiring international collaborations are needed to provide a sufficient statistical power to confirm these results and to evaluate the role of antibiotic prophylaxis, pending the initiation of a randomised clinical trial.[39]

Contributors: XD, FA, and BH had the idea for the study. ST, POB, AW, FA, JR, and XD conceived the study design. POB and ST planned the study and ST drafted the manuscript. POB, ST, PL, and SM performed data management. ST and POB did the statistical analyses. FA and XD were responsible for management of the project and oversaw the study. All authors contributed to the interpretation of the data, revised the manuscript, and approved the final manuscript. XD, FA, and ST are the guarantors.

Funding: This research was funded by the French National Health Insurance Fund (CNAMTS) and Université Paris Diderot, France. The present paper represents the opinions of the authors and does not necessarily reflect the position of their employers.

Competing interests: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Ethical approval: This study was approved by the French data protection agency Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (regulatory decision DE-2011-078).

Data sharing: No additional data available.

Transparency: The manuscript's guarantors (XD, FA, and ST) affirm that this manuscript is an honest, accurate and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

1 Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368:1425-33. doi:10.1056/NEJMcp1206782.
2 Verhagen DWM, Hermanides J, Korevaar JC. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of left-sided native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1559-65. doi:10.1086/598930.
3 Baddour LM. Prophylaxis of infective endocarditis: prevention of the perfect storm. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(Suppl 1):S37-41. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.06.033.
4 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the Europe an Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.

5 Imperiale TF, Horwitz RI. Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. *Am J Med* 1990;88:131-6. doi:10.1016/0002-9343(90)90461-L
6 Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992;339:135-9. doi:10.1016/0140-6736(92)90207-J
7 Lacassin F, Hoen B, Leport C. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995;16:1968-74. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060855
8 Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129:761-9. doi:10.7326/0003-4819-129-10-199811150-00002
9 Duval X, Millot S, Chirouze CE, et al. Oral Streptococcal Endocarditis, Oral Hygiene Habits, and Recent Dental Procedures: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis* 2017;64:1678-85. doi:10.1093/cid/cix237.
10 Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;103:937-44. doi:10.1136/heartjnl-2015-309102.
11 Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-7. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x.
12 Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20:317-25. doi:10.1007/s002469900477.
13 Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995;332:38-44. doi:10.1056/NEJM199501053320107.
14 Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:225-32. doi:10.1016/S1473-3099(08)70064-1.
15 Glenny A-M, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD003813:CD003813. doi:10.1002/14651858.CD003813.pub4.
16 Veloso TR, Amiguet M, Rousson V. Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun* 2011;79:2006-11. doi:10.1128/IAI.01208-10.
17 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095.
18 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. doi:10.1093/eurheartj/ehp285.
19 Richey R, Wray D, Stokes T; Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:770-1. doi:10.1136/bmj.39510.423148.AD.
20 Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA. Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol* 2017;119:317-22. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.035.
21 Pant S, Patel NJ, Deshmukh A. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2070-6. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.518.
22 Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015;385:1219-28. doi:10.1016/S0140-6736(14)62007-9.
23 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095281.
24 Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1968-76. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.029.
25 Bikdeli B, Wang Y, Kim N, Desai MM, Quagliarello V, Krumholz HM. Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2217-26. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.071.
26 Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB. A change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis. *Br Dent J* 2016;221:112-4. doi:10.1038/sj.bdj.2016.554.
27 Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010;58:286-90. doi:10.1016/j.respe.2010.04.005.
28 Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne* 2015;36:411-7. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009.
29 von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335:806-8. doi:10.1136/bmj.39335.541782.AD.
30 N'Guyen Y, Duval X, Revest M, et al. Time interval between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infective endocarditis characteristics, microorganisms and prognosis. *Ann Med* 2017;49:117-25. doi:10.1080/07853890.2016.1235282.
31 Chen P-C, Tung Y-C, Wu PW. Dental Procedures and the Risk of Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1826. doi:10.1097/MD.0000000000001826.
32 Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;133:144-53. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115853
33 Cloitre A. Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse, respect des recommandations de bonnes pratiques, enquête nationale auprès des chirurgiens-dentiste. 2013. http://www.sudoc.fr/177895535 (accessed 16 Mar 2013).
34 Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA* 2017;317:1652-60. doi:10.1001/jama.2017.4287.
35 Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003;326:219. doi:10.1136/bmj.326.7382.219
36 Duval X, Alla F, Hoen B. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e102-7. doi:10.1086/504385.
37 Zhang W, Daly CG, Mitchell D, Curtis B. Incidence and magnitude of bacteraemia caused by flossing and by scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2013;40:41-52. doi:10.1111/jcpe.12029.
38 Porat Ben-Amy D, Littner M, Siegman-Igra Y. Are dental procedures an important risk factor for infective endocarditis? A case-crossover study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:269-73. doi:10.1007/s10096-008-0622-3.
39 Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;369:785. doi:10.1056/NEJMc1307282.

Supplementary information: figures S1 and S2 and table S1

Supplementary information: identification of individuals with prosthetic heart valves and constitution of study population

6. Lettre: Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis

Dans le contexte de l'analyse du lien temporel entre gestes buccodentaires, pratique de l'antibioprophylaxie et survenue d'EI, une équipe anglaise a publié en 2015 dans la revue The Lancet une large analyse de séries temporelles conduite à partir des bases de données médico-administratives anglaises sur la période 2000 à 2013 (Dayer *et al*, 2015). Dayer et coll. ont rapporté une augmentation significative de l'incidence de l'EI après 2008, date à laquelle la politique d'antibioprophylaxie de l'EI a été abandonnée en Grande-Bretagne.

Certains choix méthodologiques de cet article nous ont semblé devoir faire l'objet d'une réflexion approfondie et nous ont conduits à soumettre une lettre en commentaire, présentée ci-après. Ces éléments méthodologiques seront discutés dans le chapitre « Discussion et perspectives » de cette thèse.

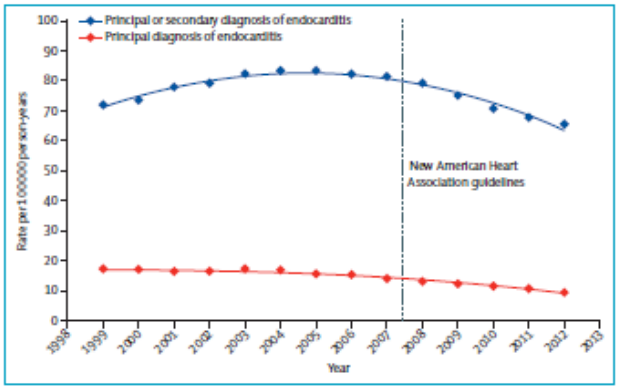


Figure: Rate of admissions to hospital with infective endocarditis in Medicare Fee-For-Service patients older than 65 years, 1999–2012

an update to our previous analysis of elderly (>65 years) Medicare beneficiaries (figure). Consistent with our previous analysis,[3] we observed a continued decline in the rate of admissions to hospital with infective endocarditis among elderly Medicare beneficiaries.

Although several factors can potentially explain discordance between the trends reported in the study by Dayer and colleagues and those in our study, one key factor could be the difference between the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines and the American Heart Association (AHA) guidelines.[4] Although the NICE guidelines removed recommendation of antibiotic prophylaxis, the AHA guidelines recommend antibiotic prophylaxis for high-risk patients undergoing dental procedures (but not for low-risk patients or patients undergoing gastrointestinal or genitourinary procedures).[5]

Some other issues are of note. First, neither our study nor that by Dayer and colleagues are studies of true incidence, but are rather surveillance studies to assess hospital admission rate. Second, although no substantial increase for valve surgeries or intracardiac device placement was reported by the authors, the pool of at-risk patients might have increased over time, and it is important to consider the denominator. Finally, as stated in the Comment by Duval and Hoen,[2] a randomised trial is much needed to assess the benefits and harms of widespread antibiotic prophylaxis for dental, gastrointestinal, and genitourinary procedures.

HMK reports fees from Medtronic, Johnson & Johnson (Janssen), and Centers for Medicare and Medicaid Services, and personal fees from UnitedHealth, outside the submitted work. BB and YW declare no competing interests.

*Behnood Bikdeli, Yun Wang, *Harlan M Krumholz*
harlan.krumholz@yale.edu

Center for Outcomes Research and Evaluation, Yale-New Haven Hospital, New Haven, CT, USA (BB, YW, HMK); Section of Cardiovascular Medicine (HMK) and Robert Wood Johnson Clinical Scholars Program (HMK), Department of Internal Medicine (BB), Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA (YW); and Department of Health Policy and Management, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA (HMK)

1 Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; **385**: 1219–28.
2 Duval X, Hoen B. Prophylaxis for infective endocarditis: let's end the debate. *Lancet* 2015; **385**: 1164–65.
3 Bikdeli B, Wang Y, Kim N, Desai MM, Quagliarello V, Krumholz HM. Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**: 2217–26.
4 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.
5 Siegman-Igra Y. Infective endocarditis following gastrointestinal and genitourinary procedures: an argument in favour of prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 2010; **42**: 208–04.

Mark Dayer and colleagues[1] report an increase in incidence of infective endocarditis in England beginning in 2008, which corresponds with a sharp decrease in antibiotic prescription for infective endocarditis prophylaxis after publication of UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. As acknowledged by the authors, this temporal association is not proof of a causal association. Nevertheless, these findings will lead to reconsideration of the possible usefulness of antibiotic prophylaxis, despite a consistent trend since 2002 to restrict or end it.

The strength of this study is that it is based on a nationwide analysis. However, concerns might be raised about identification of 2008 as the point at which the incidence of infective endocarditis increased when choosing a two-slope model. Segmented regression analysis was used to test the hypothesis that the slope of infective endocarditis incidence is constant over time versus the alternative hypothesis that the slope changes at a given timepoint. We analysed data digitalised from figure 1 of the paper with likelihood ratio test and agreed that the slope increased after 2008. However, whether 2008 was the best inflection point for the slope change is questionable. According to our analysis, slope change might have occurred at any time with p<0·0001 between April, 2003, and May, 2010 (appendix), including March, 2008. Our approach does not substitute for the whole dataset analysis but strongly

For the **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines** see https://www.nice.org.uk/guidance/cg64

See Online for appendix

suggests the need for additional analyses to establish a definite temporal association.

BI reports personal fees from Abbott, Boehringer Ingelheim, Valtech, and Edwards Lifesciences, outside the submitted work. ST, FA, and ML declare no competing interests.

*Bernard Iung, Sarah Tubiana, François Alla, Marc Laviolle
bernard.iung@bch.aphp.fr

Cardiology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Paris, France (BI); Département Hospitalo-Universitaire Fibrosis Inflammation and Remodeling in cardiovascular, respiratory and renal diseases, Paris, France (BI); Infection Antimicrobials Modelisation Evolution, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Unité 1137 (ST), Université Paris Diderot (BI), Sorbonne Paris Cité, Paris, France; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Clinical Investigation Center 1425, Paris, France (ST); Maladies chroniques, santé perçue et processus d'adaptation, Equipe d'accueil 4360, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France (FA); Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, (INSERM) Clinical Investigation Center, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy, France (FA); and Institut National de la Recherche en Informatique et Automatique Saclay and University Paris-Sud, Orsay, France (ML)

For the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research see http://nicor4.nicor.org.uk

1 Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; **385**: 1219–28.

Mark Dayer and colleagues[1] report an increase in admissions to hospital with infective endocarditis after the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommended complete cessation of antibiotic prophylaxis in 2008. We are concerned that the identified inflection point in admissions to hospital with infective endocarditis is a statistical artifact that can be anticipated when linear analytic methods are applied to non-linear data.

On account of an ageing population, improved survival from cardiovascular disease, and an increasing number of invasive procedures each year, the number of patients at high risk of infective endocarditis is increasing in a non-linear manner. However, segmented linear regression models such as that used in this study assume that underlying time trends are linear.[2] Application of these models to curvilinear data might identify a spurious inflection point at the time of the prespecified intervention (an effect that increases with longer follow-up). Further supporting the argument that the linear model is inappropriate, the observed case fatality rate in the purported excess number of cases of infective endocarditis is substantially and inexplicably lower than historical values (4·2% vs 10–15%).

Alternative statistical approaches include indexing admissions to hospital with infective endocarditis to all-cause admissions (which, incidentally, showed an apparent upward inflection in April, 2008),[3] and investigation of regional differences in prescription practices and admissions to hospital with infective endocarditis. Adjustments that attenuate the magnitude or alter the timing of the reported association between publication of the NICE guidelines and subsequent increase in admissions to hospital with infective endocarditis would undermine the case for a causal association. As presented, this analysis is inadequate to alter the weight of evidence on which endocarditis prophylaxis guidelines are based.

AFB is an author of the American Heart Association (AHA) Guidelines on the Prevention of Endocarditis, and is chair of the AHA Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease. DSK declares no competing interests.

*Dhruv S Kazi, Ann F Bolger
kazi@ucsf.edu

Medicine (Cardiology) (DSK, AFB), Department of Epidemiology and Biostatistics (DSK), and Center for Healthcare Value (DSK), University of California San Francisco, CA, USA; and Division of Cardiology, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA, USA (DSK, AFB)

1 Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; **385**: 1219–28.
2 Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002; **27**: 299–309.
3 Health and Social Care Information Center. Hospital episode statistics. Admitted inpatient care: 2012–13. November, 2013. http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB12566/hosp-epis-stat-admi-summ-rep-2012-13-rep.pdf (accessed July 15, 2015).

Mark Dayer and colleagues[1] outline an increased incidence of infective endocarditis since cessation of antibiotic prophylaxis for dental procedures in the UK. However, as the authors clearly point out, they are unable to show a causal association. The increase might be ascribed to several factors, such as improved coding of infective endocarditis, which was incomplete before 2008. Since 2009, infective endocarditis has almost become a notifiable disease, with reporting of cases to the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR) by all UK congenital cardiac centres.

At our centre, 42 patients with congenital heart disease have had infective endocarditis since 2008. In 24 (57%) of the patients, the detected organism was an oral pathogen, a similar proportion to that reported in the literature previously.[2] Only two (8%) of these patients had a temporal, but not necessarily causal, relation to a dental procedure without antibiotic prophylaxis. Importantly, five (21%) of 24 patients had dental caries or abscesses needing remedial treatment at the time that infective endocarditis was diagnosed.

In trying to identify small numbers of patients who might benefit from dental prophylaxis we might be missing another issue—promotion of dental hygiene. Oral microorganisms are a major cause of infective endocarditis, and improvement of overall hygiene could potentially prevent more cases than would antibiotic prophylaxis.

We welcome the discussion that this Article has generated. A full assessment of the NICOR dataset might add clarity to this ongoing debate.

TW is a member of the steering committee for the UK National Congenital Heart Disease Audit. Data cited here are reported to this audit. JW and ER declare no competing interests.

James Wong, Thomas Witter, *Eric Rosenthal
eric.rosenthal@gstt.nhs.uk

Department of Paediatric Cardiology, Evelina London Children's Hospital, Guy's and St Thomas' National Health Service (NHS) Foundation Trust, London, UK (JW, TW, ER); and Department of Cardiovascular

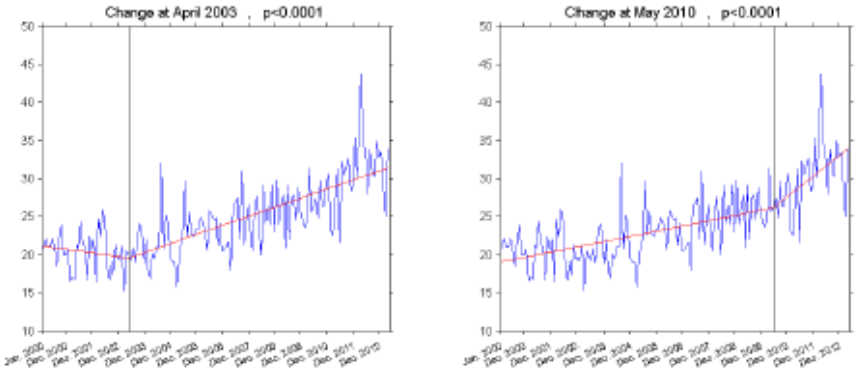


Figure: **Modelling of incidence of infective endocarditis using segmented regression analysis with hypothesis of slope change in April, 2003, and May, 2010**

L'endocardite infectieuse est une maladie dont la gravité et les évolutions épidémiologiques des dernières décennies nécessitent de mieux comprendre les phénomènes sous-tendant le développement de la maladie (bactériémies, gestes buccodentaires) dans le but d'instaurer le plus précocement possible un traitement adapté mais aussi d'améliorer la stratégie de prévention.

Les travaux menés dans le cadre de cette thèse ont donc porté à la fois sur l'évaluation du risque d'EI chez des patients présentant une bactériémie à *S. aureus* afin d'optimiser le diagnostic et donc la prise en charge mais aussi sur l'amélioration des connaissances justifiant la stratégie de prévention de l'EI pour en réduire l'incidence.

S. aureus est devenu à présent le premier microorganisme responsable d'endocardite infectieuse dans les pays industrialisés (Selton-Suty *et al*, 2012) et est par ailleurs associé à un pronostic péjoratif et un taux de mortalité élevé. Les causes et les mécanismes de la greffe sur l'endocarde en cas de bactériémie à *S. aureus* restent encore méconnus pour de nombreux patients. L'existence d'une cardiopathie à risque ou la présence de facteurs prédisposants (usage de drogues injectées par exemple) n'expliqueraient qu'une partie des EI à *S. aureus* (Hoen & Duval, 2013). En dehors de ces différents facteurs phénotypiques, se pose la question, dans la greffe sur l'endocarde, du rôle d'éventuels facteurs génétiques bactériens et/ou de facteurs génétiques de l'hôte. L'existence de facteurs génétiques bactériens qui conduiraient certaines souches à avoir préférentiellement un tropisme cardiaque est controversé dans la littérature (Nienaber *et al*, 2011; Tristan *et al*, 2012; Nethercott *et al*, 2013) et très peu de travaux ont porté sur les données de génétique de l'hôte.

Par ailleurs, jusqu'en 2012 aucune étude épidémiologique prospective de grande ampleur incluant des patients atteints de bactériémie à *S. aureus* n'avait été décrite dans la littérature. C'est donc dans ce contexte qu'a a été mise en place l'étude de cohorte prospective, multicentrique,

nationale VIRSTA (V. Le Moing ; Montpellier) dont les objectifs étaient de décrire et d'identifier les facteurs associés à l'existence d'une EI en cas de bactériémie à *S. aureus*.

L'étude VIRSTA étant une étude observationnelle, aucun acte spécifique à la recherche n'a été rendu obligatoire bien que la réalisation d'une échocardiographie (ETT et/ou ETO) ait été fortement encouragée. Le taux de recours à l'échocardiographie dans VIRSTA a été de 67,1%, taux supérieur au taux moyen décrit dans la littérature de 56.8% (Kaasch *et al*, 2014). Parmi les raisons qui pourraient expliquer le recours non systématique à une échocardiographie, figurent par exemple la non disponibilité en matière de ressources ou d'équipements de disposer à la demande d'un examen échocardiographique, la méconnaissance ou la difficulté d'interprétation et d'application des recommandations qui, par ailleurs, présentent des différences entre elles. En effet, les recommandations européennes (ESC) préconisaient en 2009 de réaliser une échocardiographie chez tous les patients présentant une bactériémie à *S. aureus* en raison du risque élevé d'EI associé. En 2015, ces mêmes recommandations indiquaient que chez ces patients, une ETT ou une ETO devait être réalisée en fonction des facteurs de risques individuels des patients et du mode d'acquisition de la bactériémie. Les recommandations américaines mentionnaient que des travaux étaient encore nécessaires pour définir les patients présentant une bactériémie à *S. aureus* à très faible risque d'EI pour lesquels une ETT seule, sans ETO complémentaire, suffirait à exclure une EI.

Dans notre démarche d'optimisation du diagnostic d'EI, nous avons développé et validé un score tenant compte des caractéristiques des patients et de la présentation de la bactériémie applicable simplement en pratique clinique et permettant d'estimer précocement, le risque d'EI chez des patients présentant une bactériémie à *S. aureus* communautaire ou associée aux soins. Ce travail a pu être réalisé grâce aux données cliniques, biologiques initiales et évolutives de qualité, recueillies de manière standardisée dans la cohorte VIRSTA. L'ensemble des évènements cliniques survenant au cours de l'hospitalisation et leur date de diagnostic ont été collectés ainsi que les dates et résultats des examens biologiques. L'identification du diagnostic de la bactériémie a été rendu possible par une veille en temps réel des hémocultures positives. Les souches de *S. aureus* ont été conservées

pour études génétiques ultérieures. Le diagnostic d'endocardite infectieuse a été établi, selon la classification de Durack modifié, par un comité d'adjudication tenant compte de l'ensemble des informations cliniques, biologiques, d'imageries disponibles lors de l'hospitalisation et des informations de suivi à 12 semaines des patients.

Le score VIRSTA proposé permet ainsi de quantifier la probabilité d'EI quel que soit le mode d'acquisition de la bactériémie. Il peut être utilisé par les cliniciens pour guider le recours précoce à une échocardiographie et adapter de fait l'antibiothérapie et/ou le recours à une chirurgie valvulaire urgente.

En 2014, au moment du développement de ce score, les articles publiés dans la littérature proposant des critères pour guider le recours à l'échographie cardiaque chez les patients présentant une bactériémie à *S.aureus* étaient ceux de Kaasch et al. (Kaasch *et al*, 2011) et Khatib et al. (Khatib & Sharma, 2013). L'étude de Kaasch et al. proposait des critères non pondérés s'appliquant uniquement chez les patients présentant des bactériémies à *S. aureus* nosocomiales et l'étude de Khatib et al. identifiait notamment comme variable « une rechute à 100 jours » ce qui limitait grandement l'utilisation de leurs critères dans la pratique clinique au chevet du patient.

Le score VIRSTA offre l'avantage d'être applicable dans les 48 premières heures suivant la prise en charge de tout patient présentant une bactériémie à *S. aureus*. Il présente néanmoins certaines limites qui méritent d'être discutées. Comme mentionné précédemment, certains patients n'ont pas eu d'échocardiographie lors de leur hospitalisation. D'un point de vue méthodologique, ceci aurait pu avoir pour conséquence de ne pas diagnostiquer une EI chez ces patients et de les considérer à tort dans notre analyse dans le groupe bactériémie sans EI. Il est néanmoins peu probable que cette situation ait pu se produire car les patients étaient suivis dans la cohorte VIRSTA jusqu'à 12 semaines avec un appel téléphonique et aucun patient traité pour une bactériémie non compliquée n'a rechuté après l'arrêt de l'antibiothérapie. Par ailleurs, l'une des analyses de sensibilité dans laquelle ont été exclus les patients sans échocardiographie, à l'exception de ceux

dont l'EI n'aurait pas pu être considérée comme certaine en présence d'une échocardiographie, a montré des résultats concordants.

Une seconde limite à l'extrapolation du score VIRSTA est sa non validation dans une population indépendante. Or une étape de validation externe serait nécessaire pour pouvoir l'utiliser en routine. Néanmoins, la méthode de validation interne choisie, le bootstrap .632 est une première étape intéressante dans la mesure où l'estimation des mesures de performances du modèle (calibration et discrimination) a été réalisée à partir des sujets non ré-échantillonnés ; cette étape s'effectue en parallèle de l'estimation des coefficients β de régression du modèle final, qui elle, est réalisée à partir des sujets ré-échantillonnés. Par ailleurs, le nombre élevé de centres participants répartis sur l'ensemble du territoire français, l'effectif important de patients inclus et les inclusions consécutives sur une période de près de 3 ans sont autant d'arguments en faveur de la validité externe de l'étude.

Une troisième limite à prendre en considération concerne le risque de tautologie inhérent à l'utilisation des critères de la définition de l'EI. En effet, certains facteurs prédictifs d'EI introduits dans le modèle sont par ailleurs eux-mêmes des critères diagnostics mineurs d'EI. C'est le cas notamment des variables « cardiopathie à risque », « usage de drogue par voie intraveineuse », « embole cérébrale ou périphérique » et « bactériémie prolongée » qui sont des critères mineurs ou majeurs pouvant contribuer à la définition d'une EI certaine. Ainsi, il apparait compréhensible que ces mêmes variables soient associées au risque de développer une EI à *S. aureus* et qu'ils contribuent à définir le score VIRSTA. Cependant, l'une des analyses de sensibilité réalisée a cherché à s'affranchir de cet écueil méthodologique en excluant de l'analyse les patients dont le diagnostic d'EI était seulement basé sur la présence d'au moins 1 critère mineur (sans les variables « tautologiques »). A ce jour, aucune autre étude ne l'avait proposée. Le modèle final obtenu étant quasiment identique, cette analyse a confirmé la robustesse du modèle obtenu dans l'analyse principale.

Le problème rencontré ici lié à la tautologie n'est pas propre au score VIRSTA et aux EI à *S. aureus* mais se retrouve dans les situations ou tout ou partie des variables explicatives entrent dans la définition de la variable d'intérêt à expliquer dans un modèle. Cette problématique est donc typique des situations où la définition de la pathologie repose sur une combinaison d'arguments clinico-biologiques évocateurs et où il n'existe pas un test gold-standard unique et fiable pour établir le diagnostic. C'est donc ainsi bien le cas dans le domaine de l'EI. Nous l'avions par ailleurs précédemment souligné dans une lettre en commentaire d'un article publié (Bouza *et al*, 2015; Tubiana *et al*, 2015) dont l'objectif était de proposer un score pour guider le recours à l'échocardiographie chez des patients présentant une bactériémie à entérocoque. Dans ce travail, l'ensemble des variables prédictives d'EI introduites dans le modèle étaient elles-mêmes des critères diagnostics mineurs et aucune analyse de sensibilité n'avait été effectuée pour tester la robustesse du modèle. Pour ces raisons, nous avons proposé aux auteurs, d'une part, de présenter la répartition des différents critères diagnostics majeurs et mineurs des cas d'EI certaines, et, d'autre part, d'effectuer si besoin une analyse de sensibilité.

Parce que ces microorganismes (*S. aureus*, Entérocoques) sont fréquemment rencontrés dans les bactériémies, qu'ils ont un tropisme cardiaque et qu'il existe un risque d'EI associé, parce qu'en pratique il ne semble pas réaliste de pratiquer une échocardiographie voire de la répéter devant toute bactériémie, les scores clinico-biologiques, en dépit des principales limites évoquées précédemment, présentent un intérêt certain dans la recherche d'optimisation du diagnostic d'EI. Ils contribuent à identifier, d'une part, les patients chez lesquels une EI doit être recherchée en priorité pour une prise en charge médico-chirurgicale précoce afin d'améliorer le pronostic de l'EI et, d'autre part, à identifier ceux chez qui une échocardiographie n'apparait pas indispensable et pourrait être évitée.

Parmi les perspectives associées au score VIRSTA, outre sa validation dans des cohortes internationales de même profil, l'intégration dans le score de caractéristiques de la bactérie serait intéressante ; c'est notamment le cas de marqueurs génétiques bactériens identifiés dans VIRSTA

semblant favoriser le tropisme cardiaque de certaines souches de *S. aureus* (Bouchiat *et al*, 2015) ou le cas du délai de positivité des hémocultures qui serait également un facteur indépendant prédictif d'EI dans les bactériémies à *S. aureus* (Siméon, 2017).

Ces travaux de recherche sont rendus possibles grâce à l'existence de grandes cohortes multicentriques avec un suivi longitudinal individuel des patients qui nécessitent un recueil prospectif et standardisé de données clinico-biologiques validées. L'ensemble des données cliniques, biologiques, les résultats d'examens biologiques et compte-rendu d'imagerie peuvent être collectées pour alimenter les cahiers d'observation et fournir des bases d'une grande richesse sur le plan de l'investigation clinique. Malheureusement, la constitution de ces cohortes se heurte à des difficultés d'ordre financières, organisationnelles et techniques. Les coûts de telles cohortes sont élevés et ces dernières sont souvent difficiles à financer avec les budgets qu'il est possible de demander aux organismes nationaux de financement de la recherche pour des études épidémiologiques. Une grande partie du coût des cohortes prospectives vient de la nécessité de suivre les individus et de recueillir pour chacun des données de santé longitudinales. Or, de ce point de vue, notre pays dispose d'un atout potentiel d'importance. En effet, il existe en France des bases de données médico-administratives constituées et gérées par des organismes publics de protection médico-sociale ou de gestion hospitalière dont peu de pays disposent à l'échelle nationale.

Le Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) a été créé en 1999 par la loi de financement de la Sécurité Sociale, dans un but économique, de gestion et d'amélioration de la qualité des soins. Constitué à partir de 2003, cet entrepôt de données pseudonymisées regroupe les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins du secteur libéral (Données de Consommation Inter-Régimes ou DCIR) et les informations sur les séjours hospitaliers recueillies par l'Agence technique de l'information hospitalière (ATIH) au sein du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information).

La base du DCIR contient des données démographiques (âge, sexe, département de résidence, système de couverture, affiliation à la CMU complémentaire, date de décès) et de remboursement de soins en secteur libéral, notamment les consultations, les actes (CCAM, biologie), les transports, et les produits de sante donnant lieu à remboursement (code CIP, code ATC, dosage et conditionnement, date de délivrance et date de remboursement). Il comprend également des informations sur les Affections Longue Durée (ALD), en particulier les dates de début et fin, et le code diagnostic (CIM-10), sur les accidents de travail et les maladies professionnelles, les actes médicaux (codes CCAM) ou de laboratoire donnant lieu à un remboursement, mais pas leur résultat (Moulis *et al*, 2015).

Le PMSI comprend les informations sur les séjours hospitaliers (secteurs MCO-SSR-HAD-PSY) de tous les établissements sanitaires, en particulier les dates de séjours, le diagnostic principal, et les diagnostics associes et reliés (codes en CIM-10), les médicaments onéreux dits « en-sus » du GHS, dont la liste est établie par décret (Arrêté du 4 avril 2005), les actes médicaux (codes CCAM), l'activité externe des hôpitaux (depuis 2009) ou si le séjour a donné lieu à un passage dans un service particulier (réanimation, soins intensifs, néonatologie, ou soins palliatifs).

Les données d'un patient sont chainées grâce à un identifiant unique, le numéro d'identification au répertoire (NIR), qui est ensuite rendu anonyme selon un algorithme à deux niveaux (fonction d'occultation des informations nominatives, FOIN). Les données du DCIR sont accessibles pendant 3 ans plus l'année en cours, celles du PMSI pendant 10 ans plus l'année en cours.

En raison d'une part de son taux de couverture de la population (98 %, assurés et ayants droits) et, d'autre part, de la possibilité qu'il offre de retracer finement la consommation de soins d'une personne en ville comme à l'hôpital, le SNIIRAM peut être considéré comme une base exceptionnelle tant par sa dimension que par sa richesse et sa qualité d'informations. Il peut constituer ainsi un outil puissant pour la recherche en épidémiologie et les études menées sur ces bases de données présentent potentiellement un certain nombre d'avantages, tels que des données déjà constituées et rapidement disponibles, une quasi-exhaustivité de la population (et par

conséquent absence de biais de sélection et effectifs immenses pour certaines analyses), une quasi-absence de perdus de vue pendant le suivi pour les études de cohorte, des données parfois plus fiables que celles obtenues par déclaration pour certaines informations (comme les consommations de soins, par exemple) et un historique à présent conséquent.

Il présente néanmoins certaines limites telles que le peu de données socio-économiques, l'absence de données cliniques (poids, pression artérielle…) et comportementales (tabagisme, sédentarité…), la posologie non disponible pour les traitements médicamenteux, l'absence de résultats biologiques ou radiologiques…(Goldberg, 2017). De plus, sa volumétrie, son architecture complexe et sa finalité économique peuvent rendre délicates son exploitation à des fins de recherche épidémiologiques. Ne contenant pas toutes les données médicales « validées » selon les critères épidémiologiques traditionnels, l'utilisation du SNIIRAM requiert donc au préalable un travail méthodologique d'élaboration d'algorithmes pouvant combiner des codes diagnostics, des actes techniques ou des médicaments qui permettent d'identifier les pathologies par exemple.

Pour élaborer le score d'aide à l'orientation du diagnostic d'EI en cas de bactériémie à *S. aureus*, la base médico-administratives du SNIIRAM n'aurait pas fourni les informations suffisantes du fait de l'absence, d'une part, des résultats d'examens biologiques et d'imagerie et, d'autre part de l'absence d'information quant aux évènements cliniques et de leur chronologie précise lors des séjours hospitaliers.

En revanche dans notre travail d'amélioration des connaissances justifiant la stratégie de prévention de l'EI évaluant la relation entre gestes buccodentaires invasifs et endocardites à streptocoques oraux, l'utilisation du SNIIRAM a été une grande opportunité. Nous avons évoqué en introduction la controverse quant au bien-fondé de la politique d'antibioprophylaxie. Celle-ci est liée au fait qu'aucune étude de «haut niveau de preuve» n'ait pu être réalisée. Les seules études comparatives publiées étaient des études observationnelles cas-témoins ou des études de type case-crossover dont les résultats étaient discordants. En raison de la rareté de l'évènement que

représente l'EI et des défis d'ordre financiers et organisationnels nécessaires à la réalisation d'études prospectives, aucun essai randomisé, ni aucune étude de cohorte n'ont pu être conduits.

Le SNIIRAM nous a donc offert la possibilité de constituer une importante cohorte de porteurs de prothèses valvulaires cardiaques et d'estimer le risque de survenue d'EI à streptocoques oraux dans les 3 mois suivant un geste buccodentaire. En raison des limites précédemment discutées concernant les données non disponibles dans les bases médico-administratives, nous avons réalisé en parallèle une étude case-crossover incluant 648 individus porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ayant présenté une EI à streptocoques oraux, série de cas la plus importante décrite à ce jour dans la littérature.

Les résultats ont montré que les gestes buccodentaires invasifs pouvaient contribuer au développement des EI à streptocoques oraux dans cette population de patients connus pour être les plus à risque, bien que la majorité des cas d'EI à streptocoques oraux ne soit pas secondaire à un geste buccodentaire.

Parmi les limites de cette étude, figurent celles liées au codage même des diagnostics médicaux. Dans la situation présente, le codage diagnostic de l'EI n'est pas « validé » selon les critères modifiés de Durack comme cela est généralement réalisé dans les études épidémiologiques. Par ailleurs, il n'existe aucun code CIM-10 dans le PMSI pour identifier un streptocoque oral. Une combinaison de codes CIM-10, décrite en annexe, a été utilisée comme proxy pour identifier une EI à streptocoques oraux. Celle-ci avait déjà été utilisée dans des articles précédemment publiés (Toyoda et al. 2017; Dayer et al. 2015). Devant la nécessité de valider ces données, nous avons sélectionné les dossiers médicaux de l'ensemble des 130 patients hospitalisés entre 2008 et 2014 dans un Centre Hospitalo-Universitaire ayant une hémoculture positive à un streptocoque oral. Nous avons recherché la présence ou l'absence d'EI à partir des comptes rendus d'hospitalisation et avons identifié les diagnostics principaux et associés issus de ces séjours codés dans le PMSI. La combinaison de codes CIM-10 retenue avait une spécificité de 100% (91/91), une sensibilité de 54% (20/37), une valeur prédictive positive de 100% (20/20) et une valeur prédictive négative de 84%

(91/108). Certains « vrais » cas d'EI à streptocoques oraux ont donc pu être oubliés par la combinaison du fait de sa faible sensibilité. Néanmoins, dans l'étude de cohorte, nous n'avons pas de raison de penser que cela ait pu induire un biais différentiel dans la relation entre gestes buccodentaires invasifs et EI à streptocoques oraux ; le codage des gestes buccodentaires en vue de leur remboursement dans le DCIR étant complètement indépendant du codage des diagnostics dans le PMSI. De plus, la valeur prédictive positive, définie comme le nombre de patients avec EI à streptocoques oraux et identifiés comme tels par la combinaison sur le nombre total de patients identifiés par la combinaison, était de 100%. Ce résultat est plutôt confortant quant à la validité de l'identification des 648 cas d'EI dans l'étude de type case-crossover.

Une autre limite inhérente à l'utilisation du SNIIRAM et plus généralement aux bases de médico-administratives est l'absence d'information quant à l'observance réelle des traitements, antibiotiques en particulier dans le cas de notre étude. Seule la dispensation des traitements donnant lieu à remboursement est disponible dans le DCIR. L'observance a été considérée comme effective à partir du moment où le traitement était dispensé et remboursé par l'assurance maladie. La situation idéale aurait été de récupérer cette information directement auprès du patient ou du chirurgien-dentiste au moment de la consultation mais ce mode de recueil revient à mener une étude prospective à large échelle qui semble peu réaliste au regard de la rareté de l'évènement et des contraintes associées.

Les études épidémiologiques comparatives de type cas-témoins présentées précédemment avaient essentiellement recueilli des données à partir des dossiers médicaux et directement auprès des patients. Ces études présentaient une faible puissance, étaient sujettes à des biais de mémorisation et étaient hétérogènes sur le plan des définitions. Par ailleurs, rares étaient celles qui avaient pris en compte l'hygiène buccodentaire comme facteur d'ajustement dans l'étude de la relation entre gestes buccodentaires et EI (Duval *et al*, 2017). Pour s'affranchir de ce biais de confusion potentiel, deux études ont proposé des méthodologies de type case-crossover. Néanmoins ces dernières étaient dotées d'une faible puissance, ne disposaient pas ou peu d'informations quant

au microorganisme responsable de l'EI et, la population était majoritairement non considérée comme étant à « haut risque d'EI».

En dehors de ces études comparatives analytiques, d'autres ont examiné l'effet des modifications des recommandations en matière d'antibioprophylaxie de l'EI sur l'évolution de l'incidence de la maladie (Pant *et al*, 2015; Keller *et al*, 2017) ; Dayer et al. 2015 ; (Duval *et al*, 2012; Bikdeli *et al*, 2013; DeSimone *et al*, 2015). Seule l'étude britannique a rapporté une augmentation significative de l'incidence de l'EI après 2008, date à laquelle la politique d'antibioprophylaxie de l'EI a été abandonnée (Dayer *et al*, 2015).

La méthodologie de cette étude n'était cependant pas adaptée pour porter des conclusions sur l'efficacité de la politique d'antibioprophylaxie en matière de prévention de l'EI. Les auteurs ont d'ailleurs bien souligné que la temporalité n'apportait pas la preuve d'une relation causale. Néanmoins, l'hypothèse faite selon laquelle l'année 2008 était le meilleur point d'inflexion de la courbe d'incidence de l'EI était discutable et a fait l'objet d'une lettre, présentée précédemment, en commentaire de l'article. Il semble, d'une part, peu réaliste que l'application des recommandations ait été immédiate et totale pour évaluer dès 2008 l'évolution de l'incidence. D'autre part, en reproduisant l'analyse de régression segmentée décrite dans l'article, nous avons mis en évidence l'existence d'autres points de rupture dans la courbe, en 2003 ou en 2010, par exemple.

Une récente revue systématique a conclu que des études observationnelles de meilleure qualité devaient être menées pour évaluer l'impact des gestes buccodentaires invasifs sur le risque d'EI, d'une part et évaluer, d'autre part, l'efficacité «en vie réelle» de l'antibioprophylaxie (Cahill *et al*, 2017). C'est ce à quoi notre second travail réalisé à partir du SNIIRAM a souhaité répondre s'appuyant à la fois sur une étude de cohorte, plan expérimental apportant le plus haut niveau de preuve dans le champ de l'épidémiologie analytique et, sur une étude case-crossover présentant l'intérêt majeur de s'affranchir des facteurs de confusion invariables dans le temps (état buccodentaire, hygiène orale…). Nos résultats suggèrent que les gestes buccodentaires invasifs peuvent être associés aux EI à streptocoques oraux mais avec une force d'association qui demeure

incertaine. En revanche, nous n'avons pas été en mesure de statuer quant à l'efficacité ou non de l'antibioprophylaxie, sans doute lié à un manque de puissance en dépit de l'utilisation d'une large base nationale de données médico-administratives.

Ceci souligne la nécessité de mettre en place de nouvelles études de ce type mais à plus large échelle nécessitant des collaborations internationales pour regrouper différentes bases médico-administratives et fournir une puissance statistique suffisante pour confirmer ces résultats et évaluer le rôle de l'antibioprophylaxie.

Une autre possibilité serait d'initier un essai clinique randomisé présentant le niveau de preuve scientifique maximal. Or, nous avons évoqué précédemment les arguments témoignant de la difficile faisabilité d'une telle étude. Cet essai pourrait néanmoins être réalisé à partir de bases médico-administratives. L'utilisation de bases médico-administratives pour la conduite d'essais cliniques a été récemment décrite (Kaczorowski *et al*, 2011; Choudhry, 2017; Rat *et al*, 2017) et présente l'intérêt majeur de rendre faisable la réalisation d'études dans des situations où ce type de plan expérimental n'était pas envisageable et trop coûteux. Les bases médico-administratives peuvent être utilisées pour identifier la population éligible de l'essai, ou pour l'étape de randomisation qu'elle soit individuelle ou en cluster, mais aussi pour mesurer l'évènement d'intérêt survenant à moyen ou long terme. Mener une telle étude permettrait sans doute de statuer quant au bien-fondé de la politique d'antibioprophylaxie de l'EI.

En conclusion, nos travaux ont ainsi contribué à mieux identifier les patients à risque d'endocardite infectieuse à *S. aureus* et de clarifier la contribution des gestes buccodentaires invasifs dans les endocardites infectieuses à streptocoques oraux. Ces travaux qui ont participé à l'amélioration des connaissances épidémiologiques dans le domaine de l'endocardite infectieuse ont tiré profit de la qualité des données de la cohorte clinique VIRSTA et de la puissance et de la représentativité du SNIIRAM. Ces sources de données présentent chacune des intérêts et des limites précédemment discutées mais sont complémentaires pour mener à bien des études épidémiologiques et de recherche. D'un point de vue méthodologique, le choix de la source de données dépend de la question posée, de l'objectif de la recherche et des données disponibles. La mise à disposition des données du SNIIRAM, base sans équivalent en Europe, améliorée par la loi du 26 janvier 2016 pour la modernisation de notre système de santé sur le Système national des données de santé (SNDS), ouvre des possibilités de recherche considérables.

A l'avenir, le SNIIRAM pourrait donc être d'avantage utilisé pour la surveillance épidémiologique de pathologies, pour constituer des cohortes et évaluer l'efficacité en « vie réelle » de traitements, pour réaliser des essais randomisés … Néanmoins, du fait de la non validation des données médicales, de la nécessité d'effectuer des d'hypothèses, d'élaborer des algorithmes pour pouvoir exploiter le SNIIRAM à des fins de recherche, les études de cohortes cliniques réalisées à partir de données médicales validées et standardisées demeurent incontournables et sont parfois, les seules à pouvoir répondre aux problématiques de recherche. La conception, la conduite, l'exploitation et l'interprétation des informations issues de ces différentes études requièrent des compétences multiples et une expertise pluridisciplinaire associant des épidémiologistes, des cliniciens spécialistes de la pathologie, des data-managers et statisticiens.

Des projets de recherche conjoints opérant un chaînage entre les données du SNIIRAM et des données médicales validées issues de cohortes constituent un outil particulièrement puissant pour la

recherche, permettant, par exemple, de valider des algorithmes dans le SNIIRAM, mais aussi de suivre passivement donc sans surcoûts pour la recherche, la consommation de soins en matière de traitements, de consultations et d'actes médicaux, d'individus inclus dans une cohorte.

Etant donnés les défis que représente la constitution de grandes cohortes cliniques, une autre possibilité serait d'exploiter d'avantage, les données issues de l'informatisation des systèmes d'information hospitaliers, ainsi que du dossier patient informatisé qui permettent la collection d'un grand nombre de données relatives aux soins. La réunion de ces données dans des systèmes informatiques de routine ou entrepôts de données de santé hospitaliers présente donc un grand intérêt pour la réutilisation de ces données pour la recherche. Le chaînage entre ces données et celles du SNIIRAM en reliant les individus via leur identifiant unique offrirait ici un cadre immense pour la recherche, non sans soulever néanmoins des questions juridiques, éthiques, techniques, de sécurité informatique et méthodologiques.

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association, Infectious Diseases Society of America (2005) 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* **111**: e394-434, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564.

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA, American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council (2015) Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* **132**: 1435–1486, doi:10.1161/CIR.0000000000000296.

Bai AD, Agarwal A, Steinberg M, Showler A, Burry L, Tomlinson GA, Bell CM, Morris AM (2017) Clinical predictors and clinical prediction rules to estimate initial patient risk for infective endocarditis in Staphylococcus aureus bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* doi:10.1016/j.cmi.2017.04.025.

Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia J-F, Selton-Suty C, Le Moing V, Tattevin P, Iung B, Delahaye F, Alla F, AEPEI Study Group (2011) 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* **32**: 2003–2015, doi:10.1093/eurheartj/ehp008.

Bikdeli B, Wang Y, Kim N, Desai MM, Quagliarello V, Krumholz HM (2013) Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* **62**: 2217–2226, doi:10.1016/j.jacc.2013.07.071.

Blyth CC, Darragh H, Whelan A, O'Shea JP, Beaman MH, McCarthy JS (2002) Evaluation of clinical guidelines for the management of Staphylococcus aureus bacteraemia. *Intern Med J* **32**: 224–232.

Bouchiat C, Moreau K, Devillard S, Rasigade J-P, Mosnier A, Geissmann T, Bes M, Tristan A, Lina G, Laurent F, Piroth L, Aissa N, Duval X, Le Moing V, Vandenesch F, French VIRSTA Study Group (2015) Staphylococcus aureus infective endocarditis versus bacteremia strains: Subtle genetic differences at stake. *Infect Genet Evol* **36**: 524–530, doi:10.1016/j.meegid.2015.08.029.

Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodríguez-Créixems M, Bermejo J, Fernández-Cruz A, Fernández-Avilés F, Muñoz P, Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis (2015) The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* **60**: 528–535, doi:10.1093/cid/ciu872.

Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Pappas P, Anstrom KJ, Stafford JA, Eykyn S, Habib G, Mestres CA, Wang A, International Collaboration on Endocarditis Merged Database (ICE-MD) Study Group Investigators (2005) Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J* **150**: 1092–1098, doi:10.1016/j.ahj.2005.03.057.

Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, Moore CM, Stryjewski ME, Corey GR, Fowler VG (2004) Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J* **147**: 582–586, doi:10.1016/j.ahj.2003.06.005.

Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, Lockhart P, Roberts N, Shanson D, Thornhill M, Heneghan CJ, Prendergast BD (2017) Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* **103**: 937–944, doi:10.1136/heartjnl-2015-309102.

Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, Franco M, Muñoz I, Concha M, Vallés F (2000) Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* **83**: 525–530.

Chang F-Y, MacDonald BB, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Yu VL (2003) A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* **82**: 322–332, doi:10.1097/01.md.0000091185.93122.40.

Chen P-C, Tung Y-C, Wu PW, Wu L-S, Lin Y-S, Chang C-J, Kung S, Chu P-H (2015) Dental Procedures and the Risk of Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore)* **94**: e1826, doi:10.1097/MD.0000000000001826.

Choudhry NK (2017) Randomized, Controlled Trials in Health Insurance Systems. *N Engl J Med* **377**: 957–964, doi:10.1056/NEJMra1510058.

Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A (2004) Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* **109**: 1745–1749, doi:10.1161/01.CIR.0000124719.61827.7F.

Cloitre A, Duval X, Hoen B, Alla F, Lesclous P (2017) A nationwide survey of French dentists' knowledge and implementation of current guidelines for antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in patients with predisposing cardiac conditions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* doi:10.1016/j.oooo.2017.10.002.

Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA (1998) Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* **49**: 96–101.

Crawford MH, Durack DT (2003) Clinical presentation of infective endocarditis. *Cardiol Clin* **21**: 159–166, v.

Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, D'Aiello I, Picchi A, De Sensi F, Habib G (2017) Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther* **7**: 27–35, doi:10.21037/cdt.2016.08.09.

Danchin N, Duval X, Leport C (2005) Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* **91**: 715–718, doi:10.1136/hrt.2003.033183.

Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR (1991) Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* **324**: 795–800, doi:10.1056/NEJM199103213241203.

Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH (2015) Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *The Lancet* **385**: 1219–1228, doi:10.1016/S0140-6736(14)62007-9.

Delahaye F, Ecochard R, de Gevigney G, Barjhoux C, Malquarti V, Saradarian W, Delaye J (1995) The long term prognosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* **16 Suppl B**: 48–53.

DeSimone DC, Wilson WR, Baddour LM (2015) Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011: The Devil Is in the Details. *Journal of the American College of Cardiology* **66**: 1201–1202, doi:10.1016/j.jacc.2015.05.079.

Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R (2001) Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* **37**: 1069–1076.

Durack DT (1995) Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* **332**: 38–44, doi:10.1056/NEJM199501053320107.

Durack DT, Lukes AS, Bright DK (1994) New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* **96**: 200–209.

Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Leport C, Briançon S (2006) Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* **42**: e102-107, doi:10.1086/504385.

Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Celard M, Poyart C, Strady C, Chirouze C, Bes M, Cambau E, Iung B, Selton-Suty C, Hoen B, AEPEI Study Group (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, doi:10.1016/j.jacc.2012.02.029.

Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissy J-P, Wolff M, Leport C, IMAGE (Resonance Magnetic Imaging at the Acute Phase of Endocarditis) Study Group (2010) Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* **152**: 497–504, W175, doi:10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00006.

Duval X, Leport C (2008) Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* **8**: 225–232, doi:10.1016/S1473-3099(08)70064-1.

Duval X, Millot S, Chirouze C, Selton-Suty C, Moby V, Tattevin P, Strady C, Euvrard E, Agrinier N, Thomas D, Hoen B, Alla F, EI-dents Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group (2017) Oral Streptococcal Endocarditis, Oral Hygiene Habits, and Recent Dental Procedures: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis* **64**: 1678–1685, doi:10.1093/cid/cix237.

El-Ahdab F, Benjamin DK, Wang A, Cabell CH, Chu VH, Stryjewski ME, Corey GR, Sexton DJ, Reller LB, Fowler VG (2005) Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and Staphylococcus aureus bacteremia. *Am J Med* **118**: 225–229, doi:10.1016/j.amjmed.2004.12.017.

Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, Bandera F, Tascini C, Menichetti F, Dierckx RAJO, Signore A, Mariani G (2012) Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in

the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* **53**: 1235–1243, doi:10.2967/jnumed.111.099424.

Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE (2016) The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994–2011. *European Journal of Internal Medicine* **35**: 95–99, doi:10.1016/j.ejim.2016.05.021.

Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, Sambola A, Igual A, Pahissa A (2011) 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* **17**: 769–775, doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03314.x.

Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H (2009) Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* **53**: 436–444, doi:10.1016/j.jacc.2008.01.077.

Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P (2006) Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* **33**: 401–407, doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x.

Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D (1996) Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* **100**: 629–633.

Fowler VG, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, Kong LK, Gottlieb G, Donovan CL, Sexton DJ, Ryan T (1997) Role of echocardiography in evaluation of patients with Staphylococcus aureus bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* **30**: 1072–1078.

Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, Cheng AC, Dudley T, Oddone EZ (2003) Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia. *Arch Intern Med* **163**: 2066–2072, doi:10.1001/archinte.163.17.2066.

Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH (1993) Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* **87**: I121-126.

Glauser MP, Fluckiger U, Francioli P (1992) Bases expérimentales de la prophylaxie des endocardites: Etude du mode et des conditions de succès. *Médecine et Maladies Infectieuses* 1061–1069.

Glenny A-M, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV (2013) Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* CD003813, doi:10.1002/14651858.CD003813.pub4.

Goldberg M (2017) [Promoting the use of the French national health database (SNIIRAM)]. *Rev Epidemiol Sante Publique* **65 Suppl 4**: S141–S143, doi:10.1016/j.respe.2017.01.118.

Gutierrez-Martin MA, Galvez-Aceval J, Araji OA (2010) Indications for surgery and operative techniques in infective endocarditis in the present day. *Infect Disord Drug Targets* **10**: 32–46.

Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL, ESC Committee for Practice Guidelines (2009) 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* **30**: 2369–2413, doi:10.1093/eurheartj/ehp285.

Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL, Document Reviewers, Erol Ç, Nihoyannopoulos P, Aboyans V, Agewall S, Athanassopoulos G, Aytekin S, Benzer W, Bueno H, Broekhuizen L, Carerj S, Cosyns B, De Backer J, De Bonis M, Dimopoulos K, Donal E, Drexel H, Flachskampf FA, Hall R, Halvorsen S, Hoen B, Kirchhof P, Lainscak M, Leite-Moreira AF, Lip GYH, Mestres CA, Piepoli MF, Punjabi PP, Rapezzi C,

Rosenhek R, Siebens K, Tamargo J, Walker DM (2015) 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* **36**: 3075–3128, doi:10.1093/eurheartj/ehv319.

Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi J-P, Nadji G, Casalta J-P, Coviaux F, Avierinos J-F, Lescure X, Riberi A, Weiller P-J, Metras D, Raoult D (2005) Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* **91**: 954–959, doi:10.1136/hrt.2004.046177.

Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ (2003) Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* **289**: 1933–1940, doi:10.1001/jama.289.15.1933.

Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, Chou TM, Foster E, Schiller NB, Owens DK (1999) Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* **107**: 198–208.

Heriot G, Yeoh J, Street A, Ratnam I (2015) Echocardiography has minimal yield and may not be warranted in Staphylococcus aureus bacteremia without clinical risk factors for endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **34**: 1231–1236, doi:10.1007/s10096-015-2352-7.

Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J, Herijgers P, Claus P, Herregods M-C, Peetermans WE (2007) Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with Staphylococcus aureus bacteremia. *Mayo Clin Proc* **82**: 1165–1169, doi:10.4065/82.10.1165.

Hoen B, Duval X (2013) Infective endocarditis. *N Engl J Med* **369**: 785, doi:10.1056/NEJMc1307282.

Holland TL, Arnold C, Fowler VG (2014) Clinical management of Staphylococcus aureus bacteremia: a review. *JAMA* **312**: 1330–1341, doi:10.1001/jama.2014.9743.

Hyafil F, Rouzet F, Lepage L, Benali K, Raffoul R, Duval X, Hvass U, Iung B, Nataf P, Lebtahi R, Vahanian A, Le Guludec D (2013) Role of radiolabelled leucocyte scintigraphy in patients with a suspicion of prosthetic valve endocarditis and inconclusive echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **14**: 586–594, doi:10.1093/ehjci/jet029.

Imperiale TF, Horwitz RI (1990) Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. *Am J Med* **88**: 131–136.

Joseph JP, Meddows TR, Webster DP, Newton JD, Myerson SG, Prendergast B, Scarborough M, Herring N (2013) Prioritizing echocardiography in Staphylococcus aureus bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* **68**: 444–449, doi:10.1093/jac/dks408.

Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Hellmich M, Hopkins S, Kern WV, Llewelyn MJ, Rieg S, Rodriguez-Baño J, Scarborough M, Seifert H, Soriano A, Tilley R, Tőrők ME, Weiß V, Wilson APR, Thwaites GE, ISAC, INSTINCT, SABG, UKCIRG, and Colleagues (2014) Staphylococcus aureus bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect* **68**: 242–251, doi:10.1016/j.jinf.2013.10.015.

Kaasch AJ, Fowler VG, Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, Birkholz H, Hellmich M, Kern WV, Seifert H (2011) Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* **53**: 1–9, doi:10.1093/cid/cir320.

Kaczorowski J, Chambers LW, Dolovich L, Paterson JM, Karwalajtys T, Gierman T, Farrell B, McDonough B, Thabane L, Tu K, Zagorski B, Goeree R, Levitt CA, Hogg W, Laryea S, Carter MA, Cross D, Sabaldt RJ (2011) Improving cardiovascular health at population level: 39 community cluster randomised trial of Cardiovascular Health Awareness Program (CHAP). *The BMJ* **342**: doi:10.1136/bmj.d442.

Kanafani ZA, Kanj SS, Cabell CH, Cecchi E, de Oliveira Ramos A, Lejko-Zupanc T, Pappas PA, Giamerellou H, Gordon D, Michelet C, Muñoz P, Pachirat O, Peterson G, Tan R-S, Tattevin P, Thomas V, Wang A, Wiesbauer F, Sexton DJ (2010) Revisiting the effect of referral bias on the clinical spectrum of infective endocarditis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **29**: 1203–1210, doi:10.1007/s10096-010-0983-2.

Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S, Lankeit M (2017) Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *The American Journal of Cardiology* **119**: 317–322, doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.035.

Khatib R, Sharma M (2013) Echocardiography is dispensable in uncomplicated Staphylococcus aureus bacteremia. *Medicine (Baltimore)* **92**: 182–188, doi:10.1097/MD.0b013e318294a710.

Lacassin F, Hoen B, Leport C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briançon S (1995) Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* **16**: 1968–1974.

Lamas CC, Eykyn SJ (1997) Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* **25**: 713–719.

Laupland KB (2013) Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect* **19**: 492–500, doi:10.1111/1469-0691.12144.

Laupland KB, Church DL (2014) Population-Based Epidemiology and Microbiology of Community-Onset Bloodstream Infections. *Clinical Microbiology Reviews* **27**: 647, doi:10.1128/CMR.00002-14.

Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, Tattevin P, Lavigne J-P, Erpelding M-L, Hoen B, Vandenesch F, Duval X, VIRSTA study group (2015) Staphylococcus aureus Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* **10**: e0127385, doi:10.1371/journal.pone.0127385.

Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, Bashore T, Corey GR (2000) Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* **30**: 633–638, doi:10.1086/313753.

Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, Sasser HC (2009) Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* **140**: 1238–1244.

Maclure M (1991) The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* **133**: 144–153.

Mansur AJ, Dal Bó CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM (2001) Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* **141**: 78–86, doi:10.1067/mhj.2001.111952.

McCarthy JT, Steckelberg JM (2000) Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* **75**: 1008–1014, doi:10.4065/75.10.1008.

Michel PL, Acar J (1992) Cardiopathies natives à risque d'endocardite infectieuse. *Médecine et Maladies Infectieuses* **22**: 993–1001, doi:10.1016/S0399-077X(05)80526-8.

Millaire A, Leroy O, Gaday V, de Groote P, Beuscart C, Goullard L, Beaucaire G, Ducloux G (1997) Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *Eur Heart J* **18**: 677–684.

Moreillon P, Que Y-A (2004) Infective endocarditis. *Lancet* **363**: 139–149, doi:10.1016/S0140-6736(03)15266-X.

Morris CD, Reller MD, Menashe VD (1998) Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* **279**: 599–603.

Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L (2015) French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne* **36**: 411–417, doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009.

Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH, International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators (2009) Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* **169**: 463–473, doi:10.1001/archinternmed.2008.603.

Mylonakis E, Calderwood SB (2001) Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* **345**: 1318–1330, doi:10.1056/NEJMra010082.

Nadji G, Rémadi JP, Coviaux F, Mirode AA, Brahim A, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C (2005) Comparison of clinical and morphological characteristics of Staphylococcus aureus endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart* **91**: 932–937, doi:10.1136/hrt.2004.042648.

Nethercott C, Mabbett AN, Totsika M, Peters P, Ortiz JC, Nimmo GR, Coombs GW, Walker MJ, Schembri MA (2013) Molecular characterization of endocarditis-associated Staphylococcus aureus. *J Clin Microbiol* **51**: 2131–2138, doi:10.1128/JCM.00651-13.

Netzer ROM, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C (2002) Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* **88**: 61–66.

N'Guyen Y, Duval X, Revest M, Saada M, Erpelding M-L, Selton-Suty C, Bouchiat C, Delahaye F, Chirouze C, Alla F, Strady C, Hoen B, AEPEI study group (2017) Time interval between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infective endocarditis characteristics, microorganisms and prognosis. *Ann Med* **49**: 117–125, doi:10.1080/07853890.2016.1235282.

Nienaber JJC, Sharma Kuinkel BK, Clarke-Pearson M, Lamlertthon S, Park L, Rude TH, Barriere S, Woods CW, Chu VH, Marín M, Bukovski S, Garcia P, Corey GR, Korman T, Doco-Lecompte T, Murdoch DR, Reller LB, Fowler VG, International Collaboration on Endocarditis-Microbiology Investigators (2011) Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. *J Infect Dis* **204**: 704–713, doi:10.1093/infdis/jir389.

Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, Steckelberg JM, Wilson WR, Lahr BD, Sohail MR (2015) Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Infect Dis* **61**: 18–28, doi:10.1093/cid/civ235.

Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, Hirsch GA, Mehta JL (2015) Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. *Journal of the American College of Cardiology* **65**: 2070–2076, doi:10.1016/j.jacc.2015.03.518.

Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, Gavaldà J, Pahissa A (2003) Management of catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **22**: 713–719, doi:10.1007/s10096-003-1041-0.

Porat Ben-Amy D, Littner M, Siegman-Igra Y (2009) Are dental procedures an important risk factor for infective endocarditis? A case-crossover study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **28**: 269–273, doi:10.1007/s10096-008-0622-3.

Rat C, Pogu C, Le Donné D, Latour C, Bianco G, Nanin F, Cowppli-Bony A, Gaultier A, Nguyen J-M (2017) Effect of Physician Notification Regarding Nonadherence to Colorectal Cancer Screening on Patient Participation in Fecal Immunochemical Test Cancer Screening: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **318**: 816–824, doi:10.1001/jama.2017.11387.

Richet H, Casalta J-P, Thuny F, Mérrien J, Harlé J-R, Weiller P-J, Habib G, Raoult D (2008) Development and assessment of a new early scoring system using non-specific clinical signs and biological

results to identify children and adult patients with a high probability of infective endocarditis on admission. *J Antimicrob Chemother* **62**: 1434–1440, doi:10.1093/jac/dkn423.

Richey R, Wray D, Stokes T (2008) Guidelines: Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ : British Medical Journal* **336**: 770, doi:10.1136/bmj.39510.423148.AD.

del Rio A, Cervera C, Moreno A, Moreillon P, Miró JM (2009) Patients at risk of complications of Staphylococcus aureus bloodstream infection. *Clin Infect Dis* **48 Suppl 4**: S246-253, doi:10.1086/598187.

Roberts GJ (1999) Dentists are innocent! 'Everyday' bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* **20**: 317–325, doi:10.1007/s002469900477.

Romano G, Carozza A, Della Corte A, De Santo LS, Amarelli C, Torella M, De Feo M, Cerasuolo F, Cotrufo M (2004) Native versus primary prosthetic valve endocarditis: comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. *J Heart Valve Dis* **13**: 200-208-209.

Roudaut R, Barbeau P, Lehérissier A, Durandet P, Gosse P, Dallocchio M (1993) [Diagnostic contribution of transesophageal echocardiography in infectious endocarditis. Apropos of 101 cases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* **86**: 49–55.

Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, Casalta J-P, Gouriet F, Riberi A, Avierinos J-F, Collart F, Mundler O, Raoult D, Thuny F (2013) 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* **61**: 2374–2382, doi:10.1016/j.jacc.2013.01.092.

Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG (2002) Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* **16**: 319–337, ix.

Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, Strady C, Revest M, Vandenesch F, Bouvet A, Delahaye F, Alla F, Duval X, Hoen B, AEPEI Study Group (2012) Preeminence of

Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* **54**: 1230–1239, doi:10.1093/cid/cis199.

Showler A, Burry L, Bai AD, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, Chiu A, Raybardhan S, Science M, Fernando E, Bell CM, Morris AM (2015) Use of Transthoracic Echocardiography in the Management of Low-Risk Staphylococcus aureus Bacteremia: Results From a Retrospective Multicenter Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging* **8**: 924–931, doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.027.

Siméon S (2017) Délai de positivité des hémocultures : un facteur prédictif indépendent d'endocardite infectieuse et de mortalité dans les bactériémies à Staphylococcus aureus. (Journées Nationales d'Infectiologie, Saint Malo), p.

Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, Figueredo VM (2013) Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS ONE* **8**: e82665, doi:10.1371/journal.pone.0082665.

Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, Bezante GP, Bruzzi P (1999) Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* **99**: 2132–2137.

Steckelberg JM, Melton LJ, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR (1990) Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med* **88**: 582–588.

Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD (2001) Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* **54**: 774–781.

Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D (1998) Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* **129**: 761–769.

Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, McGurk M, Shanson D, Prendergast B, Chambers JB (2016) A change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis. *Br Dent J* **221**: 112–114, doi:10.1038/sj.bdj.2016.554.

Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta J-P, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G (2007) Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* **28**: 1155–1161, doi:10.1093/eurheartj/ehm005.

Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, Rosenberg V, Casalta J-P, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabró R, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle J-R, Weiller P-J, Cohen A, Habib G (2005) Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* **112**: 69–75, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155.

Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM (2007) A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* **132**: 1025–1035, doi:10.1378/chest.06-2048.

Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HMK, Mirzoyev Z, Moustafa SE, Hoskin TL, Mandrekar JN, Wilson WR, Baddour LM (2005) Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* **293**: 3022–3028, doi:10.1001/jama.293.24.3022.

Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-Soler J (1992) Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* **117**: 567–572.

Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN (2017) Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA* **317**: 1652–1660, doi:10.1001/jama.2017.4287.

Tristan A, Rasigade J-P, Ruizendaal E, Laurent F, Bes M, Meugnier H, Lina G, Etienne J, Celard M, Tattevin P, Monecke S, Le Moing V, Vandenesch F, French AEPEI study Group on Infective Endocarditis (2012) Rise of CC398 lineage of Staphylococcus aureus among Infective endocarditis isolates revealed by two consecutive population-based studies in France. *PLoS ONE* **7**: e51172, doi:10.1371/journal.pone.0051172.

Tubiana S, Blotière P-O, Hoen B, Lesclous P, Millot S, Rudant J, Weill A, Coste J, Alla F, Duval X (2017) Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ* **358**: j3776.

Tubiana S, Duval X, Alla F, Selton-Suty C, Tattevin P, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, Lavigne J-P, Erpelding M-L, Hoen B, Vandenesch F, Iung B, Le Moing V, VIRSTA/AEPEI Study Group (2016) The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with Staphylococcus aureus bacteremia. *J Infect* **72**: 544–553, doi:10.1016/j.jinf.2016.02.003.

Tubiana S, Le Moing V, Duval X (2015) Echocardiography in Patients With Enterococcal Bacteremia. *Clin Infect Dis* **61**: 132, doi:10.1093/cid/civ244.

Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, Cockerill FR, St Sauver JL, Wilson WR, Baddour LM (2007) Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med* **167**: 834–839, doi:10.1001/archinte.167.8.834.

Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF (1992) Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* **339**: 135–139.

Van Hal SJ, Mathur G, Kelly J, Aronis C, Cranney GB, Jones PD (2005) The role of transthoracic echocardiography in excluding left sided infective endocarditis in Staphylococcus aureus bacteraemia. *J Infect* **51**: 218–221, doi:10.1016/j.jinf.2005.01.011.

Veloso TR, Amiguet M, Rousson V, Giddey M, Vouillamoz J, Moreillon P, Entenza JM (2011) Induction of experimental endocarditis by continuous low-grade bacteremia mimicking spontaneous bacteremia in humans. *Infect Immun* **79**: 2006–2011, doi:10.1128/IAI.01208-10.

Verhagen DWM, Hermanides J, Korevaar JC, Bossuyt PMM, van den Brink RBA, Speelman P, van der Meer JTM (2009) Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of left-sided native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* **48**: 1559–1565, doi:10.1086/598930.

Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ (2003) Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* **290**: 3207–3214, doi:10.1001/jama.290.24.3207.

Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS (1981) Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* **94**: 505–518.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT, Addition TC on SA of the ADA has approved the guideline as it relates to dentistry I, Pediatrics this guideline has been endorsed by the AA of, America IDS of, Cancer the IS of C for I and, Society and the PID (2007) Prevention of Infective Endocarditis. *Circulation* **116**: 1736–1754, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095.

Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB (1995) Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* **75**: 1028–1032.

Matériel supplémentaire article "The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with Staphylococcus aureus bacteremia"

Methods

Data acquisition and definitions

Nosocomial SAB was defined as infection developing in a patient hospitalized for more than 48 hours prior to the onset of signs/symptoms consistent with bloodstream infection. Non-nosocomial healthcare-associated infection was defined as SAB diagnosed within 48 hours of admission in an outpatient with extensive healthcare contact as reflected by any of the following criteria: (1) received intravenous therapy, wound care, or specialized nursing care at home within the 30 days prior to the onset of SAB; (2) attended a hospital or hemodialysis clinic within the 30 days before the onset of SAB; (3) was hospitalized in an acute care hospital for 2 or more days in the 90 days before the onset of SAB; or (4) resided in a nursing home or long-term care facility. Community-acquired SAB was defined as SAB diagnosed within 48 hours of admission in a patient who did not fit the criteria for healthcare associated infection.

Table S1. Final predictive models of sensitivity analyses VIRSTA Study (Stepwise backward approach)

	echo sensitivity analysis* (N=1,728)			Duke modified criteria sensitivity analysis † (N=1,950)		
	Odds Ratio	(95% CI)	p-value	Odds Ratio	(95% CI)	p-value
Cerebral or peripheral emboli	10.3	(5.8 ; 18.2)	<0.0001	9.2	(5.0 ; 17.1)	<0.0001
Meningitis	12.5	(3.5 ; 45.0)	<0.0001	11.9	(3.8; 37.4)	<0.0001
Permanent intracardiac device or previous IE	7.2	(4.8 ; 10.8)		7.8	(5.1 ; 12.1)	<0.0001
Native valve disease	3.6	(2.3 ; 5.8)	<0.0001	3.2	(1.9 ; 5.4)	<0.0001
Intravenous drug use	5.8	(2.8 ; 12.1)	<0.0001	3.5	(1.4 ; 8.3)	0.0050
Persistent bacteremia	3.8	(2.7 ; 5.5)	<0.0001	4.1	(2.7 ; 6.1)	<0.0001
Vertebral osteomyelitis	2.9	(1.0 ; 7.9)	0.040	--	--	NA‡
Community or Non nosocomial HCA acquisition	2.3	(1.6; 3.3)	<0.0001	2.5	(1.7 ; 3.6)	<0.0001
Unknown setting of acquisition	0.4	(0.1; 1.6)		0.4	(0.1 ; 2.0)	
CRP > 190 mg/L	2.0	(1.4 ; 2.9)	0.0005	1.6	(1.1 ; 2.4)	0.023
Severe sepsis or shock	2.0	(1.4 ; 2.9)	0.0001	2.2	(1.5 ; 3.2)	0.0001

*echo sensitivity analysis performed in the 1,728 patients who underwent echocardiography or in those for whom the addition of a putative echocardiographic major criterion would not upgrade the Duke classification to definite IE case

†Duke modified criteria sensitivity analysis performed in the 1,950 without IE or those in whom IE was surgically based or defined by 2 major criteria

‡ NA: No patient with IE had vertebral osteomyelitis

CRP,C-reactive protein; HCA, Health Care Associated; IE, Infective Endocarditis; NA, Not Available

Table S2. Studies proposing criteria to guide the use the of echocardiography in patients with staphylococcus aureus bacteremia

Study	Study design	Study population	No. of SAB patients	Echo rate (%)	Systematic 12-week follow-up	Clinical Prediction score for endocarditis	Score validation	Study findings/Prediction criterion
Kaasch et al. [18]	Post hoc analysis of 2 prospective SAB cohorts (INSTINCT and SABG)	Nosocomial SAB	304+432	TTE/TEE within 14 days : - 39.8% (INSTINCT) - 57.4% (SABG)	None of the 2 cohorts designed to measure rate of IE at 3 months after onset of SAB	No multivariate scoring system (2-sided Fisher exact test)	Predictors identified in 2 cohorts	Bacteremia > 4 days Permanent intracardiac device Hemodialysis Spinal infection/non vertebral osteomyelitis
Khatib et al. [19]	Patients included from 3 previous prospective observational studies	All SAB patients	805	36.6% TTE within 28 days	No. Follow-up for 100 days attempted by reviewing subsequent medical	No multivariate scoring system	No validation	Authors concluded that TEE is dispensable in patients with uncomplicated SAB
Showler et al. [25]	Retrospective cohort study	All SAB patients	833	53.9% TTE *Statistical analysis only performed in this subpopulation*	No	Predictors identified in the final multivariable regression model	Internal validation Split sample method : diagnostic properties determined in the Validation cohort	Indeterminate or positive TTE Intravenous drug use High-risk cardiac condition Community-acquired
Palraj et al. [26]	Retrospective cohort study	All SAB patients	678	68% TEE within 14 days	No. Electronic medical records reviewed to collect follow-up data	Predictors identified in the 2 final models	Bootstrap sample method to internally validated the fit and performance of both final models	Community-acquired presence of cardiac device prolonged bacteremia ≥ 72 h

Our study	Prospective multicenter cohort study	All SAB patients	2 008	67% TTE/TEE	12-weeks phone contact	Predictors identified in the final multivariable regression model	.632 Bootstrap sample method to internally validated the fit and performance of the model	Early extra-cardiac events (emboli, meningitis, vertebral osteomyelitis, severe sepsis) Persistent bacteremia ≥48 hours Presence of cardiac device/native valve disease IVDU CRP≥190 mg/L Community acquired or non-nosocomial health care associated acquisition

The VIRSTA Study Group:

Clinical centres: Besançon: Catherine Chirouze, Elodie Curlier, Cécile Descottes-Genon, Bruno Hoen, Isabelle Patry, Lucie Vettoretti. Dijon: Pascal Chavanet, Jean-Christophe Eicher, Sandrine Gohier-Treuvelot, Marie-Christine Greusard, Catherine Neuwirth, André Péchinot, Lionel Piroth. Lyon: Marie Célard, Catherine Cornu, François Delahaye, Malika Hadid, Pascale Rausch. Montpellier: Audrey Coma, Florence Galtier, Philippe Géraud, Hélène Jean-Pierre, Vincent Le Moing, Catherine Sportouch, Jacques Reynes. Nancy: Nejla Aissa, Thanh Doco-Lecompte, François Goehringer, Nathalie Keil, Lorraine Letranchant, Hepher Malela, Thierry May, Christine Selton-Suty. Nîmes: Nathalie Bedos, Jean-Philippe Lavigne, Catherine Lechiche, Albert Sotto. Paris: Xavier Duval, Emila Ilic Habensus, Bernard Iung, Catherine Leport, Pascale Longuet, Raymond Ruimy. Rennes: Eric Bellissant, Pierre-Yves Donnio, Fabienne Le Gac, Christian Michelet, Matthieu Revest, Pierre Tattevin, Elise Thebault.

Coordination and statistical analyses: François Alla, Pierre Braquet, Marie-Line Erpelding, Laetitia Minary, Sarah Tubiana.

Centre National de Référence des staphylocoques: Michèle Bès, Jérôme Etienne, Anne Tristan, François Vandenesch.

Erasmus University Rotterdam: Alex Van Belkum, Fernando Rivadeneira, Willem Vanwamel.

Sponsor CHU de Montpellier: Sandrine Barbas, Christine Delonca, Virginie Sussmuth, Anne Verchère

Matériel supplémentaire article "Dental procedures, antibiotic prophylaxis and endocarditis among individuals with prosthetic heart valves: A nationwide population-based cohort and a case-crossover study"

Supplementary material - METHODS

Identification of individuals with prosthetic heart valves and constitution of the study-population

Specific medical procedure codes for prosthetic valve positioning or replacement

DBKA004	Replacement of right atrioventricular valve by a stented bioprosthesis or a mechanical prosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA008	Replacement of right atrioventricular valve by a homograft, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA007	Replacement of pulmonary valve by a stented bioprosthesis or a mechanical prosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA012	Replacement of pulmonary valve by a homograft or a bioprosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA010	Replacement of left atrioventricular valve by a stented bioprosthesis or a mechanical prosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA005	Replacement of left atrioventricular valve by a homograft, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA002	Replacement of left atrioventricular valve by a prosthesis inserted in non-anatomical position, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA006	Replacement of aortic valve by a stented bioprosthesis or a mechanical prosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA003	Replacement of aortic valve by a stentless bioprosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA001	Replacement of aortic valve by a homograft, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA011	Replacement of aortic valve by a prosthesis inserted in non-anatomical position, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBKA009	Replacement of aortic and left atrioventricular valve by a stented bioprosthesis or a

	mechanical prosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBMA013	Left atriventricular annular reconstruction with valve replacement by a stented bioprosthesis or a mechanical prosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBMA005	Left atriventricular annular reconstruction with valve replacement by a homograft,by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBMA009	Aortic annular reconstruction with valve replacement by a stented bioprosthesis or a mechanical prosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBMA010	Aortic annular reconstruction with valve replacement by a homograft, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBMA006	Aortic annular reconstruction and valve replacement by a stentless bioprosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBMA001	Reconstruction of left ventricular outflow tract with right anterior enlargement of aortic annulus and valve replacement, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBMA015	Reconstruction of left ventricular outflow tract with left anterior enlargement of aortic annulus and opening of pulmonary outflow tract, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBMA004	Reconstruction of left ventricular outflow tract with transfer of pulmonary valve in aortic position and reconstruction of pulmonary outflow tract, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DBLF009	Transcatheter implantation of a pulmonary bioprosthesis in a prosthetic conduit
DBLF001	Transcatheter trans arterial implantation of an aortic bioprosthesis
DBLA004	Transcatheter transapical implantation of an aortic bioprosthesis without cardiopulmonary bypass
DBSF001	Transcatheter closure of a paraprosthesis dehiscence
DBEA001	Reinsertion of a valve prosthesis, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DGKA011	Replacement of ascending aorta with replacement of aortic valve without coronary artery reimplantation, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DGKA015	Replacement of ascending aorta with replacement of aortic valve with coronary artery reimplantation, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass

DGKA018	Replacement of ascending and horizontal aorta without replacement of aortic valve without coronary artery reimplantation, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass
DGKA014	Replacement of ascending and horizontal aorta with replacement of aortic valve without coronary artery reimplantation, by thoracotomy under cardiopulmonary bypass

Definition of exposure

Identification of invasive dental procedures

Scaling and root planning: HBJD001

Teeth extraction: HBGD035, HBGD037, HBGD309, HBGD284, HBGD065, HBGD462, HBGD464, HBGD263, HBGD280, HBGD093, HBGD362, HBGD054, HBGD111, HBGD174, HBGD057, HBGD133, HBGD123, HBGD468, HBGD282, HBGD201, HBGD042, HBGD026, HBGD036, HBGD043, HBGD319, HBGD489, HBGD497, HBGD106, HBGD076, HBGD422, HBGD420, HBGD064, HBGD356, HBGD146, HBGD382, HBGD247, HBGD197, HBGD333, HBGD261, HBGD499, HBGD461, HBGD278, HBGD258, HBGD311, HBGD235, HBGD374, HBGD475, HBGD285, HBGD338, HBGD193, HBGD345, HBGD414, HBGD245, HBGD283, HBGD022, HBGD034, HBGD287, HBGD031, HBGD032, HBGD039, HBGD002, HBGD028, HBGD014, HBGD015, HBGD459, HBGD386, HBGD047, HBGD018, HBGD004, HBGD025, HBGD021, HBGD038, HBGD044, HBGD003, HBGD016, HBGD017, HBFD014, HBGD040

Excision of a cervicofacial cellulitis /periodontal abscess: LCJA004, LCJA002, LCJA003, HAJA002, HAJD004, HBJB001

Treatment of teeth with vital pulp: HBFD017, HBFD033, HBFD021, HBFD035, HBFD019, HBFD008, HBFD006, HBFD032

Treatment of teeth with necrotic pulp: HBFD015, HBFD458, HBFD001, HBFD395, HBFD326, HBFD297, HBFD003, HBFD474, HBFD150, HBFD024

Inlay-core: HBLD007, HBLD261

Dental splint: HBLD052**,** HBLD050**,** HBLD053**,** HBLD051

Peridontal surgery: HBFA005, HBFA004, HBFA003, HBMA001, HBFA006, HBFA007, HBFA008

Antibiotic prophylaxis

ATC codes for effective antibiotic treatment J01CA04, J01CR02, J01CA01, J01CR01, J01CE30, J01FA10, J01DF01, J01CA06, J01CE08, J01CE01, J01DC04, J01DB05, J01DB01, J01DB08, J01DB07, J01DB04, J01DE01, J01DD08, J01DC07, J01DD13, J01DB09, J01DD02, J01DD04, J01DC02, J01FA09, J01FF01, J01XX03, J01CF02, J01CF01, J01FA13, J01AA02, J01FA01, J01XC01, J01DH51, J01FA07, J01MA12, J01AA04, J01DH02, J01AA05, J01CA14, J01FA03, J01AA08, J01MA14, J01CE02, J01CR05, J01CA02, J01FG01, J01MB01, J01FA06, J01GB08, J01MA09, J01FA02, J01RA04, J01EE01, J01CR04, J01FA15, J01AA07, J01BA02, J01BA52, J01CA13, J01CR03

Confounding variables

Specific medical procedure codes for implantable cardioverter defibrillator (ICD) or pacemaker (PM)

Cardiac pacemaker implantation: DELF007, DELF001, DELF904, DELF010, DELF005, DELF902, DELF015, DELF905, DELF903, DELF901, DELF012, DELA003, DELA001

Cardioverter defibrillator implantation: DELF013, DELF020, DELF014, DELF016, DELF900, DELA004

Pacemaker or cardioverter defibrillator lead repositioning and Pacemaker or Cardioverter defibrillator generator repositioning: DEEF001, DEEF002, DEEA001

Extraction or Implantation of an additional pacemaker or cardioverter defibrillator lead: DEGF004, DEGF001, DEGF002, DEGF003, DEGF006, DEGF005, DEGA002, DELF017, DELF019, DELF018

Implantation, extraction, or replacement of pacemaker or cardioverter defibrillator generator: DELA006, DELA007, DEGA003, DEKA001, DEKA002

Testing and checking of pacemaker or cardioverter defibrillator generator: DEMP002, DEMP001, DERP001

Identification of dialysis dependency

Blotière PO, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation. Nephrol Ther. 2010 Jul;6(4):240-7

Identification of diabete

ICD-10 codes: E10, E11, E12, E13, E14, G59.0, G63.2, G73.0, G99.0, H28.0, H36.0, I79.2, L97, M14.2, M14.6, N08.3

ATC codes for antidiabetic drug use: A10AB01, A10AB03, A10AB04, A10AB05, A10AB06, A10AC01, A10AC03, A10AC04, A10AD01, A10AD03, A10AD04, A10AD05, A10AE01, A10AE02, A10AE03, A10AE04, A10AE05, A10AE30, A10BA02, A10BB01, A10BB03, A10BB04, A10BB06, A10BB07, A10BB09, A10BB12, A10BD02, A10BD03, A10BD05, A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD15, A10BD16, A10BF01, A10BF02, A10BG02, A10BG03, A10BH01, A10BH02, A10BH03, A10BX02, A10BX04, A10BX07, A10BX09, A10BX10, A10BX11, A10BX12, A10BX14

Identification of Intravenous drug use

ICD-10 codes: F11, F14

ATC codes: N07BC01, N07BC02, N07BB04, N07BC51

Supplementary Material - RESULTS

Figure S1. Flow chart of the case-crossover study, 2009-2014

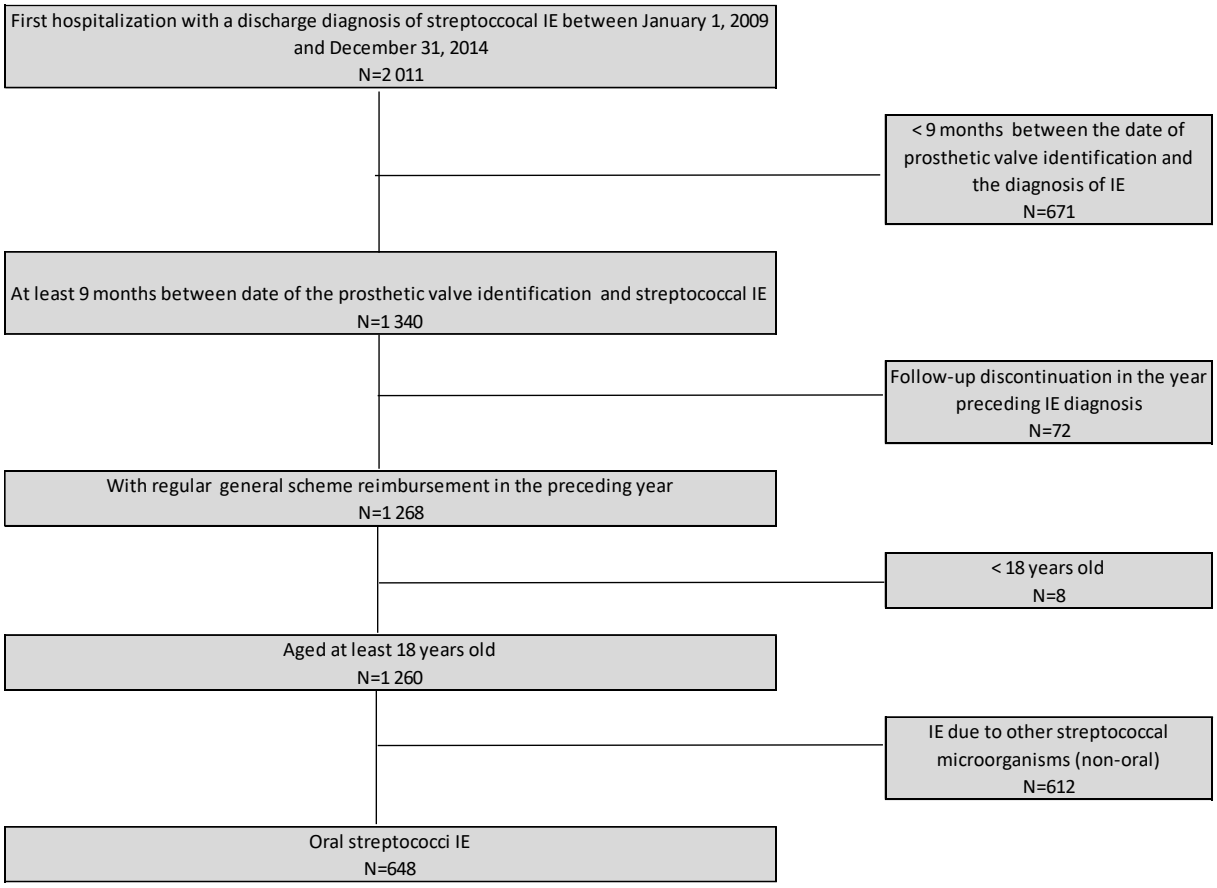


Figure S2. Frequency of patients undergoing dental procedures exposure within the 20 months preceding oral streptococcal IE of the 648 patients included in the case-crossover study, 2009 -2014

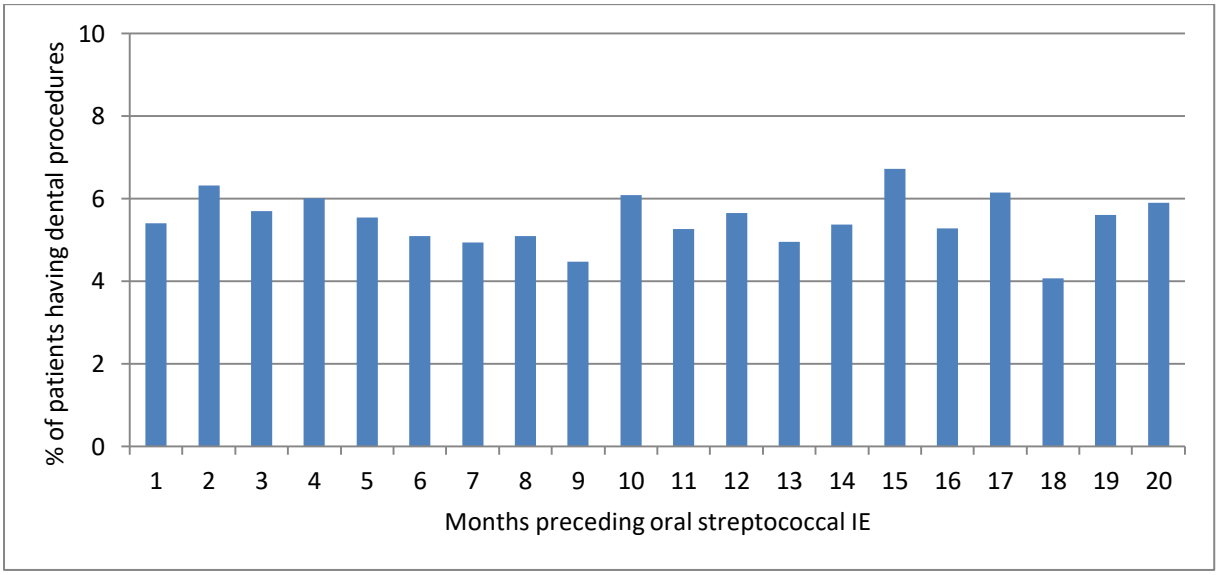


Table S1. Concordant and Discordant Pairs of Exposures to dental procedures in the 648 Patients With oral streptococcal IE Infective Endocarditis included in the Case-crossover study, 2009 to 2014

a) 2 categories of exposure classification

		Control period M7-9, M13-15, M19-21 (N=1737)		
		Non exposition	Invasive dental procedures	Non Invasive dental procedures
Case period	Non exposure	1307	42	128
	Invasive dental procedures	69	5	15
	Non Invasive dental procedures	131	8	32

b) 4 categories of exposure classification

			Control period M7-9, M13-15, M19-21 (N=1737)				
			Non exposure	Non-invasive dental procedures		Invasive dental procedures	
				without AP	with AP	without AP	with AP
Case period	Non exposure		1307	106	22	17	25
	Non-invasive dental procedures	without AP	109	23	5	4	4
		with AP	22	3	1	0	0
	Invasive dental procedures	without AP	31	2	1	4	1
		with AP	38	10	2	0	0

AP : Antibiotic Prophylaxis