



HAL
open science

Conformité de la prise en charge globale des endocardites infectieuses dans un centre hospitalier périphérique

Jonathan Lebreton

► **To cite this version:**

Jonathan Lebreton. Conformité de la prise en charge globale des endocardites infectieuses dans un centre hospitalier périphérique. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2019. Français. NNT: . tel-02290740

HAL Id: tel-02290740

<https://theses.hal.science/tel-02290740>

Submitted on 17 Sep 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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Jonathan LEBRETON

Né le 02 octobre 1989 à Colombes (92)

Le 21 mars 2019

**Conformité de la prise en charge globale des endocardites infectieuses dans
un centre hospitalier périphérique.**

Etude de pratique rétrospective au centre hospitalier de Libourne entre novembre 2015 et
août 2018 : une cohorte de 76 patients.

Directeur de thèse

Mme le Docteur Hélène FERRAND

Membres du Jury

M. le Professeur Jean-Philippe JOSEPH	Président du jury
M. le Professeur Raymond-Pierre ROUDAUT	Juge
M. le Docteur Fabrice CAMOU	Juge
M. le Docteur Romain SONNEVILLE	Rapporteur et juge

Remerciements

A notre Maître et Président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH,

Professeur de Médecine générale, Directeur et Coordonnateur du DES de Médecine Générale à l'Université de Bordeaux

Merci de nous avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Nous avons bénéficié de votre enseignement et de votre soutien au cours de notre cursus d'interne en médecine générale.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

A notre Maître et Rapporteur de thèse,

Monsieur le Docteur Romain SONNEVILLE,

Maître de Conférence des Universités-Praticien hospitalier en Réanimation Médicale à l'hôpital Bichat-Claude Bernard de Paris

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en ayant accepté d'être le rapporteur de cette thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Que celui-ci soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Raymond-Pierre ROUDAUT,

Professeur des Universités-Praticien hospitalier en Cardiologie à l'hôpital Haut-Lévêque de Bordeaux

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en siégeant à notre jury et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Soyez assuré de notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Fabrice CAMOU,

Praticien hospitalier en Réanimation Médicale à l'hôpital Saint-André de Bordeaux

Nous vous remercions pour votre contribution dans l'élaboration de cette thèse.

Vous nous faites l'honneur d'en être le juge, veuillez croire en nos sentiments respectueux et en notre reconnaissance.

A notre Maître et Directrice de thèse,

Madame le Docteur Hélène FERRAND,

Praticien hospitalier en Infectiologie, Chef de service de maladies infectieuses et médecine vasculaire à l'hôpital Robert Boulin de Libourne

Je te suis très reconnaissant de m'avoir proposé ce travail et je te remercie de m'avoir guidé au cours de sa réalisation.

J'ai pu bénéficier de ton enseignement au cours de l'année passée dans le service puis lors de la réalisation de cette thèse.

La soutenance de cette thèse est pour moi l'occasion de te témoigner mon respect et mon estime.

Je tiens à remercier les personnes qui ont participé à ma formation durant mes années d'internat :

- le service de médecine interne de l'hôpital d'Agen et le Dr A. Trinh-Duc pour son investissement auprès des internes de médecine générale et ses formations à la recherche bibliographique
- le service de cardiologie de l'hôpital de Dax
- le service d'urgence de l'hôpital de Bayonne
- les Docteurs Jean-François Guille et Thierry Gourgues
- le service de gastro et pneumo-pédiatrie de l'hôpital Pellegrin à Bordeaux
- le service de maladies infectieuses et médecine vasculaire de l'hôpital de Libourne

Les personnes qui ont participé à l'élaboration de cette thèse :

- le Docteur David Crenn, pour les analyses statistiques et les conseils de rédaction et de mise en forme
- le Docteur Simon De Faucal, pour l'analyse des fiches RCP Endocardites et les conseils pour la réalisation de la thèse
- le Docteur Benjamin Ally, pour la mise en forme du recueil de données et l'aide subtile à la recherche bibliographique
- le Docteur Olivier Caubet pour nous avoir fourni la liste des patients de l'Observatoire des endocardites

Enfin, je remercie ceux qui sont si importants pour moi :

- Toute ma famille et en particulier mes parents. Votre soutien fut permanent de la première année de médecine jusqu'à ce jour. Votre dévouement et votre aide m'ont permis d'arriver jusqu'ici. Merci !
- Mes amis :
 - A Morgane, Sidonie et Yacine : plus de 2 ans de vie commune ! Vous avoir pour amis est un privilège et un immense bonheur. Je n'oublierai ni les moments partagés ni ce que vous avez fait pour moi. A Groot !
 - A David : compagnon d'externat et d'internat dont l'amitié est précieuse. Je suis heureux de t'avoir retrouvé à Bordeaux !
 - A Alice : ma « partenaire » d'externat. Nous avons partagé de nombreux moments ensemble et ton amitié fut source de réconfort dans bien des cas. Je regrette d'être loin de toi.
 - A tous ceux avec lesquels j'ai vécu et qui comptent beaucoup : Marion, Noam, Inès, Simon et Alix, Mathilde et Fabien, Rachel, Romain, Salman et ceux que j'oublie.
 - Aux amis de Bichat-Larib : Guillaume, Bertrand, Adrien, Hélène, Loura, Francis, Caro.
 - Aux amis du lycée : Matthieu, Baptiste, Elsa, Ivonne et les autres.
- A toute l'équipe du 6^{ème} est : Marie, Simon, Benjamin, Damien, Gigi, Steph, Fabienne, Sandrina (merci !), Sabrina, Aurélie, Manu, Julie, Fanny, et tous les autres.
- Aux Docteurs P. Vaucel et F. Maurin.

-A Audrey, dont la tendresse, le courage et la patience m'ont permis de surmonter une période particulièrement exigeante et difficile. Ton soutien a été indispensable à la réalisation de ce travail. Je suis heureux à tes côtés. Merci et encore merci.

-A Joan et Lilow !

Table des matières

Table des matières	6
Table des tableaux	8
Table des figures	9
Liste des abréviations	10
Introduction	12
Première partie : Généralités sur l'endocardite infectieuse	13
1.1 Historique de l'endocardite infectieuse	13
1.2 Définitions	15
1.3 Physiopathologie	16
1.4 Epidémiologie	17
1.4.1 Incidence	17
1.4.2 Mortalité	18
1.5 Complications	19
1.5.1 Complications cardiaques	19
1.5.2 Complications neurologiques	21
1.6 Pronostic	23
Deuxième partie : Recommandations européennes de 2015 concernant les endocardites infectieuses	25
2.1 Contexte	25
2.2 Diagnostic	26
2.2.1 Symptomatologie clinique et biologique	26
2.2.2 Microorganismes	27
2.2.3 Recherche de la porte d'entrée	30
2.2.4 Critères diagnostiques	31
2.3 Prise en charge multidisciplinaire	34
2.4 Antibiothérapie	36
2.4.1 Principes généraux	36
2.4.2 Daptomycine	36
2.4.3 Durée du traitement	37
2.4.4 Antibiothérapie selon le germe	37
2.4.5 Effets secondaires des antibiotiques	41
2.5 Prise en charge chirurgicale	42

2.5.1	Augmentation du recours à la chirurgie.....	42
2.5.2	Délai de prise en charge chirurgicale	42
2.5.3	Valve mécanique versus bioprothèse	42
2.5.4	Indications chirurgicales	43
2.5.5	Chirurgie en cas de complications neurologiques.....	44
2.5.6	Extraction de DMI.....	44
2.5.7	Réimplantation	44
2.6	Prévention des endocardites infectieuses	45
Troisième partie : Notre étude.....		47
3.1	Justification de la recherche.....	47
3.2	Objectifs de l'étude	48
3.3	Matériel et méthodes.....	49
3.3.1	Population	49
3.3.2	Recherche documentaire	49
3.3.3	Méthode.....	50
3.3.4	Analyse statistique	54
3.4	Résultats	55
3.4.1	Schéma de l'étude	55
3.4.2	Objectif principal : conformité de la prise en charge globale	57
3.4.3	Objectifs secondaires	59
3.5	Discussion	62
3.5.1	Commentaires de nos résultats.....	62
3.5.2	Limites de notre étude	66
3.5.3	Perspectives.....	67
Conclusion		69
Résumé.....		70
Références		72
Annexe 1 Fiche RCP Endocardite		84
Annexe 2 : Calcul du score de Charlson		87
Annexe 3 : Description des antibiothérapies non conformes.....		89
Annexe 4 : Description des patients non-opérés malgré une indication chirurgicale		92
Serment D'Hippocrate		95

Table des tableaux

Tableau I: Incidence des endocardites infectieuses.....	17
Tableau II: Mortalité des endocardites infectieuses.....	18
Tableau III: Signes cliniques et biologiques à l'admission des patients présentant une EI certaine (Murdoch et al. (59))	26
Tableau IV: Définition des EI selon les critères de Duke modifiés (Li et al. (62))	31
Tableau V: Définition des termes utilisés par l'ESC 2015 concernant les critères pour le diagnostic d'endocardite infectieuse.....	32
Tableau VI: Traitement antibiotique des endocardites infectieuses dues aux streptocoques oraux et aux streptocoques du groupe bovis	38
Tableau VII: Traitement antibiotique des EI dues aux staphylocoques	39
Tableau VIII: Traitement antibiotique des EI dues aux entérocoques	40
Tableau IX: Propositions d'antibiothérapie pour le traitement empirique initial des endocardites infectieuses chez des patients présentant un tableau sévère (avant identification du pathogène)	40
Tableau X: Indications et délais de la chirurgie dans l'EI du cœur gauche.....	43
Tableau XI: Termes MeSH utilisés pour la recherche documentaire	50
Tableau XII: Analyse univariée comparant les prises en charge globales conformes et non-conformes	58

Table des figures

Figure 1: Perforation « à l'emporte-pièce » de la valve mitrale antérieure. Vue opératoire (image tirée du cours en ligne du Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires)	20
Figure 2: Volumineux abcès détergé, de 31,3 mm x 10 mm sur bioprothèse aortique (image tirée du cours en ligne du Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires)	20
Figure 3: Complications cérébrales ischémiques, hémorragiques et infectieuses chez un patient de 40 ans avec une endocardite de la valve mitrale à <i>Streptococcus salivarius</i> (avec l'aimable autorisation du Dr CANTIER Marie)	22
Figure 4 : Evolution de la prévalence du SARM en France de 2001 à 2015 (Source : ECDC - Surveillance Atlas of Infectious Disease)	27
Figure 5: Végétation de la valve mitrale en échocardiographie (avec l'aimable autorisation du Dr CHABAN Carole)	33
Figure 6: Hypermétabolisme d'une prothèse mitrale au TEP-scan (avec l'aimable autorisation du Dr CHABAN Carole)	33
Figure 7: Schéma de l'étude	56
Figure 8: Conformité de la prise en charge globale, n=76	57
Figure 9: Conformité de l'antibiothérapie.....	59

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DAI : Défibrillateur Automatisé Implantable

DIM : Département d'Informatique Médical

DMI : Dispositif Médical Implantable

DS : Déviation Standard

EI : Endocardite Infectieuse

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

ESC : European Society of Cardiology

ETT : Echocardiographie trans-thoracique

ETO : Echocardiographie trans-oesophagienne

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IRM : Imagerie par résonance magnétique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SCN : Staphylocoque Coagulase Négative

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

TAVI : Remplacement valvulaire aortique par voie percutanée

TEP-scan : Tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie

Introduction

L'endocardite infectieuse (EI) est une pathologie relativement rare mais grave (1). La Société Européenne de Cardiologie (ESC) a publié de nouvelles recommandations concernant la prise en charge des endocardites infectieuses fin 2015 (2). Ces recommandations font suite à des modifications de l'épidémiologie de l'endocardite et à la publication de nouvelles études concernant la prise en charge médico-chirurgicale et pluridisciplinaire des endocardites. Ces recommandations revêtent une importance considérable pour les praticiens confrontés à l'endocardite, cependant aucune étude ne permet d'évaluer le respect de ces nouvelles recommandations en pratique clinique.

Deux études ont évalué la conformité de l'antibiothérapie de l'endocardite infectieuse par rapport aux recommandations (sans évaluation associée de la chirurgie). Une première étude espagnole, publiée en 2016, comparait la conformité de l'antibiothérapie par rapport aux anciennes recommandations ESC 2004/2009. L'antibiothérapie était jugée conforme dans 64,9% des cas (3). Une deuxième étude internationale, publiée en 2017, comparait la conformité de l'antibiothérapie par rapport aux recommandations ESC 2015. Elle était basée sur les déclarations des experts concernant leur pratique. L'antibiothérapie était jugée conforme aux recommandations dans 58% des cas, amenant les auteurs à valider leur hypothèse selon laquelle la plupart des experts ne respectent pas les recommandations (4). Les recommandations ESC 2015 constituent notre outil de référence, et de fait, nous pensons que la plupart de nos patients ont été pris en charge conformément à ces recommandations. L'hypothèse testée est l'obtention d'une conformité de la prise en charge globale (antibiothérapie et chirurgie) pour au moins 50% de nos patients.

La proportion de patients opérés d'une chirurgie valvulaire pour une endocardite dans les centres hospitalo-universitaires (CHU) est d'environ 50% (5,6). Cette proportion semble beaucoup moins importante dans les centres hospitaliers (CH) périphériques sans chirurgie cardiaque.

Cette thèse est l'occasion de décrire et analyser les spécificités de la prise en charge des EI dans un CH périphérique sans chirurgie cardiaque.

Ce travail concerne tous les patients hospitalisés au centre hospitalier de Libourne pour une endocardite infectieuse de novembre 2015 à août 2018.

Avant d'en présenter les résultats, nous rappellerons dans une première partie, les généralités concernant l'endocardite infectieuse. Dans une deuxième partie, nous nous focaliserons sur les grandes lignes des recommandations ESC 2015, en agrémentant le chapitre des publications scientifiques les plus récentes concernant la prise en charge des endocardites infectieuses.

Première partie : Généralités sur l'endocardite infectieuse

1.1 Historique de l'endocardite infectieuse

La première description d'une lésion endocarditique est réalisée dès 1646 par Lazare Rivière (7), conseiller et médecin du roi Louis XIII. Le terme de végétation est utilisé pour la première fois en 1809 par Corvisart pour décrire « les excroissances » appendues à l'appareil valvulaire (8). « Peu de maladies présentent plus de difficultés diagnostiques que l'endocardite maligne, difficultés qui sont dans bien des cas pratiquement insurmontables ». C'est ainsi que sir William Osler décrit l'endocardite infectieuse dans *The British Medical Journal* en 1885 (9).

A l'époque de Osler, la maladie est systématiquement fatale et le diagnostic est souvent réalisé lors de l'autopsie. Osler note que l'endocardite touche plutôt des hommes, d'âge moyen. Certains facteurs de risque sont identifiés, notamment les cardiopathies, la première d'entre elle, à l'époque, étant le rhumatisme articulaire aigu. Il est également souligné que plusieurs patients ont subi des avulsions dentaires dans les semaines précédant la survenue de la fièvre. Les principaux symptômes sont une fièvre irrégulière et l'apparition d'un souffle cardiaque, notamment d'insuffisance aortique.

Le nom de W. Osler est devenu indissociable de l'endocardite infectieuse. Ceci n'est en rien dû à des travaux expérimentaux ou à une découverte isolée révolutionnaire : c'est en réalité sa pertinence clinique et son esprit de synthèse qui rendent la contribution d'Osler fondamentale dans la compréhension de l'endocardite (10).

La fin du 19^{ème} et le début du 20^{ème} siècle sont marqués par le perfectionnement des techniques d'hémocultures avec notamment les travaux de Libman et Horder (11). La découverte fortuite de A. Fleming et l'avènement des antibiotiques vont permettre d'obtenir des taux de guérison importants. Loewe et al (12) en 1944 puis Dawson et Hunter (13), un an plus tard, rapportent les premières séries de malades guéris de l'endocardite. Concernant la chirurgie de l'endocardite, ce n'est qu'en 1965, que Wallace et al. (14) rapportent le premier remplacement valvulaire orthotopique pour une endocardite active, dont le sepsis et

l'insuffisance cardiaque sont incontrôlés. Apparue à titre expérimental au cours de la seconde guerre mondiale, l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) s'est développée dans les années 60 en mode unidimensionnel mais elle a connu son plein essor dans les années 70, avec l'apparition d'images en 2 dimensions. Depuis le début des années 90, l'échocardiographie transœsophagienne (ETO) permet d'observer beaucoup plus finement l'anatomie du cœur, contribuant à faciliter le diagnostic de l'EI (15,16). Encore plus récemment, l'apparition et la diffusion de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-scan) a permis d'améliorer le diagnostic de l'EI et participe au bilan d'extension (17,18).

1.2 Définitions

Endocardite infectieuse : L'EI correspond à l'infection d'une ou plusieurs valves cardiaques, native ou prothétique, plus rarement de l'endocarde pariétal, par une bactérie le plus souvent, parfois par un champignon (19).

Endocardite nosocomiale : EI survenant chez un patient hospitalisé depuis plus de 48 heures lors de l'apparition des premiers symptômes d'EI (20).

Endocardite infectieuse liée aux soins :

-EI survenant sur une valve prothétique posée depuis moins de 12 mois

-ou EI survenant chez un patient en contact avec le système de soins de l'une des façons suivantes :

- Présence d'une infirmière au domicile ou traitement intraveineux ou hémodialyse ou chimiothérapie intraveineuse dans les 30 jours précédant l'apparition des symptômes d'EI
- Patient hospitalisé dans les 90 jours précédant l'apparition des symptômes
- Patients résidant dans une structure médicalisée (service de long séjour, établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, ...)
- Soins dentaires dans les 30 jours précédant l'apparition des symptômes (20).

Rechutes : épisodes répétés d'EI causés par le même micro-organisme à moins de 6 mois de l'épisode initial (20).

Réinfection : EI causée par un autre microorganisme ou épisodes répétés d'EI causés par le même micro-organisme à plus de 6 mois de l'épisode initial (20).

1.3 Physiopathologie

Le prototype de la lésion d'endocardite infectieuse, la végétation, constitue une masse composée de plaquettes, de fibrine, de microcolonies de micro-organismes et de rares cellules inflammatoires. L'infection touche le plus souvent les valvules cardiaques (naturelles ou prothétiques) mais peut aussi survenir sur le côté à basse pression du septum intraventriculaire au niveau d'un orifice congénital, ou sur l'endocarde mural lésé par un jet aberrant de sang ou par un corps étranger, ou sur une prothèse intra-cardiaque elle-même (19).

L'adhésion des bactéries à la végétation est favorisée par la production d'une matrice extracellulaire protéique et polysaccharidique (le slime) constituant un biofilm. Cette matrice, produite par les bactéries, se développe sur les tissus lésés et sur le matériel prothétique. Elle constitue un moyen de protection important vis-à-vis des défenses de l'organisme et des antibiotiques (21–23).

Les manifestations cliniques de l'endocardite, ont pour origine les lésions des structures intracardiaques, l'embolisation de fragments de végétation conduisant à l'infarctus (altération d'un tissu ou d'un organe par obstruction de l'artère qui assure son irrigation) et/ou l'infection de tissus à distance, l'infection hématogène de sites lors de la bactériémie, les lésions tissulaires dues au dépôt de complexes immuns circulants et les réponses immunitaires aux antigènes bactériens déposés (19).

1.4 Epidémiologie

1.4.1 Incidence

L'endocardite infectieuse est une pathologie relativement rare. Son incidence en France est estimée à 3,2 cas pour 100000 habitants par an (24). D'après cette même étude conduite sur 1 an à 3 périodes différentes (1991, 1999 et 2008), l'incidence est stable dans le temps. Elle est passée de 3,5 cas pour 100000 habitants par an en 1991 à 3,2 cas pour 100000 habitants par an en 2008. Cette incidence est relativement faible par rapport à celles de nos voisins européens, notamment l'Allemagne, et plus encore par rapport aux USA [Tableau I].

Tableau I: Incidence des endocardites infectieuses

<i>Pays</i>	<i>Incidence (cas pour 100000 individus par an)</i>	<i>Références</i>
Grèce	2,1	Giannitsioti et al. 2007 (25)
France	2,6 3,2 3,4	Hoën et al. 2002 (1) Duval et al. 2012 (24) Selton-Suty. 2012 (26)
Espagne	3,5	Olmos et al. 2017 (27)
Italie	4,6	Cresti et al. 2017 (28)
Australie	4,7	Sy et al. 2010 (29)
Tunisie	5,5	Letaief et al. 2000 (30)
Israël	6,3	Korem et al. 2014 (31)
Danemark	7,6	Erichsen et al. 2016 (32)
Pays Bas	9,6	Walpot et al. 2006 (33)
Allemagne	11,6	Keller et al. 2017 (34)
USA	6,3 12,7 15 7,4	Tleyjeh et al. 2005 (35) Bor et al. 2013 (36) Pant et al. 2015 (37) DeSimone et al. 2015 (38)

1.4.2 Mortalité

L'EI est une pathologie fréquemment létale (39,40). Malgré les progrès réalisés dans sa prise en charge, la mortalité intra-hospitalière est d'environ 15 à 25% (24,27) et la mortalité à 1 an est d'environ 20 à 30% (28,41) [Tableau II].

L'étude de X. Duval et al. (24) qui compare les 3 études françaises réalisées en 1991, 1999 et 2008, dans 3 régions françaises, retrouve un taux de mortalité intrahospitalière stable entre 1991 (20.7%) et 2008 (21.2%) ($p=0.110$).

Tableau II: Mortalité des endocardites infectieuses

<i>Pays</i>	<i>Mortalité intra-hospitalière (en %)</i>	<i>Mortalité à 1 an (en %)</i>	<i>Références</i>
Allemagne	17		Keller et al. 2017 (34)
Australie	14		Sy et al. 2010 (29)
Brésil		32	Nunes et al. 2018 (42)
Espagne	20,5		Olmos et al. 2017 (27)
France	16 21,2 22,7	20,2	Mouly et al. 2002 (43) Hoën et al. 2002 (1) Duval et al. 2008 (24) Selton-Suty. 2008 (26)
Grèce	23		Giannitsioti et al. 2007 (25)
Israël	33	40	Korem et al. 2014 (31)
Italie	24	31,7	Cresti et al. 2017 (28)
Royaume-Uni	19		Chu et al. 2004 (44)
Suisse	15	24	Netzer et al. 2002 (45)
Tunisie	20,6		Letaief et al. 2007 (30)
USA	14,5	30	Tleyjeh et al. 2005 (35)
		29	Bor et al. 2013 (36) DeSimone et al. 2015 (38)

1.5 Complications

Une étude de Leroy et al. (2015) a analysé les principales causes de transfert en réanimation des patients présentant une EI (46):

- Défaillance cardiaque : 34% des cas
- Choc septique : 22% des cas
- Insuffisance rénale aigue/dialyse : 15% des cas
- Défaillance respiratoire : 11% des cas
- Complications neurologiques : 7% des cas

1.5.1 Complications cardiaques

L'insuffisance cardiaque aigue constitue la principale complication de l'EI et représente la principale indication d'une chirurgie cardiaque (6). L'insuffisance cardiaque est observée dans environ 50% des EI survenant sur valve native, et plus fréquemment en cas d'endocardite sur valve aortique que sur valve mitrale (47–49). La décompensation cardiaque est principalement causée par l'apparition ou l'aggravation d'une fuite aortique ou mitrale, parfois par une perforation valvulaire [Figure 1], une fistule intra-cardiaque (communication entre deux cavités voisines au travers d'une perforation) ou plus rarement par l'obstruction d'une valve (50).

Les complications péri-valvulaires représentent une cause fréquente d'infection non contrôlée. Le pronostic est mauvais. Le recours à la chirurgie s'avère fréquent. Les complications péri-valvulaires incluent les abcès [Figure 2], les pseudo-anévrismes (cavité péri-valvulaire communiquant avec la lumière intra-cardiaque) et les fistules (51,52). Les complications péri-valvulaires peuvent induire d'autres complications telles qu'une perforation du septum interventriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré, un syndrome coronaire aigu, une myocardite ou une péricardite (51–55).

Figure 1: Perforation « à l'emporte-pièce » de la valve mitrale antérieure. Vue opératoire (image tirée du cours en ligne du Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires)



Figure 2: Volumineux abcès détergé, de 31,3 mm x 10 mm sur bioprothèse aortique (image tirée du cours en ligne du Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires)



1.5.2 Complications neurologiques

Les complications neurologiques sont fréquentes en cas d'EI et souvent asymptomatiques (56–58).

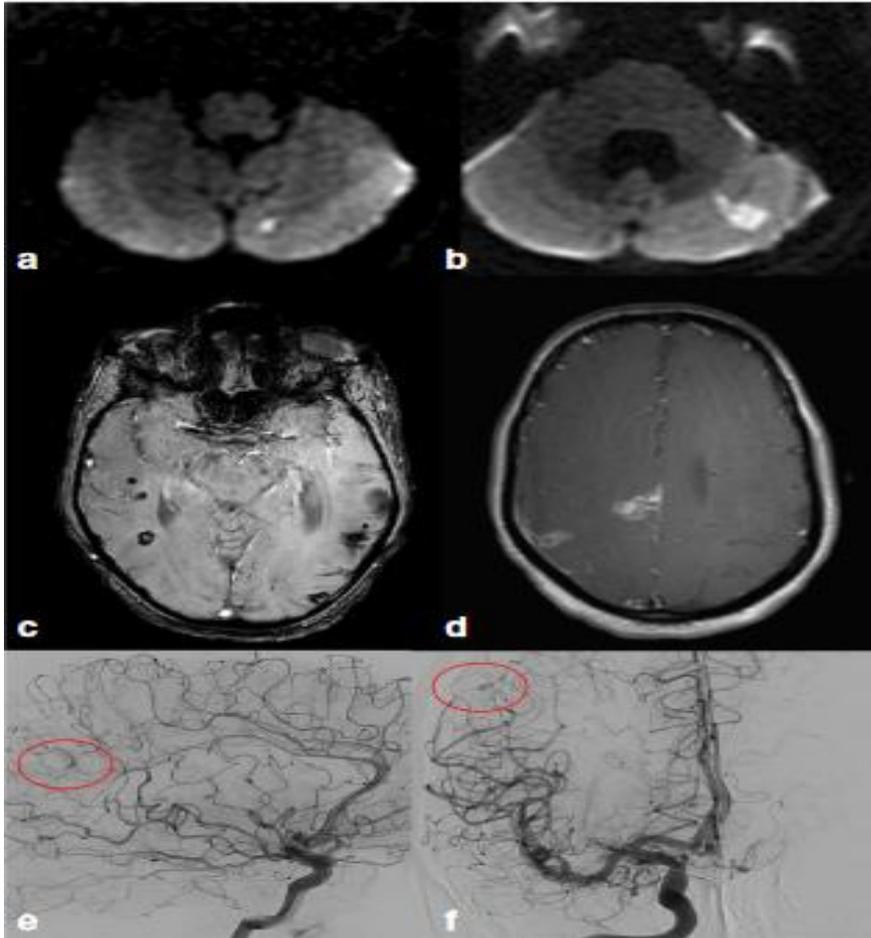
L'accident vasculaire cérébral ischémique symptomatique est rapporté dans 10 à 35 % des EI et représente la complication neurologique la plus fréquente : environ 50 % des complications neurologiques des EI sont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques liés à des embolies à partir des végétations (59–61).

L'hémorragie intracrânienne représente 12 à 30 % des complications neurologiques selon les séries. Elle peut être expliquée par trois mécanismes principaux : la transformation hémorragique d'un AVC ischémique, la rupture d'un anévrisme mycotique intracrânien [Figure 3] et la rupture d'un vaisseau intracrânien par artérite nécrosante (60,61).

Une méningite complique 2 à 20% des EI (61).

Les abcès cérébraux au cours des EI sont rares : ils représentent 3 à 5 % des complications neurologiques (60,61).

Figure 3: Complications cérébrales ischémiques, hémorragiques et infectieuses chez un patient de 40 ans avec une endocardite de la valve mitrale à *Streptococcus salivarius* (avec l'aimable autorisation du Dr CANTIER Marie)



a et b IRM en séquence de diffusion montrant de multiples hypersignaux correspondant à des infarctus cérébelleux récents. **c** IRM en séquence T2* montrant des hyposignaux correspondant à des microhémorragies superficielles et profondes (ou microbleeds cérébraux) associées à des hémorragies subarachnoïdiennes en rapport avec la rupture d'un anévrisme mycotique, et la transformation hémorragique d'une lésion ischémique. **d** Hypersignaux T1 réhaussés par l'injection de Gadolinium correspondant à des abcès cérébraux. **e** Micro-anévrisme mycotique localisé à la partie distale de l'artère sylvienne gauche. **f** Micro-anévrisme mycotique localisé à la partie distale de l'artère sylvienne droite.

1.6 Pronostic

Les facteurs associés à une augmentation de la mortalité sont les suivants :

Comorbidités

- insuffisance rénale chronique (**OR 6.62**; IC 2.06–21.27 ; $p < 0,001$) (62)
- pathologie pulmonaire chronique (**OR 4.89**; IC 1.36-17.63; $p=0.015$) (63)
- diabète (**HR 3.74**; IC 1.78-7.71, $P < 0.001$) (44,62,64)
- score de Charlson ≥ 2 (**RR 1.76**; IC 1.06-2.67, $p= 0,03$) (48)
- prothèse valvulaire (**OR 1.47**; IC 1.13-1.90 ; $p=0,004$) (59)
- l'âge par intervalle de 10 ans (**OR 1.30**; IC 1.17-1.46; $p < 0,001$) (59,65)

Facteurs liés à la pathologie

- choc septique (**OR 35.97**; $p < 0.0001$) et sepsis sévère (**OR 8.92**; $p < 0.001$) (66)
- EI à bacille Gram négatif non HACEK (**OR 12.85**; IC 2.61-63.23; $p= 0.002$) (63)
- emboles (**OR 12,1**; IC 2-72 ; $p= 0,004$) (42)
- complications neurologiques (**OR 9.38**; IC 3.26-26.96; $p < 0.001$) (63)
- insuffisance cardiaque congestive (**OR= 6,4**; IC 2,1-19,3 ; $p= 0,001$) (42)
- EI à Staphylocoque (**OR 3.78**; IC 1.32-10.85; $p= 0.014$) (63)
- complications péri-valvulaires (**OR 2.25**; IC 1.64-3.09 ; $p < 0,001$) (59)
- troubles de la vigilance (**RR 1.98**; IC 1.14-2.93 ; $p= 0,02$) (48)
- végétation $> 15\text{mm}$ (**RR 1,8**; IC 1,10-2,82) ; $p= 0,02$) (67)

Facteurs liés au traitement

-absence de traitement chirurgical (**RR 2.45**; IC 1.41-3.72 ; $p= 0,002$) (48)

-non-respect des indications chirurgicales :

- Dans une première étude portugaise, les auteurs recensent 15,5% de mortalité intra-hospitalière pour les patients ayant une indication chirurgicale et opérés versus 32,6% pour les patients ayant une indication chirurgicale mais non-opérés; $p= 0,028$ (63)
- Le résultat est semblable dans une autre étude réalisée à l'hôpital Saint-Joseph à Paris, 14,5% de mortalité intra-hospitalière pour les patients ayant une indication chirurgicale et opérés versus 86,7% pour ceux récusés de la chirurgie malgré une indication, $p < 0,001$ (62).

Deuxième partie : Recommandations européennes de 2015 concernant les endocardites infectieuses

2.1 Contexte

En novembre 2015, la Société Européenne de Cardiologie a publié dans l'*European Heart Journal* des recommandations concernant la prise en charge des EI. Ces recommandations basées sur les études scientifiques les plus récentes ont pour objectif de synthétiser et d'évaluer les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques pour chaque situation et de proposer une prise en charge standardisée (2).

Ces recommandations européennes ont été validées par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (68).

2.2 Diagnostic

2.2.1 Symptomatologie clinique et biologique

La présentation clinique d'une EI est variable en fonction du microorganisme en cause, de la présence éventuelle d'une pathologie cardiaque sous-jacente, de la présence éventuelle d'une valve ou de matériel intravasculaire, des possibles complications. De nombreuses situations cliniques peuvent conduire à suspecter une EI, et notamment, une lombalgie fébrile, un AVC fébrile, une décompensation cardiaque fébrile, une douleur abdominale fébrile, une ischémie aigue de membre fébrile. Devant toute fièvre inexplicquée et en particulier si des hémocultures sont positives, l'intervention d'un infectiologue et/ou d'un cardiologue est hautement recommandée (2). On décrit classiquement deux modes de survenue : dans le premier cas, il s'agit d'une infection aigue avec une symptomatologie bruyante ; dans le deuxième cas, il s'agit d'une infection subaiguë, avec un patient subfébrile et fréquemment, une altération de l'état général. Ce deuxième mode de présentation peut être responsable d'un retard au diagnostic. Le symptôme le plus fréquent est la fièvre, présente dans plus de 90% des cas (59). Les signes cliniques et biologiques les plus fréquemment retrouvés sont détaillés dans le [tableau III] :

Tableau III: Signes cliniques et biologiques à l'admission des patients présentant une EI certaine (Murdoch et al. (59))

Signes cliniques	% de patients
Fièvre	96%
Apparition d'un souffle valvulaire	48%
Aggravation d'un souffle connu	20%
Embole vasculaire	17%
Splénomégalie	11%
Purpura pétéchial	8%
Hémorragie conjonctivale	5%
Lésions de Janeway	5%
Nodules d'Osler	3%
Tâches de Roth	2%
Signes biologiques	
Augmentation de la CRP	62%
Augmentation de la vitesse de sédimentation	61%
Hématurie	26%
Augmentation du facteur rhumatoïde	5%

2.2.2 Microorganismes

Le staphylocoque, le streptocoque et l'entérocoque sont les germes impliqués dans 80 à 90% des EI à hémocultures positives (6,69).

2.2.2.1 Staphylocoques

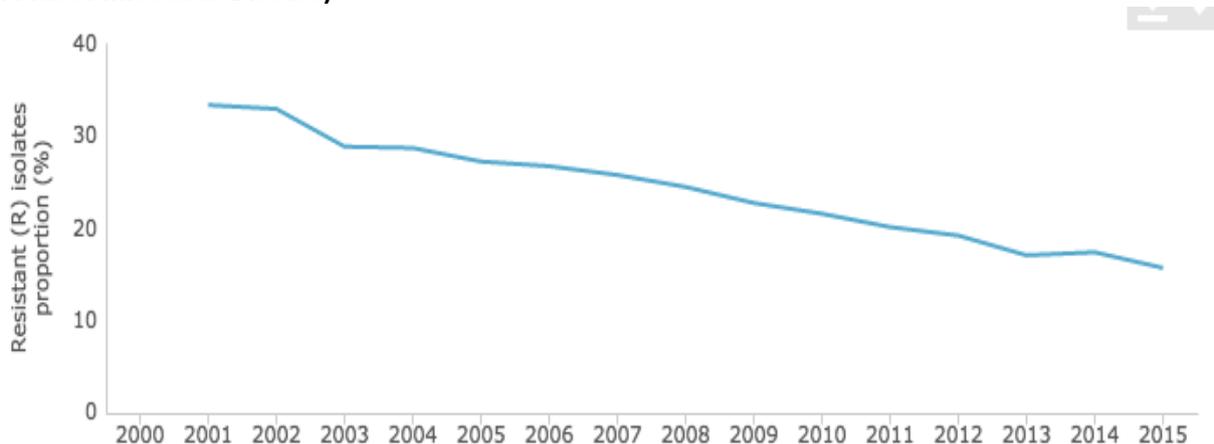
Dans la majorité des études européennes récentes, le staphylocoque est devenu le principal germe responsable d'EI, juste devant le streptocoque (5,59).

Staphylococcus aureus est plus souvent impliqué en cas d'infection associée aux soins et en cas d'infection sur valve prothétique ou sur matériel implantable (5,70).

Il convient de distinguer le phénotype sauvage (*Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM)), du phénotype résistant (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)), dont les modalités de traitement sont différentes.

Selon les données actualisées de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), le pourcentage de SARM isolé en France est en diminution constante depuis 2001. Les données de surveillance tous secteurs confondus (établissements de soins et médecine de ville) font état d'une décroissance de plus de 50% entre 2001 et 2015 [Figure 4] (71,72).

Figure 4 : Evolution de la prévalence du SARM en France de 2001 à 2015 (Source : ECDC - Surveillance Atlas of Infectious Disease)



Resistant (R) isolates (%) : pourcentage de souches résistantes isolées

La porte d'entrée des staphylocoques est majoritairement cutanée : soit directement par une infection cutanée (furuncle, plaie, érysipèle), soit favorisée par la présence d'un matériel intravasculaire (cathéters veineux, pacemaker, chambres implantables, cathéters d'hémodialyse ou injections intraveineuses chez les patients toxicomanes) (73).

2.2.2.2 Streptocoques

Plusieurs groupes de streptocoques sont impliqués dans la survenue d'EI. Par ordre de fréquence :

-les streptocoques oraux : parmi les principaux représentants, on peut citer *Streptococcus constellatus*, *S. gordonii*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. parasanguinis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. tigurinus*, *S. viridans*. Pour ces germes, la porte d'entrée est bucco-dentaire.

-les streptocoques du groupe D : *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis* selon l'ancienne dénomination), *Streptococcus infantarius* et *Streptococcus equinus*. Pour ce groupe, la porte d'entrée est le plus souvent digestive (notamment un cancer colorectal ou un polype colique dégénéré), plus rarement en rapport avec une infection gynécologique ou urinaire (74).

-les streptocoques pyogènes ou bêta-hémolytiques : groupes A (*Streptococcus pyogenes* dont la porte d'entrée est oro-pharyngée ou cutanée), B (*Streptococcus agalactiae* commensal du tube digestif, dont le portage asymptomatique est fréquent au niveau des voies génitales de la femme), C (*Streptococcus dysgalactiae* causant des infections du rhinopharynx ou de la peau) et G (*Streptococcus anginosus* responsable d'infection oro-pharyngée) (75,76).

-*Streptococcus pneumoniae* : espèce pathogène virulente dont le point de départ est le plus souvent une infection ORL ou pulmonaire. Cette espèce est rarement impliquée dans les EI (59,77).

-le groupe des streptocoques déficients nutritionnels : *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens*, *Granulicatella elegans*, and *Granulicatella para-adiacens* (78). Leur culture est lente et nécessite des conditions particulières. Ils font partie de la flore commensale de l'oropharynx qui constitue leur porte d'entrée classique.

2.2.2.3 Entérocoques

Concernant les entérocoques, seules deux espèces sont distinguées :

-*Enterococcus faecalis*, habituellement sensible à l'amoxicilline, le plus souvent en cause en cas d'EI

-*Enterococcus faecium*, fréquemment résistant à l'amoxicilline, rarement en cause dans le cadre d'une EI.

Leur porte d'entrée est digestive ou urinaire.

2.2.2.4 Groupe HACEK

Plus rarement impliquées dans les EI, le groupe HACEK regroupe les bacilles à Gram négatif suivants : *Haemophilus spp*, *Aggregatibacter spp*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp*. Leur croissance en milieu de culture est lente et difficile. La porte d'entrée est bucco-dentaire.

2.2.2.5 Endocardites fongiques

Les endocardites fongiques surviennent la plupart du temps sur une valve prothétique chez des patients toxicomanes ou immunodéprimés (79). Les espèces *Candida* et les *Aspergillus spp*. sont nettement prédominantes.

2.2.2.6 Endocardites à hémocultures négatives

Enfin, les EI à hémocultures négatives sont problématiques pour le clinicien tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Cette entité regroupe plusieurs situations :

-les EI décapitées par une antibiothérapie préalable,

-les EI liées à microorganismes dont la croissance est lente et qui nécessitent des milieux de culture spécifiques (les bactéries du groupe HACEK, *Gemella spp.*, le groupe des streptocoques déficients nutritionnels, *Candida spp.*, *Propionibacterium spp.*)

-les EI causées par des bactéries intracellulaires (*Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.* et *Tropheryma whippelii*).

Si les hémocultures sont négatives mais qu'une EI est suspectée, la première étape consiste à prévenir le microbiologiste de la suspicion d'EI pour qu'il puisse prolonger les cultures en cours, et ensemercer les hémocultures sur des milieux de culture adaptés. Le bilan diagnostique proposé par les recommandations ESC 2015 est le suivant :

-recherche sérologique pour *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.*, et *Legionella pneumophila*

-amplification en chaîne par polymérase (PCR) sanguine pour *Tropheryma whippelii*, *Bartonella spp.*, *Candida spp.* et *Aspergillus spp.*

Si toutes les recherches microbiologiques restent négatives, l'hypothèse d'une endocardite non-infectieuse doit être évoquée et des tests spécifiques sont à entreprendre (IgG anti-cardiolipine, IgG et IgM anti- β 2gp1) (2).

2.2.3 Recherche de la porte d'entrée

En cas de germe d'origine bucco-dentaire, il convient de réaliser un panoramique dentaire et de prendre un avis stomatologique.

En cas d'EI à entérocoque ou à streptocoque du groupe D, une endoscopie oeso-gastro-duodénale et une coloscopie s'imposent.

En cas de porte d'entrée urinaire, une échographie ou un scanner abdominopelvien sont souhaitables.

En cas de suspicion de spondylodiscite associée, l'Imagerie par Résonance Magnétique du rachis est l'examen de référence.

2.2.4 Critères diagnostiques

Le diagnostic d'EI se fonde sur un faisceau d'arguments cliniques, d'imagerie, microbiologiques et histologiques [Tableau IV].

Tableau IV: Définition des EI selon les critères de Duke modifiés (Li et al. (62))

-le diagnostic d'EI est possible en présence de :
<ul style="list-style-type: none">• Critères cliniques : 1 critère majeur et 1 critère mineur, ou 3 critères mineurs.
-le diagnostic d'EI est certain en présence de :
<ul style="list-style-type: none">• Critères cliniques : 2 critères majeurs, ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs, ou 5 critères mineurs• Critères microbiologiques et histologiques :<ul style="list-style-type: none">-Microorganismes confirmés par la culture ou l'examen histologique d'une végétation, d'un embole septique ou d'un abcès intra-cardiaque,-Lésions histologiques : végétation ou abcès intra-cardiaque confirmés.
-le diagnostic d'EI est exclu en cas de :
<ul style="list-style-type: none">• Diagnostic alternatif confirmé,• Résolution des symptômes avant le 4ème jour d'antibiothérapie,• En l'absence de lésions d'endocardite lors de la chirurgie cardiaque ou à l'autopsie (avec une antibiothérapie inférieure à 4 jours),• En l'absence de critères pour une EI possible.

Les recommandations ESC 2015 ont inclus dans les critères majeurs, deux nouvelles modalités d'imagerie : l'hypermétabolisme d'une prothèse valvulaire au TEP-scan [Figure 6] ou à la scintigraphie aux leucocytes marqués et la mise en évidence de lésions paravalvulaires au scanner cardiaque [Tableau V].

Tableau V: Définition des termes utilisés par l'ESC 2015 concernant les critères pour le diagnostic d'endocardite infectieuse

Critères majeurs :
<p>- Hémocultures positives :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Micro-organisme habituellement responsable d'EI dans 2 hémocultures séparées : <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i>, bactéries du groupe HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>, ou entérocoque d'origine communautaire (en l'absence d'autre foyer infectieux évident) <p style="text-align: center;">ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivité de plusieurs hémocultures à un micro-organisme pouvant être responsable d'EI : au moins 2 hémocultures positives prélevées à 12 heures d'intervalle ou positivité de l'ensemble des 3 hémocultures prélevées ou de la majorité des hémocultures si 4 ou plus ont été prélevées (l'intervalle de temps entre la première et la dernière hémoculture devant être d'au moins 1 heure) <p style="text-align: center;">ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivité d'une hémoculture à <i>Coxiella burnetii</i> ou titre d'anticorps IgG de phase I >1:800 en immunofluorescence <p>- Imagerie positive :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arguments échographiques pour une EI : végétation [Figure 5], abcès, pseudo-anévrysme, fistule intra-cardiaque, perforation ou anévrysme valvulaire, apparition d'une désinsertion de valve prothétique • Hypermétabolisme d'une prothèse valvulaire au TEP scanner ¹⁸F-FDG (seulement si la prothèse a été implantée il y a plus de 3 mois) ou à la scintigraphie aux leucocytes marqués • Lésions paravalvulaires au scanner cardiaque
Critères mineurs :
<ul style="list-style-type: none"> • Facteur de risque : cardiopathie ou valvulopathie à risque d'EI, toxicomanie IV • Fièvre > 38°C • Phénomènes vasculaires : embolie artérielle, embolie pulmonaire septique, anévrysme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale, placard érythémateux de Janeway • Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, nodules d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde • Argument microbiologique : hémoculture positive ne satisfaisant pas un critère majeur, argument sérologique en faveur d'une infection active avec une bactérie responsable d'EI.

Figure 5: Végétation de la valve mitrale en échocardiographie (avec l'aimable autorisation du Dr CHABAN Carole)

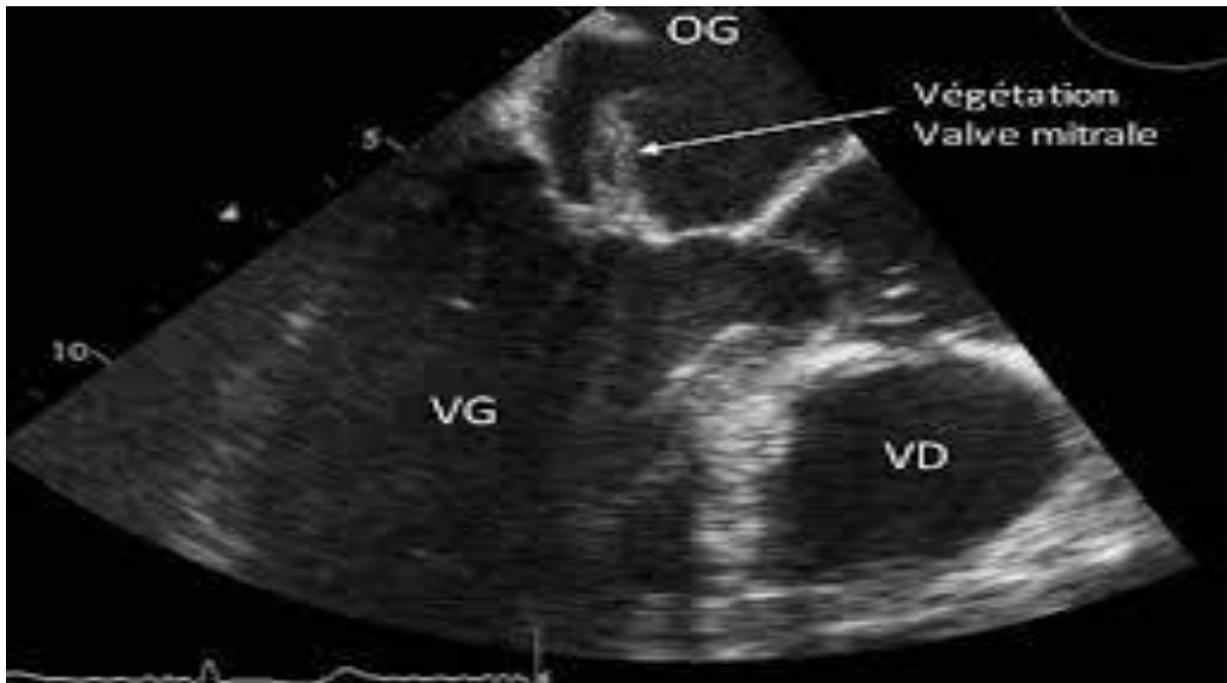
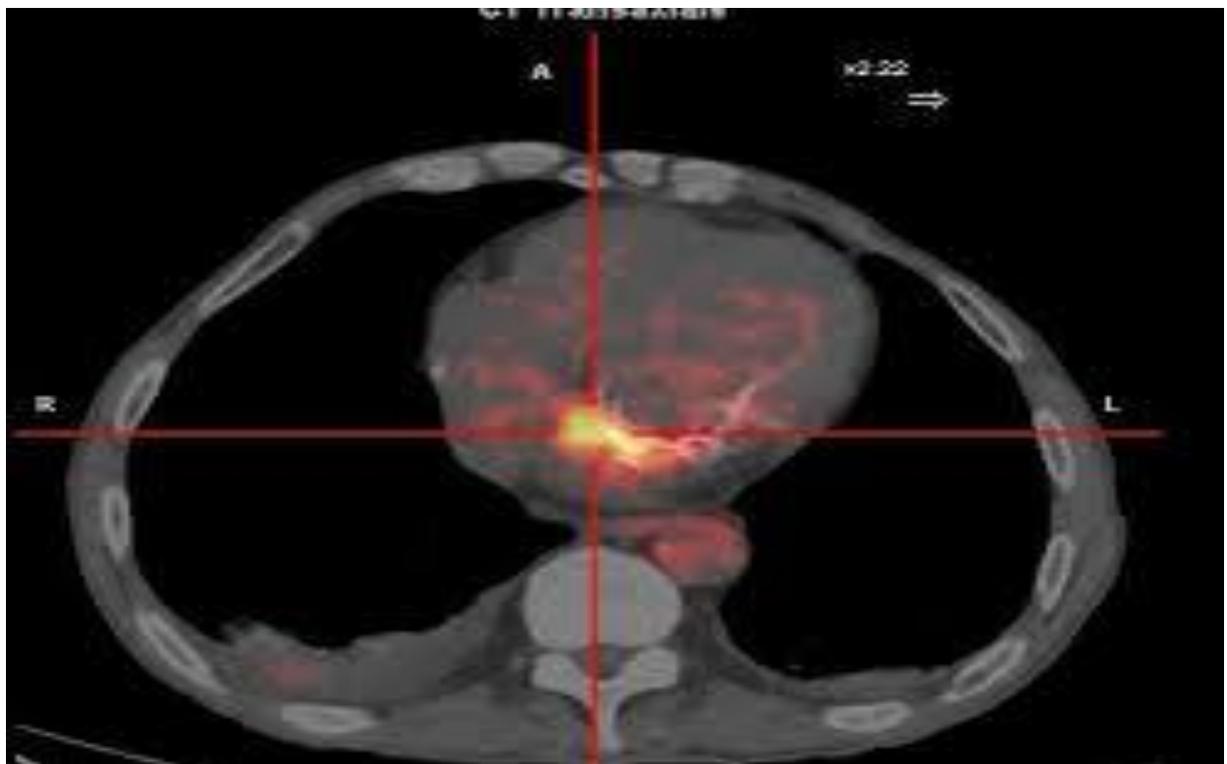


Figure 6: Hypermétabolisme d'une prothèse mitrale au TEP-scan (avec l'aimable autorisation du Dr CHABAN Carole)



2.3 Prise en charge multidisciplinaire

L'EI est une pathologie complexe nécessitant la collaboration de différents spécialistes à chaque étape de la prise en charge. Cette équipe pluridisciplinaire est appelée « Endocarditis Team ». Cette approche, mise en œuvre initialement en France, semble améliorer de façon significative, le pronostic des endocardites.

Dans la première étude, réalisée à Marseille entre 1991 et 2006, comparant une prise en charge standard et une organisation pluridisciplinaire, la mortalité à 1 an est passée de 18,5% à 8,2% (80). Il convient de préciser que les patients présentant une EI à germes rares (bactéries à Gram négatif, champignons, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Brucella spp.*, *Coxiella burnetii* et *Tropheryma whipplei*) étaient exclus de l'étude.

Les résultats d'une étude italienne de 2013 semblent corroborer ces chiffres : après mise en œuvre d'une prise en charge pluridisciplinaire, la mortalité intra-hospitalière est passée de 28 à 13% ($p=0,02$), la mortalité post-opératoire de 47 à 13% ($p\leq 0,001\%$) et la mortalité à 3 ans de 34 à 16% ($p=0,0007$) (81).

Dans une étude espagnole de 2014, la prise en charge multidisciplinaire a fait baisser la mortalité à 1 mois de 36% à 17%, $p=0,003$ (82).

Dans l'étude londonienne de Kaura et al., publiée en 2017, l'organisation d'une prise en charge pluridisciplinaire standardisée a conduit à l'établissement d'un diagnostic d'EI plus précoce, à des stratégies thérapeutiques individualisées plus appropriées, à un raccourcissement du délai avant chirurgie pour les patients ayant une indication chirurgicale (7.8 ± 7.3 jours vs 5.3 ± 4.2 jours; $p=0.004$) et enfin à une amélioration de la survie pour les patients traités médicalement (66,7% versus 42,9%, $p= 0,03$) (83).

Une autre étude française, de 2018, rapporte une mortalité intra-hospitalière de seulement 11,6% dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire (84).

Les recommandations ESC 2015 définissent très précisément l'Endocarditis Team. La présence des spécialistes suivants est requise : chirurgiens cardiaques, cardiologues, anesthésistes-réanimateurs, infectiologues et microbiologistes. Idéalement, doivent également être représentés dans les centres de référence : des cardiologues spécialisés (des valvulopathies, des cardiopathies congénitales, des extractions de pacemaker, de l'échocardiographie et des autres techniques d'imagerie cardiaque), des neurologues, des neurochirurgiens et des spécialistes en neuroradiologie interventionnelle.

Selon les recommandations tous les patients ayant une EI compliquée doivent être transférés au début de leur prise en charge vers le centre de référence. Pour les EI non compliquées, des communications précoces et régulières doivent avoir lieu avec le centre de référence, et en cas de nécessité, le patient doit être adressé en consultation avec les spécialistes compétents.

2.4 Antibiothérapie

2.4.1 Principes généraux

Le succès du traitement de l'endocardite infectieuse repose sur l'éradication du germe par un traitement anti-infectieux adapté. La règle d'or est une antibiothérapie bactéricide, synergique, intraveineuse, à fortes doses et prolongée pendant 2 à 6 semaines en fonction du germe et du terrain. Cependant, ces impératifs sont progressivement remis en question par plusieurs études récentes. L'intérêt d'une antibiothérapie synergique et bactéricide, associant une bêtalactamine et un aminoside, est toujours d'actualité pour les streptocoques oraux et les entérocoques (85–87). En revanche, elle n'est plus recommandée pour les endocardites à staphylocoques sur valves natives, devant l'absence de bénéfice clinique et la potentielle toxicité rénale de la gentamicine (88). Dans une étude espagnole publiée en 2018, l'adjonction de gentamicine à la cloxacilline plus rifampicine, chez des patients ayant une endocardite à staphylocoques sur prothèse valvulaire, n'a pas semblé améliorer la survie (89). Une alternative à une antibiothérapie intraveineuse a été proposée dans plusieurs études. La première, de faible niveau de preuve, a constaté une efficacité de la pénicilline + streptomycine intramusculaires pendant 15 jours pour le traitement des streptocoques viridans (85). Ces résultats sont difficilement interprétables du fait de l'absence de groupe contrôle. Dans une revue de la littérature de 2014, les auteurs concluent que les données disponibles sont insuffisantes pour statuer sur l'efficacité d'un tel schéma. Une antibiothérapie orale pourrait être envisagée chez des toxicomanes présentant une EI du cœur droit à *S. aureus* en cas de difficultés à réaliser l'antibiothérapie intraveineuse (90). Enfin, dans une étude de cohorte de 2016, la réalisation d'un switch vers une antibiothérapie per os en seconde partie de traitement n'a pas augmenté la mortalité ou les rechutes (91).

2.4.2 Daptomycine

La daptomycine a prouvé son intérêt dans le traitement des EI à staphylocoque et à entérocoque (92–94). Elle est néanmoins considérée comme une thérapie alternative dans les recommandations de l'ESC 2015 du fait d'une absence de disponibilité dans certains pays

d'Europe. Lorsqu'elle est utilisée, une posologie élevée est recommandée ($\geq 10\text{mg/kg/j}$) (93,95). Elle doit être associée à un second antibiotique pour augmenter l'activité et diminuer le risque de sélection de mutants résistants (96,97).

2.4.3 Durée du traitement

La durée de traitement d'une EI sur prothèse valvulaire doit être prolongée (au moins 6 semaines) par rapport à une EI survenant sur valve native (de 2 à 6 semaines) (2).

Qu'il s'agisse d'une endocardite sur valve native ou sur prothèse valvulaire, le début du traitement correspond au premier jour d'antibiothérapie efficace (correspondant au premier jour d'obtention d'hémocultures négatives) et non au jour de la chirurgie cardiaque. Si la culture de valve est positive, une nouvelle antibiothérapie peut être entreprise, en se basant sur la sensibilité du germe identifié au niveau de la valve infectée (2).

Dans le cadre d'une infection sur dispositif médical implantable (DMI), les données scientifiques sont insuffisantes pour établir une durée de traitement optimale. Dans la plupart des cas, la durée de l'antibiothérapie devrait être de 4 à 6 semaines (98). Au moins 2 semaines d'antibiothérapie parentérale sont recommandées après extraction du matériel infecté. En cas de bactériémie persistante ($>24\text{h}$), après extraction du matériel et malgré une antibiothérapie adaptée, il est conseillé de poursuivre l'antibiothérapie parentérale pendant au moins 4 semaines (98,99).

2.4.4 Antibiothérapie selon le germe

Les recommandations ESC 2015 concernant l'antibiothérapie ont été reproduites fidèlement : pour les streptocoques [Tableau VI], les staphylocoques [Tableau VII] et les entérocoques [Tableau VIII]. Le traitement empirique à mettre en œuvre avant identification du germe ou en cas d'EI à hémocultures négatives est également présenté [Tableau IX].

Tableau VI: Traitement antibiotique des endocardites infectieuses dues aux streptocoques oraux et aux streptocoques du groupe bovis

Antibiotique	Posologie et schéma	Durée	Commentaires
Streptocoques oraux et digestifs sensibles à la Pénicilline (CMI ≤ 0,125mg/l)			
Traitement standard : 4 semaines			
Pénicilline G	12 à 18 MUI/j IV, en 4 à 6 injections ou en continu	4	Schéma à privilégier chez les patients de plus de 65 ans, ceux ayant une atteinte rénale ou vestibulo-cochléaire. 6 semaines de traitement pour les EI sur valve prothétique.
<i>ou</i> Amoxicilline	100 à 200mg/kg/j IV en 4 à 6 injections	4	
<i>ou</i> Ceftriaxone	2g/j en IV ou IM en 1 injection	4	
Traitement standard : 2 semaines			
Pénicilline G	12 à 18 MUI/j IV, en 4 à 6 injections ou en continu	2	Uniquement recommandé chez des patients avec une EI sur valve native non compliquée et avec une fonction rénale normale.
<i>ou</i> Amoxicilline	100 à 200mg/kg/j IV en 4 à 6 injections	2	
<i>ou</i> Ceftriaxone	2g/j en IV ou IM en 1 injection	2	
Combinée à Gentamicine	3mg/kg/j IV ou IM en 1 injection	2	
Patients allergiques aux bêtalactamines			
Vancomycine	30mg/kg/j IV en 2 injections	4	6 semaines de traitement pour une EI sur prothèse valvulaire.
Streptocoques oraux et digestifs avec une résistance intermédiaire à la Pénicilline (CMI 0,250-2mg/l)			
Traitement standard			
Pénicilline G	24 MUI/j IV, en 4 à 6 injections ou en continu	4	6 semaines de traitement pour une EI sur prothèse valvulaire.
<i>ou</i> Amoxicilline	200mg/kg/j IV en 4 à 6 injections	4	
<i>ou</i> Ceftriaxone	2g/j en IV ou IM en 1 injection	4	
Combinée à Gentamicine	3mg/kg/j IV ou IM en 1 injection	2	
Patients allergiques aux bêtalactamines			
Vancomycine	30mg/kg/j IV en 2 injections	4	6 semaines de traitement pour une EI sur prothèse valvulaire.
Combinée à Gentamicine	3mg/kg/j IV ou IM en 1 injection	2	

Tableau VII: Traitement antibiotique des EI dues aux staphylocoques

Antibiotique	Posologie et schéma	Durée	Commentaires
Valves natives			
Staphylocoques sensibles à la méticilline			
Cloxacilline ou Oxacilline	12g/j IV en 4 à 6 injections	4 à 6	L'association de gentamicine n'est plus recommandée du fait de l'absence de bénéfice et de l'augmentation de la toxicité rénale.
Thérapie alternative* Cotrimoxazole <i>plus</i> Clindamycine	Sulfaméthoxazole 4800mg/j Triméthoprime 960mg/j IV en 4 à 6 injections 1800mg/j IV en 3 injections	1 IV + 5 PO 1	*pour Staphylococcus aureus
Staphylocoques résistants à la méticilline et patients allergiques aux bêta-lactamines			
Vancomycine	30 à 60 mg/kg/j IV en 2 à 3 injections	4 à 6	Pour les patients allergiques à la Pénicilline en l'absence de choc anaphylactique, le traitement recommandé est une céphalosporine (Cefazoline ou Cefotaxime 6g/j IV en 3 injections).
Thérapie alternative* Daptomycine	10mg/kg/j IV en 1 injection	4 à 6	
Thérapie alternative* Cotrimoxazole <i>plus</i> Clindamycine	Sulfaméthoxazole 4800mg/j Triméthoprime 960mg/j IV en 4 à 6 injections 1800mg/j IV en 3 injections	1 IV + 5 PO 1 IV	
Valves prothétiques			
Staphylocoques sensibles à la méticilline			
Cloxacilline <i>avec</i> Rifampicine <i>et</i> Gentamicine	12g/j IV en 4 à 6 injections 900 à 1200mg/j IV ou PO en 2 à 3 doses par jour 3mg/kg/j IV ou IM en 1 injection	≥ 6 ≥ 6 2	Débuter la Rifampicine 3 à 5 jours après la Cloxacilline et la Gentamicine a été recommandé par certains experts.
Staphylocoques résistants à la méticilline et patients allergiques aux bêta-lactamines			
Vancomycine <i>avec</i> Rifampicine <i>et</i> Gentamicine	30 à 60 mg/kg/j IV en 2 à 3 injections 900 à 1200mg/j IV ou PO en 2 à 3 doses par jour 3mg/kg/j IV ou IM en 1 injection	≥ 6 ≥ 6 2	Pour les patients allergiques à la Pénicilline en l'absence de choc anaphylactique, le traitement recommandé est une céphalosporine (Cefazoline 6g/j ou Cefotaxime 6g/j IV en 3 injections).

Tableau VIII: Traitement antibiotique des EI dues aux entérocoques

Antibiotique	Posologie et schéma	Durée	Commentaires
Entérocoques sensibles aux bêtalactamines et à la Gentamicine			
Amoxicilline	200mg/kg/j IV en 4 à 6 injections	4 à 6	6 semaines de traitement recommandées pour des patients présentant des symptômes depuis > 3 mois ou ayant une valve prothétique.
avec Gentamicine	3mg/kg/j IV ou IM en 1 injection	2 à 6	
Amoxicilline	200mg/kg/j IV en 4 à 6 injections	6	Il s'agit de l'association de choix pour des <i>Enterococcus faecalis</i> avec haut niveau de résistance à l'Amoxicilline. Cette association n'est pas active sur <i>Enterococcus faecium</i> .
avec Ceftriaxone	4g/j en IV ou IM en 2 injections	6	
Patients allergiques aux bêtalactamines			
Vancomycine	30mg/kg/j IV en 2 injections	6	
avec Gentamicine	3mg/kg/j IV ou IM en 1 injection	6	

Tableau IX: Propositions d'antibiothérapie pour le traitement empirique initial des endocardites infectieuses chez des patients présentant un tableau sévère (avant identification du pathogène)

Antibiotique	Posologie et schéma	Commentaires
EI communautaire sur valve native ou sur valve prothétique ancienne (≥ 12 mois après chirurgie)		
Amoxicilline	12g/j IV en 4 à 6 injections	Les patients avec une EI à hémocultures négatives nécessitent l'avis d'un infectiologue.
avec Cloxacilline	12g/j IV en 4 à 6 injections	
avec Gentamicine	3mg/kg/j IV ou IM en 1 injection	
Vancomycine	30 à 60mg/kg/j IV en 2 à 3 injections	Pour les patients allergiques aux bêtalactamines.
avec Gentamicine	3mg/kg/j IV ou IM en 1 injection	
Endocardite nosocomiale, associée aux soins ou sur valve prothétique récente (<12mois après chirurgie)		
Vancomycine	30mg/kg/j IV en 2 injections	La Rifampicine est réservée aux EI sur prothèse valvulaire et devrait être débutée après 3 à 5 jours de Vancomycine et Gentamicine d'après certains experts.
avec Gentamicine	3mg/kg/j IV ou IM en 1 injection	
avec Rifampicine	900 à 1200mg/j IV ou PO en 2 à 3 doses	

2.4.5 Effets secondaires des antibiotiques

Outre les effets indésirables classiques attribuables aux différentes familles d'antibiotiques, l'antibiothérapie au cours d'une EI induit des effets indésirables en rapport avec les mécanismes physiopathologiques de cette entité et les doses élevées d'antibiotiques nécessaires à l'éradication des foyers infectieux, notamment des végétations.

L'insuffisance rénale est une problématique fréquente en cas d'EI. Dans une étude espagnole de 2017 (100), 38,7% des patients présentant une EI ont vu apparaître une insuffisance rénale ou ont dégradé leur fonction rénale en cas d'insuffisance rénale préexistante. En l'absence d'insuffisance rénale préexistante, l'apparition d'une insuffisance rénale semblait associée à l'utilisation des antibiotiques (aminoglycosides OR= 1,47 ; IC 95%= 1,096-1,988, $p=0,1$; aminoglycosides plus vancomycine OR=1,49 ; IC95%=1,069-2,09, $p=0,019$). En revanche, chez les patients avec une insuffisance rénale antérieure à l'EI, la dégradation de la fonction rénale était plus fréquente mais semblait associée à la sévérité de l'infection. Une insuffisance rénale aiguë concomitante à un traitement par de fortes doses de cloxacilline survient préférentiellement chez des sujets âgés traités par d'autres agents néphrotoxiques. L'issue est le plus souvent favorable après arrêt de la cloxacilline (101).

D'après une enquête réalisée par l'ANSM, publiée en 2018, le nombre de cas notifiés de cristallurie avérée ou suspectée à l'amoxicilline sodique est en nette augmentation depuis 2010. Certains facteurs favorisants ont été identifiés : forte posologie, pH urinaire acide, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques et mode de préparation ou d'administration non conforme. L'enquête de l'ANSM propose un certain nombre de mesures afin de réduire ce risque (102).

Une étude française, réalisée entre 2008 et 2014 (103), s'est intéressée au problème du surdosage en cloxacilline chez des patients hospitalisés en unité de soins intensifs pour des infections sévères à *Staphylococcus aureus*, notamment des EI. Cette étude a permis de constater que 83,9% des patients étaient surdosés. 23% des patients ont présenté un effet indésirable attribué au traitement, 18% ont présenté des symptômes neurologiques (coma ou encéphalopathie). Une étude australienne de 2017 révèle une association entre des concentrations plasmatiques élevées en bêtalactamines et la survenue d'effets indésirables neurologiques ou d'une néphrotoxicité (104).

Plusieurs études ont rapporté des effets indésirables neurologiques de la cloxacilline, notamment une encéphalopathie (105,106). Des convulsions sont également possibles en cas de surdosage (107).

2.5 Prise en charge chirurgicale

2.5.1 Augmentation du recours à la chirurgie

Le nombre de patients opérés à la phase active d'une EI a augmenté au cours de la dernière décennie passant de 30 à 60% (1,6).

Le développement des techniques chirurgicales associées à la publication d'études démontrant un effet bénéfique de la chirurgie en cas d'endocardite compliquée (47,108–110) a encouragé les médecins à proposer une solution chirurgicale a un nombre croissant de patients.

2.5.2 Délai de prise en charge chirurgicale

Le délai de réalisation de la chirurgie cardiaque a longtemps été source de débats. Actuellement, la tendance est d'opérer les patients précocement. La première étude randomisée sur le sujet, publiée en 2012 dans le *Journal of American Medical Association*, a été réalisée par l'équipe de Kang D. (111). Les patients qui présentaient une endocardite infectieuse avec une atteinte valvulaire sévère et une grande végétation étaient randomisés soit dans le groupe chirurgie précoce soit dans le groupe traitement conventionnel. Le critère de jugement principal incluant décès intra-hospitalier ou évènement embolique a concerné 3% des patients du groupe chirurgie précoce versus 23% dans le groupe traitement conventionnel (IC95%= 0,01-0,82 ; $p=0,03$). D'autres études semblent confirmer ce résultat (63,112,113).

2.5.3 Valve mécanique versus bioprothèse

D'après une méta-analyse de 2017 (Tao et al. (114)) chez des patients présentant une EI, l'implantation de bioprothèses semble associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues (HR = 1.22, 95% CI 1.03 to 1.44, $p = 0.023$) et à une augmentation de la mortalité précoce (RR = 1.21, 95% CI 1.02 to 1.43, $p = 0.033$) par rapport à la pose d'une prothèse mécanique. Le risque de récurrence d'EI et de ré-opération semble également majoré dans le groupe bioprothèse.

2.5.4 Indications chirurgicales

Les recommandations de l'ESC 2015 définissent trois indications chirurgicales en cas d'EI :

La décompensation cardiaque (chirurgie en urgence absolue en cas de choc cardiogénique ou d'œdème pulmonaire réfractaire causés par une atteinte valvulaire), l'infection non contrôlée et la prévention des embolies [Tableau X].

Tableau X: Indications et délais de la chirurgie dans l'EI du cœur gauche

Indications de la chirurgie	Délai
1. Décompensation cardiaque	
El sur valve native ou prothétique, aortique ou mitrale, avec insuffisance ou rétrécissement valvulaire sévère ou fistule causant un œdème pulmonaire réfractaire ou un choc cardiogénique	Urgence absolue
El sur valve native ou prothétique, aortique ou mitrale, avec insuffisance ou rétrécissement valvulaire sévère causant des symptômes d'insuffisance cardiaque ou des signes de mauvaise tolérance hémodynamique à l'échocardiographie	Urgent
2. Infection non contrôlée	
Infection non contrôlée localement (abcès, faux-anévrysme, fistule, augmentation de taille d'une végétation)	Urgent
Infection causée par un champignon ou un germe multi-résistant	Urgent/Au cas par cas
Persistance d'hémocultures positives malgré une antibiothérapie adaptée et un contrôle des foyers infectieux métastatiques	Urgent
El sur prothèse valvulaire causée par un staphylocoque ou par une bactérie Gram négative non HACEK	Urgent/Au cas par cas
3. Prévention des embolies	
El sur valve native ou prothétique, aortique ou mitrale, avec persistance de végétations ≥ 10 mm, après un ou plusieurs épisodes emboliques malgré une antibiothérapie adaptée	Urgent
El sur valve native ou prothétique, aortique ou mitrale, avec végétations ≥ 10 mm, avec une sténose valvulaire sévère et un faible risque opératoire	Urgent
El sur valve native ou prothétique, aortique ou mitrale, avec une végétation de très grande taille ≥ 30 mm	Urgent
El sur valve native ou prothétique, aortique ou mitrale, avec une végétation de grande taille ≥ 15 mm, et pas d'autre indication pour la chirurgie	Urgent

2.5.5 Chirurgie en cas de complications neurologiques

De nombreuses études récentes semblent démontrer qu'une chirurgie cardiaque très précoce en cas d'EI compliquée d'un AVC ischémique n'aggrave pas le pronostic neurologique (115–118).

Concernant les autres complications neurologiques, la conduite à tenir reste mal définie et doit être discutée au cas par cas, en concertation avec les neurologues, les neuroradiologues, les chirurgiens cardiaques et les anesthésistes.

Une étude de faible niveau de preuve rapporte qu'en cas d'abcès cérébral, le drainage chirurgical de l'abcès doit être réalisé avant le remplacement valvulaire (119).

2.5.6 Extraction de DMI

En cas d'EI liée à un DMI, le traitement médical seul est associé à une augmentation de la mortalité et du risque de récurrence (120–122). De ce fait, l'extraction complète du DMI est recommandée dans tous les cas d'EI avérée sur DMI.

2.5.7 Réimplantation

Il convient, dans un premier temps, de réévaluer l'indication du DMI. Le moment optimal pour effectuer une réimplantation n'est pas défini à l'heure actuelle. Le matériel doit être positionné du côté controlatéral. La réimplantation immédiate expose au risque de récurrence (99,123–125). Les hémocultures doivent être stériles depuis 48 heures avant de réimplanter un nouveau matériel. En cas d'infection valvulaire évidente associée, il faut reporter la réimplantation d'au moins 14 jours (99,126).

2.6 Prévention des endocardites infectieuses

Le principe d'une antibioprofylaxie pour prévenir l'EI a été développé sur la base d'études observationnelles (127,128) et de modèles animaux (129). Son but est de prévenir la fixation de bactéries à l'endocarde au cours d'une bactériémie transitoire faisant suite à une procédure invasive (soins dentaires, endoscopie...). Cependant, l'utilisation d'une antibioprofylaxie est controversée (130,131).

Entre 1954 et 2002, l'antibioprofylaxie de l'EI a été recommandée par de nombreux pays pour les patients avec une pathologie cardiaque prédisposante (à haut risque ou à risque modéré). L'idée sous-jacente était de réduire les bactériémies survenant lors d'une procédure invasive pour les patients dont le risque de fixation sur l'endocarde est le plus élevé.

Néanmoins, les études de grande ampleur, chez l'homme, permettant de valider ces hypothèses étaient manquantes. Une synthèse Cochrane de 2004 concluait que les données sont insuffisantes pour valider une antibioprofylaxie de l'EI (132). Par ailleurs, des études ont démontré la survenue de bactériémies régulières au cours d'activité de la vie quotidienne (brossage de dents, repas, mâchage de chewing-gums) (133).

Dès 2002, les recommandations françaises (134) ont amorcé un virage en limitant les indications de l'antibioprofylaxie de l'EI. La plupart des recommandations ont ensuite suivi cette tendance en réservant l'antibioprofylaxie aux patients les plus à risque, notamment les recommandations ESC 2009 (20).

En 2008, les recommandations anglaises du *National Institute for Care and Health Excellence* sont allées encore plus loin, en déconseillant toute antibioprofylaxie, quel que soit le geste réalisé et quel que soit le terrain du patient (135). Une étude de 2011 n'avait pas constaté d'augmentation de l'incidence ou de surmortalité par EI après la publication de ces recommandations (136).

Le débat serait-il tranché ?

Non ! Une étude publiée en 2015 dans *The Lancet*, a analysé les prescriptions d'antibiotiques à visée de prophylaxie pour l'EI et constaté une baisse effective des prescriptions d'antibiotiques. De façon parallèle, les auteurs ont relevé une augmentation de l'incidence de l'EI au Royaume-Uni depuis 2008 (+0,11 pour 10 millions d'habitants par mois, IC95%= 0,05-0,16, $p < 0,0001$) (137). Cette étude ne permet pas d'établir une relation causale entre ces deux phénomènes.

Une revue de la littérature de Cahill et al. (138) suggère également une augmentation de l'incidence des EI dans les pays appliquant une politique de restriction de l'utilisation des antibiotiques à visée d'antibioprofylaxie.

En février 2018, le Dr Sarah Tubiana de l'hôpital Bichat a présenté une thèse sur l'évaluation du risque d'EI à streptocoques oraux à la suite de soins bucco-dentaires invasifs. S'appuyant sur les données de l'Assurance Maladie, 139000 patients porteurs de valves prothétiques ont été recrutés. Au cours du suivi, seulement ¼ des patients ont reçu une antibioprofylaxie pour un geste bucco-dentaire invasif. L'auteure conclut à une probable association entre soins dentaires invasifs et EI à Streptocoques oraux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires. En revanche, la puissance de l'étude était insuffisante pour prouver l'efficacité de l'antibioprofylaxie de l'EI (139).

Le débat reste donc ouvert.

Pour l'heure en France, les recommandations ESC 2015 recommandent une antibioprofylaxie pour les patients à haut risque en cas de procédure à haut risque.

Les patients à haut risque sont :

- ceux ayant une prothèse valvulaire
- ceux ayant un antécédent d'EI
- les patients ayant une cardiopathie congénitale
 - a. Cyanogène
 - b. Ou non cyanogène mais opérée avec du matériel prothétique, dans les 6 mois qui suivent l'intervention ou à vie s'il persiste un shunt ou une régurgitation valvulaire

Les procédures à haut risque sont :

- tout geste sur la gencive ou la région péri-apicale de la dent
- les perforations de la muqueuse orale

Troisième partie : Notre étude

3.1 Justification de la recherche

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant évalué en pratique l'application des recommandations européennes de 2015 concernant la prise en charge globale des EI.

La grande majorité des données concernant l'EI est issue d'études réalisées dans des centres hospitalo-universitaires. Les données épidémiologiques sur les EI prises en charge dans un hôpital général sont peu nombreuses (140–144).

La plupart des thèses françaises concernant les EI se sont intéressées à l'épidémiologie de cette pathologie, ses causes (145,146), ses complications (58), son pronostic (147), au traitement chirurgical (148) et à l'antibioprophylaxie (131). Certaines thèses récentes concernent l'apport du TEP-scanner pour le diagnostic de l'EI (18,149).

L'hôpital de Libourne est un centre hospitalier général n'ayant pas de service de chirurgie cardiaque. La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'infectiologie de Libourne qui a lieu chaque semaine, ne constitue donc pas une Endocarditis Team. Les EI ayant une indication chirurgicale sont présentées à la RCP Endocardite Aquitaine ou bien directement aux chirurgiens cardiaques du CHU de Bordeaux, ou parfois de la clinique Saint Augustin (pour les patients opérés dans ce centre précédemment).

3.2 Objectifs de l'étude

Cette étude a pour objectif principal d'évaluer la conformité de la prise en charge globale des patients présentant une endocardite infectieuse possible ou certaine par rapport aux recommandations européennes de 2015.

Les objectifs secondaires de cette étude sont d'évaluer :

- la conformité de l'antibiothérapie.
- la conformité de la prise en charge chirurgicale.

3.3 Matériel et méthodes

3.3.1 Population

Il s'agissait d'une étude épidémiologique, rétrospective, monocentrique, de type étude de pratique. Elle a été menée au CH de Libourne, hôpital périphérique de 1301 lits dont 557 lits de médecine-chirurgie et obstétrique. Situé au cœur du Libournais, l'établissement accueille une population variée et couvre un large territoire qui s'étend de l'est du bordelais jusqu'aux limites de la Dordogne et des Charentes.

Le recrutement des patients a été effectué par extraction des données issues de 3 sources différentes :

-Tous les dossiers codés I33 (Endocardites aiguës et subaiguës) selon la CIM 10 ont été analysés, grâce à la base de données du Département d'Informatique Médical (DIM).

-Grâce au logiciel SIR, qui intègre les données microbiologiques des patients hospitalisés dans notre hôpital, les hémocultures positives aux principaux germes responsables d'endocardites infectieuses ont été analysées : *Staphylococcus aureus*, groupe *Streptococcus bovis*, streptocoques oraux, streptocoques beta-hémolytiques (groupes A, B, C, G), *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*.

-Enfin, un observatoire des endocardites regroupait le nom des patients présentés en RCP pour une suspicion d'endocardite.

3.3.2 Recherche documentaire

Nous avons interrogé la banque de données PUBMED avec les mots-clés suivants : Infective Endocarditis, Guidelines adherence, General hospital et Interdisciplinary health team [Tableau XI]. La banque de données SUDOC a également été consultée pour rechercher les thèses qui concernaient les EI. Après cette première étape, nous avons analysé les références des articles sélectionnés (méthode de remontée des filières) pour tenter d'obtenir toutes les références concernant le sujet de cette thèse. Le gestionnaire de référence utilisé est Zotero. Les références sont présentées selon le format Vancouver.

Tableau XI: Termes MeSH utilisés pour la recherche documentaire

Thèmes	Langage courant	Termes MeSH	Synonymes
Central	Endocardite infectieuse	Infective endocarditis	
	Respect des recommandations	Guideline adherence	Protocol compliance
Complémentaires	Hôpital périphérique	General hospital	Community hospital
	Equipe multidisciplinaire	Interdisciplinary health team	Multidisciplinary team

3.3.3 Méthode

Nous avons analysé les données issues des dossiers informatisés des patients adultes pris en charge à l'hôpital de Libourne pour une endocardite infectieuse possible ou certaine entre novembre 2015 et août 2018.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge supérieur à 18 ans
- hospitalisation à l'hôpital de Libourne pour une suspicion d'endocardite infectieuse
- présence des critères de Duke modifiés par Li pour une endocardite possible ou certaine, en l'absence des critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de notre étude étaient les suivants :

- absence de réalisation d'hémocultures
- absence de réalisation d'une échocardiographie (trans-thoracique ou trans-oesophagienne)

Les données suivantes ont été recueillies dans le dossier des patients et intégrées dans une base de données :

- données administratives :
 - nom et prénom,
 - sexe,
 - âge,
 - date de naissance

-caractéristiques physiques :

- poids,
- taille,
- indice de masse corporelle

-comorbidités :

- toxicomanie IV,
- insuffisance rénale chronique (définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73m² depuis plus de 3 mois) et dialyse,
- valvulopathie ou autre cardiopathie,
- prothèse valvulaire ou remplacement valvulaire aortique par voie percutanée (TAVI), chirurgie de type Bentall
- pacemaker ou défibrillateur automatisé implantable (DAI),
- cathéter veineux central ou chambre implantable,
- cirrhose,
- diabète,
- score de Charlson (calculé via l'algorithme de la SRLF, voir en annexe 2),
- antécédent d'EI,
- anticoagulation curative,
- allergie à un antibiotique

-données concernant le diagnostic d'EI et le bilan d'extension :

- fièvre,
- souffle cardiaque,
- apparition d'un nouveau souffle cardiaque ou modification d'un souffle connu,
- signes d'insuffisance cardiaque,
- spondylodiscite,
- altération de l'état général (anorexie et/ou amaigrissement)
- nombre d'hémocultures positives,
- phénomènes vasculaires,
- phénomènes immunitaires (seul le facteur rhumatoïde a été recherché pour certains patients),
- accident vasculaire cérébral symptomatique,
- embolies cérébraux à l'imagerie,
- embolies spléniques,
- embolies rénaux,
- autres embolies,
- réalisation d'une ETT,
- réalisation d'une ETO,

- présence d'une végétation,
- taille de la végétation,
- fuite valvulaire,
- abcès intra cardiaque,
- fistule intra cardiaque,
- perforation valvulaire,
- anévrisme intra cardiaque,
- rupture de cordage,
- désinsertion d'une valve prothétique,
- réalisation d'un TEP-scan,
- confirmation ou non du diagnostic par le TEP-scan,
- réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien,
- réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou d'un scanner cérébral,
- valve(s) atteinte(s),
- atteinte d'une valve native ou d'une prothèse valvulaire,
- infection du pacemaker ou du DAI,
- porte d'entrée suspectée,
- infection associée aux soins,
- identification du germe,
- rechute ou réinfection,
- biologie : Protéine C réactive = CRP (en mg/l), leucocytes (en G/l), créatininémie (en $\mu\text{mol/l}$) et calcul du débit de filtration glomérulaire par le score de Cockcroft (en ml/min/1,73m^2)

-données concernant le traitement antibiotique :

- molécule(s),
- posologie(s),
- durée totale du traitement,
- voie(s) d'administration

-données concernant la prise en charge chirurgicale :

- réalisation d'une chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire,
- extraction du pacemaker,
- indication(s) chirurgicale(s) selon les recommandations ESC 2015 : décompensation cardiaque, infection non contrôlée, prévention des embolies,
- raison(s) de l'absence de chirurgie le cas échéant : pas d'indication chirurgicale, âge et comorbidités, absence de raison précisée dans le dossier, avis du centre de référence,
- avis du chirurgien cardiaque

-données de suivi :

- mortalité intra-hospitalière,
- prise en charge discutée au cours d'une RCP d'infectiologie à Libourne,
- prise en charge discutée au cours de la RCP Endocardites Aquitaine (organisée par le CHU de Bordeaux toutes les semaines, avec présence de l'Endocarditis Team, en vidéoconférence pour les autres centres)

Certains dossiers informatisés apparaissaient incomplets. Pour les informations manquantes, nous avons sollicité les archives de l'hôpital de Libourne afin d'obtenir les dossiers papiers des patients concernés. Enfin, pour les patients dont une partie de la prise en charge a été réalisée dans un autre centre hospitalier, nous avons appelé les services concernés pour obtenir les informations nécessaires qui nous ont été faxées (principalement compte-rendu opératoire et compte-rendu d'hospitalisation au CHU de Bordeaux et à la clinique Saint-Augustin, identification des germes par hémocultures et nombre d'hémocultures positives au CH de Blaye et au CH de Sainte-Foy-la-Grande).

Ces données ont été colligées dans une base de données et anonymisées.

Pour chaque patient, une fiche « RCP endocardite » a été réalisée [Annexe 1], en se basant sur la fiche avis RCP Endocardite Aquitaine au CHU de Bordeaux. Elle résume chaque étape de la prise en charge : histoire de la maladie, nature de l'infection, échocardiographie, imagerie, biologie, microbiologie, traitements anti-infectieux, chirurgie cardiaque et devenir du patient. Enfin, un paragraphe est dédié à l'évaluation de la conformité.

Nous avons sollicité le Docteur Fabrice Camou, référent infectieux à la RCP Endocardite Aquitaine au CHU de Bordeaux, pour statuer sur le caractère conforme ou non conforme des différentes étapes de la prise en charge au regard des recommandations européennes de 2015 :

-prise en charge diagnostique : EI certaine, possible ou exclue

-prise en charge médicale : antibiothérapie globale, molécule, posologie, durée

-prise en charge chirurgicale

-prise en charge globale

Les dossiers litigieux ont été rediscutés au cours d'une conférence téléphonique.

La conformité de la prise en charge globale par rapport aux recommandations européennes de l'ESC 2015 constituait le critère de jugement principal.

3.3.4 Analyse statistique

L'analyse a consisté en une description des caractéristiques cliniques, microbiologiques, échographiques, thérapeutiques et évolutives de la population.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et les variables quantitatives sous la forme de leur moyenne avec écart-type (DS) et de leur médiane.

L'analyse univariée a comparé la conformité de la prise en charge globale versus la non-conformité. Un test exact du Chi² de Pearson a été utilisé pour les comparaisons intergroupes pour les variables qualitatives et un test de t de Student pour les variables quantitatives. Un risque de première espèce de 5% est retenu comme seuil de signification. Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique est StataIC13.1.

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés (récépissé n°Mtl2503142T).

3.4 Résultats

3.4.1 Schéma de l'étude

Parmi les 85 patients dont le dossier était codé I33 au DIM, 69 ont été inclus. Les 16 patients non-inclus étaient répartis comme suit :

- deux patients pris en charge à Bordeaux pour leur EI et hospitalisés à Libourne a posteriori
- sept bactériémies isolées ne répondant pas aux critères de Duke modifiés
- une endocardite non infectieuse
- absence de réalisation d'une échocardiographie pour six patients (critère d'exclusion).

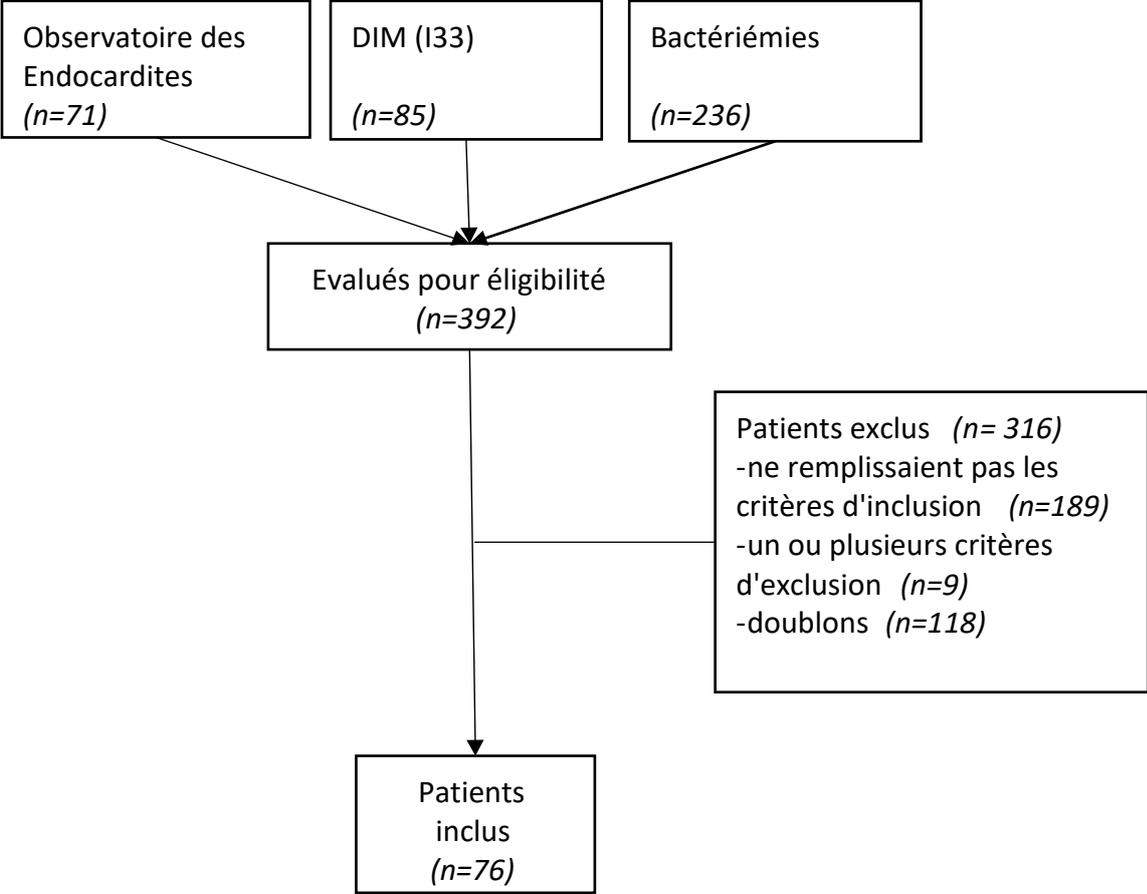
Concernant les 71 patients de l'Observatoire des endocardites, 6 nouveaux patients ont été inclus.

Parmi les bactériémies à germes fréquemment responsables d'EI :

- 62 patients ont présenté au moins 1 hémoculture positive à *Enterococcus faecalis* ou *Enterococcus faecium*. 1 nouveau patient a été inclus.
- 49 patients ont présenté au moins 1 hémoculture positive à streptocoque (oraux, groupe D, et bêta-hémolytiques). Aucun nouveau patient n'a été inclus.
- 125 patients ont présenté au moins 1 hémoculture positive à *Staphylococcus aureus*. Aucun nouveau patient n'a été inclus.

Le schéma de l'étude est illustré par la Figure 7.

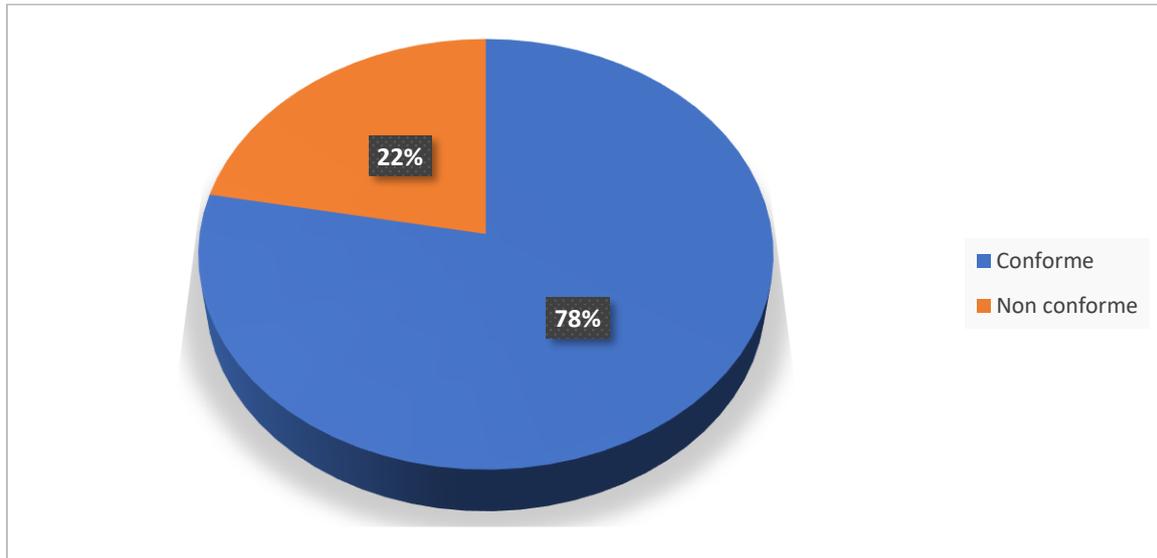
Figure 7: Schéma de l'étude



3.4.2 Objectif principal : conformité de la prise en charge globale

Pour cinquante-neuf patients (78%), la prise en charge globale a été jugée conforme [Figure 8].

Figure 8: Conformité de la prise en charge globale, n=76



La conformité et la non-conformité de la prise en charge globale ont été comparées au moyen d'une analyse univariée [tableau XII].

Les facteurs suivants semblaient associés à une augmentation du risque de prise en charge globale non conforme :

- la survenue d'une EI sur une valve prothétique ($p=0,030$),
- l'absence d'arguments pour une EI à l'échocardiographie (non significatif),
- l'incertitude concernant la ou les valve(s) infectée(s) (non significatif),
- l'absence de documentation microbiologique (non significatif).

A l'inverse, les facteurs suivants semblaient associés à une prise en charge globale conforme :

- une EI survenant sur une valve native ($p=0,030$),
- la visualisation d'une végétation à l'échocardiographie ($p=0,006$),
- la mise en évidence à l'imagerie d'un embole extra-cérébral ($p=0,015$),
- un antécédent de valvulopathie (p incalculable).

Tableau XII: Analyse univariée comparant les prises en charge globales conformes et non-conformes

	Total n=76	PEC globale conforme n=59 (78%)	PEC globale non- conforme n=17 (22%)	p
Caractéristiques des patients, n (%)				
Sexe masculin	50 (66)	41 (82)	9 (18)	NS
Age ≥ 75 ans	44 (58)	30 (68)	14 (32)	0,092
Antécédent d'EI	7 (9)	4 (57)	3 (43)	NS
Valve prothétique	40 (53)	27 (68)	13 (32)	0,025
Valvulopathie préexistante	13 (17)	13 (100)	0 (0)	NR
DMI intra-cardiaque	17 (22)	11 (65)	6 (35)	NS
Insuffisance rénale chronique	14 (18)	9 (64)	5 (36)	NS
Diabète	35 (46)	28 (80)	7 (20)	NS
Cirrhose	4 (5)	4 (100)	0 (0)	NR
Anticoagulation	35 (46)	27 (77)	8 (23)	NS
Caractéristiques de l'EI, n (%)				
El sur valve native	40 (53)	35 (88)	5 (12)	0,030
El sur valve prothétique	36 (47)	24 (67)	12 (33)	0,030
Infection de DMI intra-cardiaque associée	7 (9)	6 (86)	1 (14)	NS
Infection associée aux soins	37 (49)	27 (73)	10 (27)	NS
El certaine (critères ESC 2015)	55 (72)	44 (80)	11 (20)	NS
Porte d'entrée identifiée	44 (58)	33 (75)	11 (25)	NS
Lésions intracardiaques, n (%)				
Echocardiographie normale	7 (9)	2 (28)	5 (71)	NS
Végétation	52 (68)	45 (87)	7 (13)	0,006
Abcès	18 (24)	13 (72)	5 (28)	NS
Siège de l'EI, n (%)				
Aortique	41 (54)	32 (78)	9 (22)	NS
Mitrale	29 (38)	25 (86)	4 (14)	NS
Tricuspide	3 (4)	1 (33)	2 (67)	NS
Indéterminé	5 (7)	3 (60)	2 (40)	NS
Microorganismes, n (%)				
Pas de germe identifié	5 (7)	2 (40)	3 (60)	NS
Staphylocoques	25 (33)	20 (80)	5 (20)	NS
Streptocoques	28 (37)	23 (82)	5 (18)	NS
Entérocoques	16 (21)	13 (81)	3 (19)	NS
Chirurgie valvulaire, n (%)	13 (17)	12 (92)	1 (8)	NS
Evolution, n (%)				
Décompensation cardiaque	11 (14)	7 (12)	4 (24)	NS
Embole extra-cérébral	28 (37)	27 (96)	1 (4)	0,015
Embole cérébral	23 (30)	15 (65)	8 (35)	0,087
Pas d'embolie	35 (46)	26 (74)	9 (26)	NS
Décès intra-hospitalier, n (%)	17 (22)	12 (71)	5 (29)	0,429

NS : non significatif NR : non réalisable

3.4.3 Objectifs secondaires

3.4.3.1 Conformité de l'antibiothérapie documentée

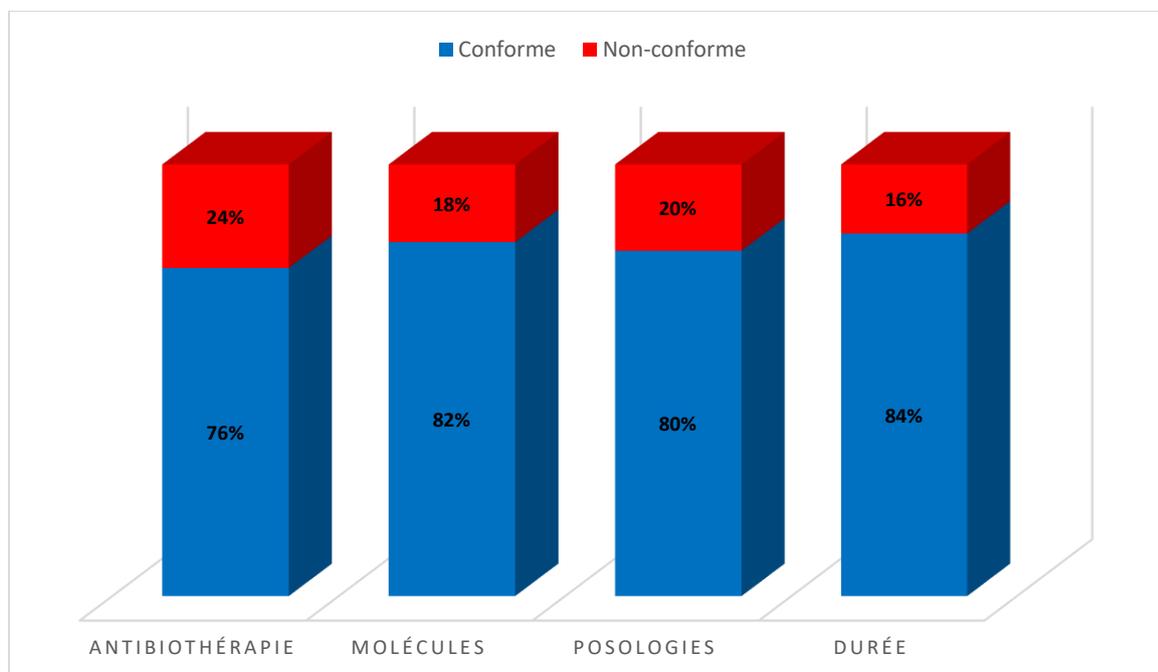
L'antibiothérapie documentée a été jugée conforme pour 58 patients (76%) [Figure 9] :

- ✓ Le choix des molécules était conforme pour 62 patients (82%)
- ✓ Les posologies étaient conformes pour 61 patients (80%)
- ✓ Les durées de traitement étaient conformes pour 49 patients (84%)

Pour les durées de traitement, dix-huit patients n'ont pas été pris en compte dans l'analyse : dix patients décédés pendant la durée du traitement et huit patients transférés vers un centre chirurgical pour lesquels il n'a pas été possible de récupérer la durée du traitement antibiotique.

Les dossiers pour lesquels l'antibiothérapie était classée non conforme sont présentés en Annexe 3.

Figure 9: Conformité de l'antibiothérapie



Concernant la non-conformité de l'antibiothérapie, quatre cas d'EI à hémocultures négatives sur six (67%) sont non conformes et deux cas d'EI à germes inhabituels (*Escherichia coli* et *Candida parapsilosis*) sont non conformes (100%). Les cas d'EI à germes habituels, tels que streptocoque, staphylocoque et entérocoque, sont respectivement non conformes dans 21%, 20% et 13% des cas.

3.4.3.2 Conformité de la prise en charge chirurgicale

La prise en charge chirurgicale a été jugée conforme pour 67 patients (88%).

La chirurgie est non conforme pour 16% des EI à staphylocoque, 13% des EI à entérocoque et 7% des EI à streptocoque.

Un remplacement valvulaire a été réalisé chez treize patients (17%), ces derniers ayant tous une indication chirurgicale. Quatre patients (5%) ont nécessité une extraction des sondes de leur pacemaker. Parmi les patients ayant une EI certaine, douze patients (22%) ont été opérés.

Quarante-trois patients (57%) avaient au moins une indication chirurgicale. Les indications de chirurgie étaient : une « infection non contrôlée » pour 26 patients (34%), la « prévention des embolies » pour 17 patients (22%) et la « décompensation cardiaque » pour 10 patients (13%).

Pour les 63 patients non-opérés (78%), la raison principale était :

- l'absence d'indication chirurgicale : 35 cas (56%)
- le décès précoce du patient : 2 cas (3%)
- l'avis du centre de référence ou du chirurgien cardiaque : 11 cas (19%)
- le mauvais état général : 7 cas (12%)
- l'absence de justification dans le dossier : 8 cas (14%)

Les patients non-opérés malgré une indication chirurgicale sont présentés en Annexe 4.

Le risque de ne pas être opéré augmente pour les patients ayant un score de Charlson ≥ 6 (OR= 6,6 ; IC95%= 1,7-26,8 ; $p= 0,004$) ainsi que pour les patients dont l'âge est ≥ 78 ans (OR= 8,4, IC95%= 1,7-40,9, $p=0,002$).

3.4.3.3 *Prise en charge pluridisciplinaire*

Cinquante-trois patients (70%) ont été présentés en RCP d'infectiologie à l'hôpital de Libourne et onze d'entre eux (14%) ont également été présentés à la RCP Endocardite Aquitaine.

La présentation des patients en RCP d'infectiologie à Libourne ou en RCP Endocardite Aquitaine n'était pas associée à une plus grande conformité de la prise en charge globale (respectivement $p=0,423$ et $p=0,253$).

3.4.3.4 *Mortalité intra-hospitalière*

Dix-sept patients (22%) sont décédés pendant l'hospitalisation.

Une prise en charge globale conforme n'est pas associée à une réduction de la mortalité intrahospitalière ($p=0,429$).

Le risque de décès intra-hospitalier pour les patients de < 78 ans est de 11% versus 33% pour ceux ≥ 78 ans (OR=3,3, IC95%= 1,05-9,9, $p=0,025$).

Un score de Charlson ≥ 6 est associé de façon statistiquement significative au risque de décès intra-hospitalier (OR= 4,6 ; IC95%=1,3-16,2 ; $p=0,028$).

L'absence de chirurgie cardiaque n'est pas associée à une augmentation de la mortalité intra-hospitalière ($p=0,507$).

Une EI à *S. aureus* n'est pas associée à un surrisque de mortalité ($p=0,337$).

3.5 Discussion

Nous avons inclus un total de 76 patients présentant une endocardite infectieuse dont 55 étaient des EI certaines (72%), ce qui représente une cohorte importante pour un centre hospitalier périphérique sans chirurgie cardiaque

3.5.1 Commentaires de nos résultats

3.5.1.1 Objectif principal

La prise en charge globale dans endocardites infectieuses au CH de Libourne a été jugée conforme dans près de 80% des cas. Ce résultat est très encourageant pour un centre n'ayant pas d'Endocarditis Team.

La survenue d'une EI sur valve prothétique est associée à une prise en charge globale non conforme ($p=0,030$). Ce résultat n'est pas étonnant. L'antibiothérapie des EI sur valve prothétique est plus complexe car les molécules utilisées ont plus de toxicité surtout chez des patients âgés avec de nombreuses comorbidités. La durée de l'antibiothérapie doit être augmentée ce qui augmente le risque de toxicité et de complications. La réintervention en chirurgie cardiaque est un facteur indépendant de mortalité, notamment en cas d'EI, ce qui peut conduire l'équipe médicale ou le chirurgien cardiaque à récuser les patients porteurs d'une bioprothèse (150).

La présence d'une végétation à l'échocardiographie (critère majeur) ou d'un embolie extra-cérébral à l'imagerie (critère mineur) est associée à une prise en charge globale conforme (respectivement $p=0,006$ et $p=0,015$). Ceci pourrait s'expliquer par l'apport fondamental de ces deux éléments pour le diagnostic d'EI. La prise en charge en serait facilitée. Dans la même logique, mais de façon non statistiquement significative, l'incertitude diagnostique (hémocultures négatives, échocardiographie « normale » ou incertitude concernant la valve infectée) semble favoriser une prise en charge globale non conforme.

3.5.1.2 Objectifs secondaires

3.5.1.2.1 Conformité de l'antibiothérapie :

L'antibiothérapie documentée est considérée conforme dans 76% des cas. Ce résultat est proche de celui rapporté dans l'étude de Rodriguez Esteban et al., publiée en 2017, qui retrouve 64,9% de conformité de l'antibiothérapie en se basant sur les recommandations ESC 2004/2009 (3).

Nous constatons que l'antibiothérapie est le plus souvent conforme pour les EI liées à un germe fréquemment responsable d'EI. En revanche, la conformité est bien moindre pour les six cas d'endocardites à hémocultures négatives. Cette constatation a également été faite par Tissot-Dupont et al., dans une étude internationale publiée en 2017 dans *Clinical Microbiology and Infection*. La conformité de l'antibiothérapie par rapport aux recommandations ESC 2015/ AHA 2015 était évaluée à 58%. Ce taux de conformité reflétait de grandes variations en fonction de la situation clinique : 100% de conformité en cas de situation clinique simple (endocardite à streptocoque ou à entérocoque), 60% de conformité pour les endocardites à Staphylocoque, 0 % de conformité pour les endocardites à hémocultures négatives (4). La conformité de l'antibiothérapie dépend donc en partie de l'étiologie microbienne de l'EI.

L'analyse des dossiers non-conformes nous permet d'évoquer d'autres facteurs impliqués. Certains patients ont été hospitalisés dans un service de médecine peu habitué à prendre en charge des EI. Une partie d'entre eux n'a pas pu bénéficier d'un avis du référent infectieux. Enfin, 30% des patients n'ont pas été présentés en RCP d'infectiologie. La tendance actuelle est d'hospitaliser les patients présentant une endocardite possible ou certaine dans le service d'infectiologie, ce qui semble très nettement améliorer la conformité des prises en charge de l'antibiothérapie. D'autres centres périphériques fonctionnent selon ce même principe (151). L'évaluation de la conformité de l'antibiothérapie semble s'améliorer au cours du temps. Notre étude ayant débutée juste après la publication des recommandations, ceci pourrait traduire le temps nécessaire aux professionnels concernés pour s'approprier le contenu des recommandations.

3.5.1.2.2 Conformité de la chirurgie :

Le taux de conformité de 88% semble positif à première vue. Cependant, ce chiffre témoigne du fait que 12% des patients avaient une indication chirurgicale et n'ont pas été opérés. Aucune justification n'était disponible dans le dossier du patient. A ce titre, des progrès restent à faire. Dans les années à venir, tous les patients ayant une EI possible ou certaine devront être présentés en RCP d'infectiologie. En l'absence de chirurgie malgré une indication chirurgicale, la fiche de RCP et le compte rendu d'hospitalisation devront en préciser les raisons.

Concernant le recours à une chirurgie valvulaire, nos données diffèrent par rapport aux études réalisées dans des centres de référence hospitalo-universitaires. Seuls 17% des patients de notre étude ont pu bénéficier de cette intervention et 22% pour les patients ayant une EI certaine, contre 50 à 60% des patients dans les centres de référence (5,152).

Une des explications pourrait être le biais de recrutement des centres de référence ayant une Endocarditis Team, vers lesquels sont transférés les patients qui nécessitent une chirurgie cardiaque. Cependant, il est intéressant de noter que 54% de nos patients avaient une indication chirurgicale et que seuls 17% ont été opérés. Cela est peut-être lié au fait que les patients étaient plus âgés et avaient plus de comorbidités. Nos patients étaient plus âgés, avec un âge moyen de 74,8 ans, par comparaison avec notre centre de référence dont l'âge moyen des patients est de 65,7 ans (5).

L'analyse des dossiers révèle que le plus souvent, les patients ne sont pas opérés, parce qu'ils ont été récusés de la chirurgie.

Des études complémentaires seraient utiles pour tenter de déterminer si ce faible recours à une chirurgie cardiaque pourrait être responsable d'un excès de mortalité. En effet, dans certaines études, l'absence de chirurgie cardiaque est un facteur associé de façon significative à la mortalité (48,153). Néanmoins, un faible recours à la chirurgie n'est pas systématiquement péjoratif. L'étude de Bor et al., publiée en 2013, a analysé sur 12 années consécutives une base de données nationale (*Nationwide Inpatient Sample*) représentant 8 millions d'hospitalisations annuelles aux Etats-Unis. Seuls 9,6% des patients ont été opérés, avec une mortalité intra-hospitalière faible de 14,5% (36). Une autre étude réalisée en 2018 dans un CHU de Crète a inclus 82 patients. Dix-neuf patients (23%) avaient une indication chirurgicale. Neuf patients (11%) seulement ont été opérés ; les dix autres patients ayant refusé la chirurgie. La mortalité intra-hospitalière est de seulement 11% (70).

Une des questions induites par notre étude concerne les patients avec une indication chirurgicale mais en très mauvais état général. Doivent-ils systématiquement être transférés vers le centre de référence comme le suggèrent les recommandations actuelles, ou la décision de ne pas opérer certains patients peut-elle être prise par la RCP d'infectiologie de Libourne ?

3.5.1.3 Mortalité :

Le taux de décès intra-hospitalier de 22% paraît cohérent avec les données de la littérature. Quelques études récentes, précédemment citées, rapportent un taux de décès intra-hospitalier plus faible, entre 10% et 15%. Les caractéristiques de notre cohorte avec une moyenne d'âge très élevée et de nombreuses comorbidités semblent expliquer cette différence de mortalité. Dans le sous-groupe des patients de moins de 78 ans, la mortalité est de 11%. En revanche, la mortalité des patients de plus de 78 ans est de 33% ($p=0,025$). Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés par Oliver et al. dans une publication sur l'EI chez les octogénaires. La mortalité à un an chez les patients de plus de 80 ans était de 37,3% versus 19,7% chez les patients de moins de 80 ans et seulement 13% chez ceux de moins de 65 ans ($p=0,009$) (154).

3.5.1.4 Prise en charge pluridisciplinaire :

Les recommandations ESC 2015 préconisent une prise en charge pluridisciplinaire, qui a prouvé une diminution de morbi-mortalité dans l'EI (80,81,83). Parmi les patients de notre cohorte, seuls 70% ont bénéficié d'une évaluation à la RCP d'infectiologie de Libourne. La sollicitation d'un infectiologue pour les pathologies infectieuses complexes devient systématique mais ne l'était pas au début de notre étude. L'avis du référent infectieux pour les patients suspects de présenter une EI (par exemple, tous les patients présentant une bactériémie sans porte d'entrée évidente) semble un des éléments susceptible d'améliorer la prise en charge des patients.

Le nombre de patients présentés à la RCP Endocardite Aquitaine est insuffisant alors que cette RCP est organisée chaque semaine et facilement accessible via la vidéoconférence. Tous les patients ayant une indication chirurgicale ou une endocardite compliquée devraient y être présentés.

3.5.2 Limites de notre étude

S'agissant d'une étude rétrospective, le niveau de preuve scientifique est donc faible. Par ailleurs, les résultats de cette étude concernent l'hôpital de Libourne et ne peuvent être extrapolés à un autre CH.

Biais de sélection : Il est limité par l'utilisation de 3 outils différents lors de la sélection des patients. L'analyse des dossiers du DIM était de loin l'outil le plus utile pour le recrutement de nos patients.

Biais d'exclusion : Il est indiscutable. Du fait de la question posée, les patients qui n'avaient pas bénéficié d'au moins une hémoculture et une échocardiographie ont été exclus. Ces patients n'ont pas été diagnostiqués, n'ont pas bénéficié de bilan d'extension et, par conséquent, n'ont probablement pas été traités de façon adéquate. Ceci représente une des faiblesses de notre étude.

« Perdus de vue » : Le suivi des patients ne faisait pas partie des objectifs de notre étude. Néanmoins, le traitement des EI dure au minimum de 2 à 6 semaines. Pour les patients transférés dans le centre de référence (CHU de Bordeaux) ou à la clinique Saint Augustin, il a été difficile de récupérer l'intégralité du dossier. Certains paramètres manquent parfois, notamment la durée ou la posologie du traitement antibiotique reçu. De même pour les patients hospitalisés au CH de Libourne dans un service n'appartenant pas au pôle du service de maladies infectieuses, certaines données étaient parfois indisponibles (notamment la taille des végétations).

Biais d'analyse : La synthèse faite pour chacun des dossiers a été réalisée selon un modèle standardisé dans un but d'objectivité. Néanmoins, il est possible, que pour certains dossiers, la présentation des résultats ait été susceptible d'influencer l'expert dans un sens ou dans un autre. Pour rappel, le caractère conforme ou non-conforme de la prise en charge a été établi par un expert, habitué à la prise en charge des endocardites infectieuses et référent de la RCP Endocardite régionale. L'expert était informé du devenir de chaque patient, ce qui est susceptible de l'avoir influencé. Par ailleurs, l'expert pouvait être favorable à la conformité pour les patients ayant bénéficié d'une RCP Endocardite à Bordeaux. Pour tenter de limiter ce biais, une analyse indépendante réalisée avec les 2 infectiologues du service de maladies infectieuses de Libourne a permis de comparer les conformités obtenues. Les dossiers discordants ont été discutés avec le Dr Camou en audioconférence. En cas de désaccord, l'avis du Dr Camou faisait référence. Cette évaluation est discutable. Idéalement, l'établissement du caractère conforme des prises en charge aurait dû être décidé au cours d'une réunion pluridisciplinaire avec des experts référents de chaque spécialité. Cette évaluation a été retenue pour des raisons de simplicité, notamment la difficulté de réunir des spécialistes pour évaluer 79 dossiers, ce qui représente un investissement conséquent en termes de temps. Enfin, l'évaluation faite par le Docteur Camou est réalisée en fonction des recommandations

ESC 2015 mais également en fonction des dernières données de la science. Un des exemples est l'utilisation de la daptomycine qui est citée dans les recommandations mais non recommandée. Nous l'avons utilisée dans la majorité des EI à SARM ou à SCN meti-R sans que notre prise en charge ait été classée non-conforme par l'expert, considérant qu'il s'agissait d'une indication reconnue par la majorité des experts (68,92,93). L'expert a exprimé la difficulté de classer certaines prises en charge globales en conforme ou non-conforme. Il aurait souhaité pouvoir classer certaines prises en charge « partiellement conformes ». L'idée d'un index d'adéquation thérapeutique nous a également été suggérée, mais finalement non retenue par crainte d'obtenir des résultats ininterprétables (155,156).

3.5.3 Perspectives

Ce travail doit être poursuivi. Les résultats de notre étude permettent d'établir un état des lieux des pratiques concernant la prise en charge globale des EI au CH de Libourne. Une réévaluation dans 3 ans serait intéressante, dans une logique d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) (157). Cette démarche a déjà prouvé son efficacité : dans une étude réalisée au centre hospitalier de Seclin en 2012 sur la prise en charge anti-infectieuse des bactériémies, la mise en œuvre d'actions correctives dans une démarche d'EPP permettait une amélioration significative de la conformité des traitements probabilistes (de 50 à 84%, $p=0,004$) et une amélioration non significative des traitements documentés (de 77 à 84%, $p=0,354$) (158).

Certaines mesures sont déjà envisagées dans notre CH pour améliorer la prise en charge des patients ayant une EI :

- L'incitation à présenter au référent infectieux tous les cas d'EI et de bactériémies sans porte d'entrée évidente.
- La désignation d'un cardiologue référent pour la prise en charge des endocardites et participant à la RCP d'infectiologie.
- L'amélioration du parcours de soins du patient adressé en chirurgie cardiaque. Ceci implique une meilleure communication entre les équipes médico-chirurgicales des différents centres. Dans ce contexte, la mise en application du dossier médical personnel pourrait constituer une aide à l'amélioration des pratiques en compilant les comptes-rendus d'hospitalisation et les comptes-rendus opératoires et éviter ainsi une perte de données lors de la prise en charge globale du patient.
- Un projet d'installation de TEP-scan au CH de Libourne est prévu pour l'horizon 2020. Ce projet serait susceptible de faciliter le diagnostic des EI sur prothèses valvulaires et de préciser

le bilan d'extension dans le cas où les examens usuels ne permettent pas de conclure avec certitude ou ne sont pas réalisables.

-Enfin un projet de recherche clinique est en cours de construction avec d'autres hôpitaux périphériques français, sans chirurgie cardiaque, afin d'évaluer le taux de patients opérés d'EI et de comparer ces résultats aux CHU ayant une équipe pluridisciplinaire de type Endocarditis Team.

Conclusion

Il s'agit de la première étude évaluant la conformité de la prise en charge globale des endocardites infectieuses par rapport aux recommandations européennes de 2015.

Malgré l'absence d'Endocarditis Team dans notre centre, la prise en charge globale des patients hospitalisés au CH de Libourne pour une endocardite infectieuse est le plus souvent conforme aux recommandations ESC 2015. Ce résultat témoigne des efforts réalisés dans notre établissement pour permettre une prise en charge pluridisciplinaire grâce à la création d'une RCP d'infectiologie.

Les études concernant l'endocardite infectieuse sont réalisées principalement dans des centres hospitalo-universitaires. Notre étude, effectuée dans un centre hospitalier périphérique sans chirurgie cardiaque, montre que les patients ayant une endocardite infectieuse sont moins souvent opérés. Ces patients sont plus âgés et ont plus de comorbidités que les cohortes de patients inclus dans les centres de référence.

Des pistes de travail sont envisagées pour continuer à améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des endocardites infectieuses dans notre centre, avec notamment un cardiologue désigné pour être référent endocardite.

Sources de financement : les auteurs déclarent n'avoir reçu aucun financement pour la conduite de cette étude.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Résumé

Objectifs Ce travail évalue la conformité de la prise en charge globale des patients présentant une endocardite infectieuse (EI) par rapport aux recommandations européennes de 2015. L'hypothèse testée est l'obtention d'une conformité de la prise en charge globale pour au moins 50% de nos patients.

Patients et Méthodes Cette étude rétrospective, a eu lieu à l'hôpital de Libourne entre novembre 2015 et août 2018. Ont été inclus les patients adultes présentant une EI répondant aux critères de Duke modifiés, ayant bénéficié d'au moins une hémoculture et une échocardiographie. Les données concernant chaque patient ont été extraites via leur dossier informatique, synthétisées à l'aide d'une fiche standardisée et soumises à l'évaluation d'un expert référent dans la prise en charge de l'EI. Ce dernier devait statuer sur le caractère conforme de la prise en charge globale (chirurgie et antibiothérapie).

Résultats Sur les soixante-seize patients inclus, cinquante-cinq (72%) présentaient une EI certaine et vingt-et-un (28%) une EI possible. Cinquante-neuf patients (78%) présentaient une prise en charge globale conforme aux recommandations. La survenue d'une EI sur valve prothétique était associée à une prise en charge globale non conforme ($p=0,030$) tandis que la présence d'une végétation ou d'un embole extra-cérébral étaient associés à une prise en charge globale conforme (respectivement $p=0,006$ et $p=0,015$). L'antibiothérapie et la prise en charge chirurgicale étaient jugées conformes respectivement pour 76% et 88% des patients. La mortalité intra-hospitalière concernait 17 patients (22%). Treize patients (17%) ont bénéficié d'une chirurgie valvulaire. Pour cinquante-trois patients (70%), la prise en charge a été discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Conclusion La prise en charge globale des EI dans notre établissement est le plus souvent conforme aux recommandations européennes de 2015.

Mots-clés : endocardite infectieuse, respect des recommandations, hôpital périphérique, équipe multidisciplinaire

Titre en anglais

Evaluation of guidelines adherence for the management of infective endocarditis in a non-university hospital.

Résumé en anglais

Objective This work evaluates the conformity of infective endocarditis (IE) management regarding to the european 2015 recommendations. Our objective was a conformity for at least 50% of patients.

Methods A retrospective study was conducted in the hospital of Libourne between November 2015 and August 2018. All adult patients presented with modified Duke criteria for IE were included. Patients without blood-culture or echocardiography were excluded. Patient's data were extracted from medical records systems. They were synthesized on a standardized document. The evaluation of conformity was performed by an experimented expert from our referent center.

Results Seventy-six patients were included. Fifty-five patients (72%) presented with definite IE and twenty-one (28%) with possible IE. Fifty-nine patients (78%) had a management in concordance with european 2015 guidelines. Prosthetic valve endocarditis was associated with a non-compliant global management ($p=0,030$). The presence of a vegetation or an extra-cerebral embolism is associated with conformity of global management (respectively $p=0,006$ and $p=0,015$). Antibiotic therapy and surgery's management were conforming respectively for 76% and 88% of patients. The in-hospital mortality concerned seventeen patients (22%). Thirteen patients (17%) had a surgical valve's replacement. For fifty-three patients (70%), endocarditis management was discussed with a multidisciplinary team.

Conclusion IE's management in our facility is most of the time in concordance with european 2015 guidelines.

Keywords : infective endocarditis, guidelines adherence, general hospital, interdisciplinary health team

Références

1. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 3 juill 2002;288(1):75-81.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
3. Rodríguez Esteban M, Carballo Arzola L, Miranda Montero S, Farras Villalba M, Medina García JA, Ode Febles J. Compliance with the guidelines of the European Society of Cardiology and morbidity and mortality from infectious endocarditis. *Rev Clin Esp*. févr 2016;216(1):15-8.
4. Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, Hubert S, Salaun E, Habib G, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2017;23(10):736-9.
5. Camou F, Dijos M, Barandon L, Cornolle C, Greib C, Laine M, et al. Management of infective endocarditis and multidisciplinary approach. *Med Mal Infect*. 17 juill 2018;
6. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart Br Card Soc*. mai 2005;91(5):571-5.
7. Astruc J. *Mém. Pour Serv. Hist. Fac. Médecine Montp. Paris: Cavelier; 1767;259.*
8. Corvisart JN. *Essai sur les maladies et les lésions organiques du coeur et des gros vaisseaux. Paris: Migneret; 1806.*
9. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J*. 21 mars 1885;1(1264):577-9.
10. Rouzé S, Leguerrier A, Verhoye JP, Flécher E. [Severe infective endocarditis through the history]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. févr 2017;66(1):26-31.
11. Libman E. On some experiences with blood-cultures in the study of bacterial infections. *Johns Hopkins Hosp Bull*. 1906;19:215-28.
12. Loewe L, Rosenblatt P, Greene HJ. Combined Penicillin and Heparin Therapy of Subacute Bacterial Endocarditis. *Bull N Y Acad Med*. mai 1946;22(5):270-2.
13. Dawson MH, Hunter TH. The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin; second report. *Ann Intern Med*. févr 1946;24:170-85.
14. Wallace AG, Young WG, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation*. mars 1965;31:450-3.
15. Incani A, Hair C, Purnell P, O'Brien DP, Cheng AC, Appelbe A, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying

- clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. août 2013;32(8):1003-8.
16. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med*. 21 mars 1991;324(12):795-800.
 17. Kestler M, Muñoz P, Rodríguez-Créixems M, Rotger A, Jimenez-Requena F, Mari A, et al. Role of (18)F-FDG PET in Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juill 2014;55(7):1093-8.
 18. Chaban C. Intérêt diagnostique de la tomographie par émission de positons au ¹⁸F-FDG, couplée à la tomodensitométrie dans l'endocardite infectieuse sur valve native [Thèse de Doctorat d'Université, Sciences du vivant, Médecine humaine et pathologie]. Bordeaux: Université Victor Segalen Bordeaux 2 UFR Sciences médicales; 2017.
 19. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. HARRISON Principes de médecine interne. 2013.
 20. 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*. oct 2009;30(19):2369-413.
 21. Camou F, Dijos M. [Infective endocarditis]. *Rev Prat*. oct 2014;64(8):1153-61.
 22. Flemming H-C, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. sept 2010;8(9):623-33.
 23. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. avr 2010;35(4):322-32.
 24. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol*. 29 mai 2012;59(22):1968-76.
 25. Giannitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, Tsiodras S, Kanavos K, Triantafyllidi H, et al. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. août 2007;13(8):763-9.
 26. Selton-Suty C, Célar M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2012;54(9):1230-9.
 27. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The Evolving Nature of Infective Endocarditis in Spain: A Population-Based Study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 5 déc 2017;70(22):2795-804.
 28. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. févr 2017;7(1):27-35.

29. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. août 2010;31(15):1890-7.
30. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Ben Chaabane T, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. sept 2007;11(5):430-3.
31. Korem M, Israel S, Gilon D, Cahan A, Moses AE, Block C, et al. Epidemiology of infective endocarditis in a tertiary-center in Jerusalem: a 3-year prospective survey. *Eur J Intern Med*. juill 2014;25(6):550-5.
32. Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011. *Eur J Intern Med*. nov 2016;35:95-9.
33. Walpot J, Blok W, van Zwiene J, Klazen C, Amsel B. Incidence and complication rate of infective endocarditis in the Dutch region of Walcheren: a 3-year retrospective study. *Acta Cardiol*. avr 2006;61(2):175-81.
34. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S, et al. Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol*. 15 janv 2017;119(2):317-22.
35. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HMK, Mirzoyev Z, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA*. 22 juin 2005;293(24):3022-8.
36. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, Brusca J, Himmelstein DU. Infective endocarditis in the U.S., 1998-2009: a nationwide study. *PLoS One*. 2013;8(3):e60033.
37. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 19 mai 2015;65(19):2070-6.
38. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, et al. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J*. oct 2015;170(4):830-6.
39. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raouf D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet Lond Engl*. 10 mars 2012;379(9819):965-75.
40. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart Br Card Soc*. janv 2006;92(1):124-30.
41. Alkhwam H, Sogomonian R, Zaiem F, Vyas N, El-Hunjul M, Jolly J, et al. Morbidity and mortality of infective endocarditis in a hospital system in New York City serving a diverse urban population. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2016;64(6):1118-23.
42. Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, Coelho RMP, Souza Barros TL, Faleiro Maia N de PA, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: Early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. mars 2018;68:102-7.

43. Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, Brochet E, Trouillet J-L, et al. The changing clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J Infect.* nov 2002;45(4):246-56.
44. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation.* 13 avr 2004;109(14):1745-9.
45. Netzer ROM, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart Br Card Soc.* juill 2002;88(1):61-6.
46. Leroy O, Georges H, Devos P, Bitton S, De Sa N, Dedrie C, et al. Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. *Ann Intensive Care.* déc 2015;5(1):45.
47. Nadji G, Rusinaru D, Réyadi J-P, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail.* juill 2009;11(7):668-75.
48. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA.* 16 avr 2003;289(15):1933-40.
49. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, Sarriá C, López J, Del Trigo M, et al. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol.* 15 juill 2014;114(2):278-83.
50. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J.* févr 2005;26(3):288-97.
51. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol.* 1 nov 2006;98(9):1254-60.
52. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol.* 1 nov 2006;98(9):1261-8.
53. Manzano MC, Vilacosta I, San Román JA, Aragoncillo P, Sarriá C, López D, et al. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol.* janv 2007;60(1):24-31.
54. Katz LH, Pitlik S, Porat E, Biderman P, Bishara J. Pericarditis as a presenting sign of infective endocarditis: two case reports and review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(10):785-91.
55. Regueiro A, Falces C, Cervera C, Del Rio A, Paré JC, Mestres CA, et al. Risk factors for pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome. *Am J Cardiol.* 15 nov 2013;112(10):1646-51.
56. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2008;47(1):23-30.

57. Cooper HA, Thompson EC, Lauren R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation*. 18 août 2009;120(7):585-91.
58. Federspiel C. Caractéristiques et impact thérapeutique et pronostique des complications neurologiques de l'endocardite infectieuse [Thèse de Doctorat d'Université, Sciences du vivant, Médecine humaine et pathologie]. Nancy: Université de Lorraine Faculté de Médecine de Nancy; 2012.
59. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 9 mars 2009;169(5):463-73.
60. Pigretti S, Zurrú MC, Arias A, Parcerisa F, Luzzi A, Belziti C. [Neurologic complications of infective endocarditis: do they have an impact on prognosis?]. *Medicina (Mex)*. 2017;77(2):89-94.
61. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med*. juin 2011;39(6):1474-81.
62. Pilmis B, Mizrahi A, Lainer A, Couzigou C, El Helali N, Nguyen Van J-C, et al. Infective endocarditis: Clinical presentation, etiology, and early predictors of in-hospital case fatality. *Med Mal Infect*. févr 2016;46(1):44-8.
63. Ilhão Moreira R, Coutinho Cruz M, Moura Branco L, Galrinho A, Coutinho Miranda L, Fragata J, et al. Infective endocarditis: Surgical management and prognostic predictors. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. 3 mai 2018;
64. Yoshioka D, Toda K, Yokoyama J-Y, Matsuura R, Miyagawa S, Kainuma S, et al. Diabetes mellitus adversely affects mortality and recurrence after valve surgery for infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 15 sept 2017;
65. van den Brink F, Hasenaar J, Winia V, Klomp M, Van Vlies B, Nicastia D, et al. Prognostic factors in infective endocarditis in general hospitals in the Netherlands. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found*. déc 2016;24(12):717-21.
66. Krajcinovic V, Ivancic S, Gezman P, Barsic B. Association Between Cardiac Surgery and Mortality Among Patients with Infective Endocarditis Complicated by Sepsis and Septic Shock. *Shock Augusta Ga*. 4 oct 2017;
67. Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 5 juill 2005;112(1):69-75.
68. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Antibiothérapie des endocardites [Internet]. [cité 14 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
69. Hoen B, Duval X. [Epidemiology of infective endocarditis]. *Rev Prat*. avr 2012;62(4):511-4.

70. Papakonstantinou PE, Samonis G, Andrianaki AM, Christofaki M, Dimopoulou D, Papadakis J, et al. Epidemiology, Microbiological and Clinical Features, Treatment, and Outcomes of Infective Endocarditis in Crete, Greece. *Infect Chemother.* mars 2018;50(1):21-8.
71. Daniau C, Léon L, Blanchard H, Bernet C, Caillet-Vallet E, Glorion S, et al. Enquête nationale de prévalence (ENP) des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux dans les établissements de santé, 2017. *SF2H*; 2018 juin 8; Montpellier.
72. De Faucal S. Évaluation d'un programme de Développement Professionnel Continu traitant de la rationalisation de l'antibiothérapie en soins primaires: promotion et évaluation de l'outil d'aide à la prescription d'une antibiothérapie en soins primaires, *Antibiocliv* [Thèse de Doctorat d'Université, Sciences du vivant, Médecine humaine et pathologie]. Bordeaux: Université Victor Segalen Bordeaux 2 UFR Sciences médicales; 2017.
73. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. *E. PILLY Maladies infectieuses et tropicales 26ème édition.* 2018.
74. Autres streptocoques [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://cnr-strep.fr/index.php/infections-a-streptocoque/infection-aux-autres-streptocoques>
75. Streptocoque du groupe A [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://cnr-strep.fr/index.php/infections-a-streptocoque/infection-a-streptocoque-du-groupe-a>
76. Streptocoque du groupe B [Internet]. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://cnr-strep.fr/index.php/infections-a-streptocoque/infection-neonatale-a-streptococcus-agalactiae>
77. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Majumdar SR, Eurich DT. Risk factors for pneumococcal endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* févr 2018;37(2):277-80.
78. Kim SL, Gordon SM, Shrestha NK. Distribution of streptococcal groups causing infective endocarditis: a descriptive study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2018;91(3):269-72.
79. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents.* oct 2014;44(4):290-4.
80. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 27 juill 2009;169(14):1290-8.
81. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 15 oct 2013;112(8):1171-6.
82. Carrasco-Chinchilla F, Sánchez-Espín G, Ruiz-Morales J, Rodríguez-Bailón I, Melero-Tejedor JM, Ivanova-Georgieva R, et al. Influence of a multidisciplinary alert strategy on mortality due to left-sided infective endocarditis. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* mai 2014;67(5):380-6.
83. Kaura A, Byrne J, Fife A, Deshpande R, Baghai M, Gunning M, et al. Inception of the « endocarditis team » is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: findings from a before-and-after study. *Open Heart.* 2017;4(2):e000699.

84. Camou F, Dijos M, Barandon L, Cornolle C, Greib C, Laine M, et al. Management of infective endocarditis and multidisciplinary approach. *Med Mal Infect.* 17 juill 2018;
85. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation.* juin 1978;57(6):1158-61.
86. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest.* mars 1974;53(3):829-33.
87. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* déc 1995;21(6):1406-10.
88. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mars 2009;48(6):713-21.
89. Ramos-Martínez A, Muñoz Serrano A, de Alarcón González A, Muñoz P, Fernández-Cruz A, Valerio M, et al. Gentamicin may have no effect on mortality of staphylococcal prosthetic valve endocarditis. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 5 avr 2018;
90. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 13 mars 2014;14:140.
91. Mzabi A, Kernéis S, Richaud C, Podglajen I, Fernandez-Gerlinger M-P, Mainardi J-L. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juill 2016;22(7):607-12.
92. Cervera C, Castañeda X, Pericas JM, Del Río A, de la Maria CG, Mestres C, et al. Clinical utility of daptomycin in infective endocarditis caused by Gram-positive cocci. *Int J Antimicrob Agents.* nov 2011;38(5):365-70.
93. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* déc 2013;68(12):2921-6.
94. Reissier S, Saleh-Mghir A, Guerin F, Massias L, Ghout I, Sinel C, et al. In vivo daptomycin efficacy against experimental vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2018;73(4):981-6.
95. Durante-Mangoni E, Andini R, Parrella A, Mattucci I, Cavezza G, Senese A, et al. Safety of treatment with high-dose daptomycin in 102 patients with infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2016;48(1):61-8.
96. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang S-J, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2011;53(2):158-63.

97. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2012;56(8):4511-5.
98. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 26 janv 2010;121(3):458-77.
99. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*. 8 mai 2007;49(18):1851-9.
100. Goenaga Sánchez MÁ, Kortajarena Urkola X, Bouza Santiago E, Muñoz García P, Verde Moreno E, Fariñas Álvarez MC, et al. Aetiology of renal failure in patients with infective endocarditis. The role of antibiotics. *Med Clin (Barc)*. 23 oct 2017;149(8):331-8.
101. Lavergne A, Vigneau C, Polard E, Triquet L, Rioux-Leclercq N, Tattevin P, et al. Acute kidney injury during treatment with high-dose cloxacillin: a report of 23 cases and literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 14 avr 2018;
102. Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-du-bon-usage-de-l-amoxicilline-injectable-pour-diminuer-le-risque-de-cristalluries-Point-d-information>
103. Neuville M, El-Helali N, Magalhaes E, Radjou A, Smonig R, Soubirou J-F, et al. Systematic overdosing of oxa- and cloxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects. *Ann Intensive Care*. déc 2017;7(1):34.
104. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 2017;72(10):2891-7.
105. Lemaire-Hurtel A-S, Gras-Champel V, Hary L, Masmoudi K, Massy Z, Andréjak M. [Recommended dosage adaptation based on renal function is not always sufficient to avoid betalactam antibiotics side effects]. *Nephrol Ther*. avr 2009;5(2):144-8.
106. Tattevin P, Tribut O, Arvieux C, Dupont M, Flicoteaux R, Desbordes L, et al. Use of high-performance liquid chromatography (HPLC) to monitor beta-lactam plasma concentrations during the treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2005;11(1):76-9.
107. Malone AJ, Field S, Rosman J, Shemerdiak WP. Neurotoxic reaction to oxacillin. *N Engl J Med*. 24 févr 1977;296(8):453.
108. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 24 déc 2003;290(24):3207-14.

109. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2007;44(3):364-72.
110. Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, Hoen B, Miro JM, Corey GR, et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J.* nov 2005;150(5):1092-8.
111. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366(26):2466-73.
112. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta J-P, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J.* août 2011;32(16):2027-33.
113. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc.* 15 juin 2016;102(12):950-7.
114. Tao E, Wan L, Wang W, Luo Y, Zeng J, Wu X. The prognosis of infective endocarditis treated with biological valves versus mechanical valves: A meta-analysis. *PloS One.* 2017;12(4):e0174519.
115. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis.* nov 2001;10(6):703-11.
116. Derex L, Bonnefoy E, Delahaye F. Impact of stroke on therapeutic decision making in infective endocarditis. *J Neurol.* mars 2010;257(3):315-21.
117. Kim GS, Kim JB, Jung S-H, Yun T-J, Choo SJ, Chung CH, et al. Surgical Management of Infective Endocarditis Complicated by Embolic Stroke: Early versus Delayed Surgery. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2011;44(5):332-7.
118. Rossi M, Gallo A, De Silva RJ, Sayeed R. What is the optimal timing for surgery in infective endocarditis with cerebrovascular complications? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* janv 2012;14(1):72-80.
119. Molnar A, Beyer R, Florian S, Muresanu DF, Trifan C, Muresan I, et al. Drainage of cerebral abscesses prior to valve replacement in stable patients with acute left-sided infective endocarditis. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015;14(4):534-9.
120. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc.* janv 2008;83(1):46-53.
121. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation.* 21 oct 2003;108(16):2015-31.
122. Rundström H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Göteborg. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(9):674-9.
123. Deharo JC, Bongiorno MG, Rozkovec A, Bracke F, Defaye P, Fernandez-Lozano I, et al. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart

Rhythm Association position paper. Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. janv 2012;14(1):124-34.

124. Grammes JA, Schulze CM, Al-Bataineh M, Yesenosky GA, Saari CS, Vrabel MJ, et al. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2 mars 2010;55(9):886-94.
125. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm.* août 2010;7(8):1043-7.
126. Gaynor SL, Zierer A, Lawton JS, Gleva MJ, Damiano RJ, Moon MR. Laser assistance for extraction of chronically implanted endocardial leads: infectious versus noninfectious indications. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* déc 2006;29(12):1352-8.
127. Horder TJ. Infective endocarditis with analysis of 150 cases and with special reference to the chronic form of the disease. *Q J Med.* 1909;2: 289-24.
128. Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet.* 1935;2: 869-72.
129. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis.* mars 1983;147(3):568-75.
130. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis.* avr 2008;8(4):225-32.
131. Julia S. « Endocardites infectieuses » Intérêt d'une antibioprophylaxie chez les patients à risques pris en charge pour des soins bucco-dentaires [Thèse de Doctorat en Chirurgie dentaire]. Toulouse: Université de Toulouse 3 Paul Sabatier Faculté de chirurgie dentaire; 2013.
132. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003813.
133. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation.* 17 juin 2008;117(24):3118-25.
134. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart Br Card Soc.* juin 2005;91(6):715-8.
135. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures (CG64). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/CG64>.
136. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ.* 3 mai 2011;342:d2392.
137. 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 Lond Engl.* 28 mars 2015;385(9974):1219-28.

138. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc.* 2017;103(12):937-44.
139. Tubiana S. Endocardite infectieuse : du risque à la prévention, de la cohorte clinique à la base médico-administrative. [Thèse de doctorat en Recherche clinique, innovation technologique, sante publique]. Paris: Université Denis Diderot Paris 7 UFR Sciences Médicales; 2018.
140. Capilla E, Poyet R, Tortat A-V, Marchi J, Brocq F-X, Pons F, et al. [Infective endocarditis: Clinical features and prognosis between 2004 and 2014 in a non-teaching hospital]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* avr 2017;66(2):87-91.
141. Cellarier G, Laurent P, Jégo C, Barbou F, Gisserot O, Bonal J, et al. [Infectious endocarditis. A study of 50 patients in a non-university hospital]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* avr 2003;96(4):300-4.
142. Nagai T, Takase Y, Hamabe A, Tabata H. Observational Study of Infective Endocarditis at a Community-based Hospital: Dominance of Elderly Patients with Comorbidity. *Intern Med Tokyo Jpn.* 1 févr 2018;57(3):301-10.
143. Poesen K, Pottel H, Colaert J, De Niel C. Epidemiology of infective endocarditis in a large Belgian non-referral hospital. *Acta Clin Belg.* juin 2014;69(3):183-90.
144. van den Brink F, Hasenaar J, Winia V, Klomp M, Van Vlies B, Nicastia D, et al. Prognostic factors in infective endocarditis in general hospitals in the Netherlands. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found.* déc 2016;24(12):717-21.
145. Foisel C. Endocardite infectieuse du sujet toxicomane [Thèse de Doctorat d'Université, Sciences du vivant, Médecine humaine et pathologie]. Nancy: Université Henri Poincaré, Nancy 1, Faculté de Médecine de Nancy; 2009.
146. Courty C-É. Rapport entre la survenue d'endocardite infectieuse et la pose d'implants dentaires : revue systématique [Thèse de Doctorat en Chirurgie dentaire]. Bordeaux: Université de Bordeaux UFR Sciences Odontologiques; 2016.
147. Pericart L. Pronostic à moyen et long terme des Endocardites Infectieuses : revue de 616 cas de 1990 à 2012 [Thèse de Doctorat d'Université, Sciences du vivant, Médecine humaine et pathologie]. Tours: Université François-Rabelais Faculté de médecine de Tours; 2013.
148. Loobuyck V. Endocardite aortique aigüe de l'adulte jeune : résultats chirurgicaux à long terme (intervention de Ross, bioprothèses, prothèses mécaniques) [Thèse de Doctorat d'Université, Sciences du vivant, Médecine humaine et pathologie]. Lille: Université du Droit et de la Santé Faculté de Médecine Henri Warembourg; 2016.
149. Meurice J. Validité du TEP scan et de la Scintigraphie aux Leucocytes marqués dans l'endocardite infectieuse sur matériel de Pace Maker et Défibrillation : Etude Préliminaire [Thèse de Doctorat d'Université, Sciences du vivant, Médecine humaine et pathologie]. Lille: Université du Droit et de la Santé Faculté de Médecine Henri Warembourg; 2012.
150. Jones JM, O'kane H, Gladstone DJ, Sarsam MA, Campalani G, MacGowan SW, et al. Repeat heart valve surgery: risk factors for operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* nov 2001;122(5):913-8.

151. Cheng A, Athan E, Appelbe A, McDonald M. The changing profile of bacterial endocarditis as seen at an Australian provincial centre. *Heart Lung Circ.* 2002;11(1):26-31.
152. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation.* 13 janv 2015;131(2):131-40.
153. Mihos CG, Capoulade R, Yucel E, Picard MH, Santana O. Surgical Versus Medical Therapy for Prosthetic Valve Endocarditis: A Meta-Analysis of 32 Studies. *Ann Thorac Surg.* mars 2017;103(3):991-1004.
154. Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, Salaun E, Hubert S, Casalta J-P, et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart Br Card Soc.* 2017;103(20):1602-9.
155. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* oct 1992;45(10):1045-51.
156. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol.* août 1994;47(8):891-6.
157. Haute Autorité de Santé - Critères d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) [Internet]. [cité 15 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_438005/criteres-devaluation-des-pratiques-professionnelles-epp
158. Lemtiri-Florek J, Luyssaert B, Dubus M-H, Delvallée M, Deckmyn B, Descamps A, et al. Évaluation des pratiques professionnelles : prise en charge anti-infectieuse dans les bactériémies au Centre hospitalier de Seclin. 2014;33:10.

Annexe 1 Fiche RCP Endocardite

Fiche Avis RCP

Nom : Prénom :

Sexe : H F Age : Poids :

Histoire succincte de la maladie

Nature de l'infection

Type d'infection suspectée : El sur valve prothétique El sur valve native autre infection de matériel

Lieu d'acquisition de l'infection : liée aux soins communautaire

Porte d'entrée suspectée :

Localisation(s) : aortique mitrale tricuspide pulmonaire matériel de stimulation

Echocardiographie ETT ETO

Données échographiques : végétation taille= fuite abcès désinsertion autre

Imagerie

Type d'imagerie : TDM TAP IRM cérébrale pas de bilan d'extension

Résultats d'imagerie : Emboles extra cérébraux Emboles cérébraux absence d'emboles

Localisation des emboles :

TEP scanner : oui non

Résultats TEP scanner :

Biologie

GB (G/l)= CRP (mg/l)= Créat ($\mu\text{mol/l}$)=

Microbiologie et traitements anti-infectieux

Micro-organisme(s) :

Site d'isolement : Hémocultures, nombre= Autres

Traitement réalisé :

Administration d'aminosides : oui, durée : non

RCP Libourne : oui non

Avis Endocarditis Team Bordeaux : oui non

Chirurgie cardiaque

Indications chirurgicales : instabilité HD sepsis non contrôlé prévention des embolies
 aucune

Avis chirurgical cardiaque : oui non

Chirurgie : oui non

Raison de l'absence de chirurgie cardiaque : pas d'indication mauvais état général âge
 pas de raison avis du centre de référence

Devenir

Décès intra hospitalier Survie

Conformité

Diagnostic : EI certaine possible exclue

Antibiothérapie : conforme non conforme

Molécules : conforme non conforme

Posologie : conforme non conforme

Durée : conforme non conforme

Prise en charge chirurgicale : conforme non conforme

Prise en charge globale : conforme non conforme

Annexe 2 : Calcul du score de Charlson

Le calcul du score de Charlson a été effectué à l'aide de l'algorithme présenté sur le site internet de la Société de Réanimation de Langue Française.

Le score minimal est de 0. Le score maximal théorique est de 40.

Pondération selon l'âge

50-59 ans	= 1
60-69 ans	= 2
70-79 ans	= 3
80-89 ans	= 4
90-99 ans	= 5

Pondération selon les antécédents médicaux

Pondération	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
2	Diabète
	Hémiplégie (vasculaire et autres)
	Insuffisance rénale modérée à terminale (créat. > 30 mg/L)
	Diabète compliqué
	Tumeur solide
	Leucémie
3	Lymphome
	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans Sida)

Insuffisance rénale modérée à sévère définie par une créatininémie $\geq 265\mu\text{mol/l}$.

Prédiction de la survie en fonction du score total

Total	Probabilité de survie à 10 ans
0	99%
1	96%
2	90%
3	77%
4	53%
5	21%
6	2%
>6	0%

Annexe 3 : Description des antibiothérapies non conformes

Les dossiers classés non conformes pour le choix des molécules sont les suivants :

-Une EI à hémocultures négatives après changement d'une bioprothèse aortique traitée par amoxicilline 12g/j IV et gentamicine 3mg/kg/j IV sur les conseils du chirurgien cardiaque de Saint Augustin (absence de couverture du SARM par de la vancomycine ou de la daptomycine). La patiente n'a pas été présentée en RCP. L'avis de l'infectiologue n'a pas été demandé.

-Une EI à SCN meti-R sur TAVI, traitée par linézolide et rifampicine, posologie non précisée, relai oral à J15. La patiente n'a pas été présentée en RCP.

-Une EI à SCN meti-S sur valve aortique native traitée par cefazoline 90mg/kg + gentamicine (posologie non précisée) pendant 12 jours puis relai par daptomycine 6mg/kg pendant 14 jours. Les médecins responsables de la patiente ont mis en place une prise en charge palliative du fait d'un AVC massif avec hémiplégié gauche et paralysie faciale droite. La patiente n'a pas été présentée en RCP. L'avis de l'infectiologue n'a pas été demandé.

-Une EI à *Streptococcus dysgalactiae* de résistance intermédiaire à l'amoxicilline (CMI= 0,15) sur valve mitrale native traitée par amoxicilline 12g/j IV + gentamicine (dose et durée non précisées), survenue d'une toxidermie. Un relai a été pris par daptomycine (posologie non précisée) pour 6 semaines (CMI=0,047).

-Une EI à hémocultures négatives 2 mois après une intervention de Bahnson (3^{ème} chirurgie valvulaire) traitée par amoxicilline-acide clavulanique 12g/j + gentamicine 3mg/kg/j + rifampicine 1200mg/j pendant 7 jours puis daptomycine 10mg/kg et levofloxacine 1000mg/j pendant 1 mois.

-Une EI à *Streptococcus gallolyticus* traitée par amoxicilline-acide clavulanique 3g/j IV pendant 7 jours puis décès. La patiente n'a pas été présentée en RCP. L'avis de l'infectiologue n'a pas été demandé.

-Une EI à SAMS sur valve native mitrale traitée initialement par cloxacilline 12g IV + rifampicine 1200mg PO (avis de la RCP de Libourne) pendant 3 semaines et relayée par sulfaméthoxazole-triméthoprime 1cp*2/j PO + rifampicine 1200mg PO pour 3 semaines supplémentaires (décision du médecin en charge du patient non validée en RCP).

-Une EI à hémocultures négatives sur bioprothèse aortique (de moins d'un an) traitée par amoxicilline-acide clavulanique + daptomycine + gentamicine (au lieu de vancomycine ou daptomycine + gentamicine + rifampicine). La patiente n'a pas été présentée en RCP.

-Une EI à hémocultures négatives sur bioprothèse tricuspide (patiente toxicomane avec antécédent d'EI sur valve tricuspide). Patiente transférée vers le CHU de Toulouse sans traitement antibiotique. La patiente a été prise en charge par les infectiologues en concertation avec l'équipe de Toulouse qui connaissait la patiente (plusieurs chirurgies cardiaques précédemment réalisées au CHU de Toulouse).

-Une EI à *Enterococcus faecalis* sur valve mécanique mitrale traitée par daptomycine 8mg/kg + gentamicine 5mg/kg du fait d'une allergie aux bêta-lactamines.

-Une EI à *Streptococcus bovis* sur TAVI et bioprothèse mitrale traitée par ceftriaxone 1g/j IV pendant 2 semaines puis relai par pristinamycine 1g*3/j PO pendant 1 semaine. Récidive de la bactériémie à *Streptococcus bovis* à 1 mois et demi, le patient est alors présenté en RCP à Libourne. Il est traité par amoxicilline 12g/j IV + gentamicine 3mg/kg comme recommandé en RCP. En revanche, la durée de traitement n'était pas précisée dans le compte-rendu de RCP et l'antibiothérapie a été arrêtée au bout de 2 semaines.

-Une EI à SARM sur valve mitrale native traitée par dalbavancine 1500mg 2 injections à 1 semaine d'intervalle + rifampicine 600mg/j PO car troubles du comportement sévères empêchant le maintien d'une voie veineuse. Le patient n'a pas été présenté en RCP.

Les dossier classés non conformes pour la posologie sont les suivants :

-Deux EI à SAMS traitées par cloxacilline 8g au lieu de 12g/j.

-Une EI à *Streptococcus gallolyticus* sur valve aortique native traitée par amoxicilline 8g/j IV pour un poids de 94kg (soit une posologie d'amoxicilline < 100mg/kg).

-Une EI à *Gemella haemolysans* sur bioprothèse aortique traitée par amoxicilline-acide clavulanique 8g/j IV pour un poids de 87 kg (soit une posologie d'amoxicilline < 100mg/kg et un spectre trop large).

-Une EI à *Escherichia coli* sensible à l'amoxicilline sur prothèse mécanique aortique traitée par Amoxicilline 6g/j IV pendant 5 jours du fait d'une insuffisance rénale aigue puis 12g/j IV.

-Une EI à *Staphylococcus schleiferi* meti-S compliquant une infection de dérivation ventriculo-cardiaque et traitée par monothérapie de cloxacilline 8g/j pendant seulement 3 semaines (au lieu de 12g/j pendant 6 semaines). Le traitement a été interrompu précocement par le

médecin en charge du patient devant une évolution défavorable et un patient en situation palliative.

-Une EI à SARM sur bioprothèse aortique traitée par de la daptomycine à 14 mg/kg/j (au lieu de 10mg/kg).

-Une EI à *Streptococcus gallolyticus* sur valve aortique native traitée par amoxicilline 6g/j IV pour un poids de 70kg (posologie <100mg/kg).

-Une EI à *Enterococcus faecalis* sur bioprothèse aortique traitée par monothérapie d'amoxicilline 6g/j (poids de 81kg) pendant 3 semaines (au lieu d'une bithérapie avec de l'amoxicilline à 200mg/kg/j pendant 6 semaines).

-Une EI à *Candida parapsilosis* de sensibilité intermédiaire à la caspofungine sur plastie tricuspide et pacemaker traitée par caspofungine 70mg/j pendant 1 semaine puis par voriconazole 200mg*2/j pendant 10 jours. Patient transféré au CHU de Bordeaux, relai à J17 par fluconazole 400mg/j. Le traitement est arrêté à 8 semaines devant une défaillance hépatique. Le patient est décédé une semaine plus tard.

-Une EI à *Enterococcus faecalis* sur valve aortique native traitée par amoxicilline 8g/j IV (posologie < 200mg/kg) et ceftriaxone 4g/j IV.

Les dossiers classés non conformes pour la durée de traitement sont les suivants :

-Une EI à *Streptococcus agalactiae* sur valve aortique native traitée pendant 2 semaines (au lieu de 4). Le patient n'a pas été présenté en RCP.

-Une EI à *Streptococcus agalactiae* sur valve aortique mécanique traitée pendant 5 semaines (au lieu de 6). Le patient n'a pas été présenté en RCP. L'avis de l'infectiologue n'a pas été demandé.

-Une EI plurimicrobienne (*Streptococcus oralis* et *Streptococcus mitis*) sur valve tricuspide native et pacemaker traitée par amoxicilline 6g/j (posologie adaptée à la fonction rénale). Devant l'impossibilité d'extraire le matériel infecté (avis du rythmologue de Haut-Lévêque), les cardiologues ont décidé en concertation avec les infectiologues un relai par une « antibiothérapie suppressive » soit clindamycine 600mg*2/j PO au long cours.

Annexe 4 : Description des patients non-opérés malgré une indication chirurgicale

Avis du centre de référence ou du chirurgien cardiaque

- Trois patients ont été récusés de la chirurgie par la RCP Endocardites Aquitaine du fait des comorbidités et du risque opératoire trop important.
- Trois patients ont été récusés par le chirurgien cardiaque de Haut-Lévêque (réintervention délicate liée à une aorte très calcifiée pour une patiente de 73 ans, défaillance multiviscérale pour une patiente de 80 ans, EI sur bioprothèse avec emboles multiples chez un patient de 90 ans).
- Deux patients ont été transférés à Saint Augustin mais non opérés devant une évolution favorable sous traitement médical.
- Deux patients ont été transférés à Haut-Lévêque pour évaluation chirurgicale mais non opérés. Leur dossier n'a pas pu être récupéré.
- Une patiente de 83 ans, a été récusée pour la chirurgie par l'équipe de Saint-Augustin et par l'équipe de Haut-Lévêque devant l'âge, le risque opératoire majeur dans le cadre d'une 4^{ème} intervention sur valve aortique et un faux-anévrisme.

Mauvais état général

- Un patient de 86 ans (Charlson=6) avec des troubles du comportement sévères liés à des hématomes sous-duraux bilatéraux. Le patient présentait une EI à SARM sur valve mitrale native. Il n'a pas été présenté en RCP à Libourne ni à Bordeaux. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale CONFORME.
- Un patient de 86 ans (Charlson=11) hospitalisé pour choc cardiogénique. Il s'agissait d'une EI à *Enterococcus faecalis* sur bioprothèse aortique. Le patient n'a pas été présenté en RCP à Libourne ni à Bordeaux. L'infectiologue et le chirurgien cardiaque n'ont pas été sollicités pour ce patient. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale NON CONFORME.
- Un patient de 80 ans (Charlson=11) avec un cancer broncho-pulmonaire. Il s'agissait d'une EI à SAMS sur valve mitrale native dans les suites d'un geste endovasculaire et compliquée d'un abcès du trigone. Le patient n'a pas été présenté en RCP à Libourne ni à Bordeaux. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale CONFORME.
- Une patiente de 83 ans (Charlson=16) avec de nombreux antécédents : cancer de la langue traité par chirurgie et radiothérapie, gastrostomie, cardiopathie ischémique et rythmique,

diabète. Il s'agissait d'une EI à *Streptococcus dysgalactiae* sur valve mitrale native, avec une végétation de 16mm, compliquée de multiples AVC ischémiques bilatéraux. La RCP de Libourne a décidé en concertation avec le neurologue que la chirurgie était contre-indiquée au vu des images cérébrales et du fait des nombreuses comorbidités et de l'âge. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale NON CONFORME.

-Un patient de 91 ans (Charlson=7) avec rétrécissement aortique serré pour lequel une contre-indication au TAVI avait été émise précédemment. Le patient a présenté une EI à SARM sur valve aortique native. Son dossier n'a pas été présenté en RCP à Libourne ni à Bordeaux. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale NON CONFORME.

-Une patiente de 85 (Charlson=9) avec une insuffisance rénale chronique dialysée et une cirrhose. Il s'agissait d'une EI à *Streptococcus equinus* sur valve mitrale native avec une végétation de 20mm. La RCP de Libourne a exclu une chirurgie valvulaire malgré l'indication, devant l'âge, l'état général et le refus de la patiente. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale CONFORME.

-Un patient de 79 ans (Charlson=5) présentant une dénutrition sévère et une démence. Il s'agissait d'une EI à SAMS sur valve mitrale native avec végétation de 18mm. La RCP de Libourne a exclu l'hypothèse d'une chirurgie valvulaire au vu de l'état général et des troubles cognitifs sévères. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale CONFORME.

Absence de justification dans le dossier

- ✓ Six « infections non contrôlées » :

Il s'agissait d'un germe résistant dans trois cas :

-Un patient de 75 ans présentant une EI à **SCN meti-R** sur un TAVI, avec spondylodiscite L1-L2, pas d'infection du pacemaker associée. La possibilité d'une chirurgie valvulaire n'a pas été évoquée par la RCP de Libourne. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale NON CONFORME.

-Un patient de 76 ans (Charlson=10), ayant un TAVI. EI mitro-aortique à **SARM** avec microbleeds cérébraux à l'IRM. La RCP de Libourne ne mentionne pas l'indication chirurgicale. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale NON CONFORME.

-Un patient de 77 ans (Charlson=5). EI à **SERM** sur valve mitrale native. La potentielle indication chirurgicale n'est pas mentionnée dans le compte-rendu de RCP de Libourne. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale NON CONFORME.

Il s'agissait d'un abcès intra-cardiaque dans deux cas :

-Un patient de 68 ans (Charlson=6) ayant une EI à *Enterococcus faecalis* sur bioprothèse aortique, avec **présence d'un abcès péri-prothétique**. Le médecin en charge du patient conclut à l'absence d'indication chirurgicale. Le patient n'a pas été présenté en RCP à Libourne ni à Bordeaux. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale NON CONFORME.

-Une patiente de 78 ans (Charlson=4) ayant une EI à hémocultures négatives sur bioprothèse aortique compliquée d'un AVC sylvien droit profond. **Doute sur la présence d'un abcès du trigone**. La patiente n'a pas été présentée en RCP à Libourne ni à Bordeaux. L'avis du chirurgien cardiaque n'a pas été demandé. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale NON CONFORME.

Il s'agissait d'un tableau atypique dans un cas :

-Un patient de 85 ans (Charlson=11) présentant une EI à *Enterococcus faecalis* sur sa bioprothèse aortique compliquée de **trois abcès de la paroi aortique**. La RCP de Libourne n'évoque pas la chirurgie. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale CONFORME.

✓ Une « décompensation cardiaque » :

-Un patient de 84 ans (Charlson=6) ayant présenté un **choc septique** à *Streptococcus agalactiae* en post-opératoire d'une néphrectomie pour adénocarcinome du rein gauche. Plusieurs végétations (tailles non précisées) étaient repérables sur sa valve mécanique aortique. Il n'a pas été présenté en RCP à Libourne ni à Bordeaux. L'avis de l'infectiologue n'a pas été demandé. Le patient est décédé en convalescence d'une défaillance neurologique. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale NON CONFORME.

✓ Une « prévention des embolies » :

-Une patiente de 79 ans (Charlson=8), ayant une myélodysplasie de bon pronostic, une bactériémie à SCN meti-S, une **végétation de 10mm** sur valve aortique native, et des **embolies** : un AVC ischémique de la capsule interne droite et une spondylodiscite L2-L3-L4. Son dossier n'a pas été présenté en RCP à Libourne ni à Bordeaux. L'avis de l'infectiologue n'a pas été demandé. La patiente est décédée d'une défaillance neurologique. L'expert a jugé la prise en charge chirurgicale CONFORME.

Serment D'Hippocrate

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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