

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESE : 2019 / TOU3 / N° 2063

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Obtenu après soutenance du Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Marie BOURGET**

Née le 6 janvier 1991 à Saint Nazaire (44)

**ENDOCARDITES A STAPHYLOCOCCUS AUREUS VERSUS « NON AUREUS » :  
ANALYSE RETROSPECTIVE SUR 103 PATIENTS HOSPITALISES  
A LA CLINIQUE PASTEUR**

le 07 octobre 2019

Directeur de thèse : Éric BONNET

**JURY**

Président :	CESTAC, Philippe
1 <sup>er</sup> assesseur :	BONNET, Éric
2 <sup>ème</sup> assesseur :	CHARBONNEAU, Hélène
3 <sup>ème</sup> assesseur :	CAZANAVE, Charles
4 <sup>ème</sup> assesseur :	GALINIER, Jean-Louis

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> janvier 2019**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Assistant Associé des Universités	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	Mme MARTINI H	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. METSU D.	Pharmacologie		
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er janvier 2019)

# Remerciements

## **A Monsieur le Docteur Philippe Cestac,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

## **A Monsieur le Docteur Eric Bonnet,**

Je te remercie pour ta confiance pour m'avoir confié ce sujet et pour avoir encadré cette thèse. Merci pour ton aide tout au long de ce travail, pour ton expertise mais aussi ta bonne humeur et ta bienveillance.

## **A Madame le Docteur Hélène Charbonneau,**

Je te remercie pour ton aide et ton implication tout au long de ce travail. Ta disponibilité, tes conseils avisés, et remarques constructives ont été précieuses à chaque étape de cette étude.

## **A Monsieur le Professeur Charles Cazanave,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être un membre de ce jury de thèse, et de participer à la critique de ce travail. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

## **A Monsieur le Docteur Jean-Louis Galinier,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, et à la critique de ce travail. Soyez assuré de mes remerciements les plus sincères.

---

## **A Marie Pasquie,**

Merci pour ton implication dans cette étude, pour toutes ces heures passées sur ce travail. Ce fut un plaisir de travailler avec toi, merci pour ton travail précis, tes remarques pertinentes et ta bonne humeur durant cette année.

## **A M. Nicolas Mayeur,**

Je vous remercie pour votre aide sur cette étude et son analyse statistique, ainsi que pour votre disponibilité.

---

Je remercie tou(te)s les pharmacien(ne)s qui m'ont encadrée au cours de mon internat, Corinne, Laurence, Fred et Camille, Arnaud, Marion, Philippe, Sylvie et Audrey, Véro et Isa, pour les connaissances qu'ils/elles m'ont transmises, et la formation riche et polyvalente qu'ils/elles m'ont patiemment donnée. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

A mes amies de Nantes,

A Emeline, parce depuis ces 17 ans d'amitié, on a traversé ensemble pas mal de périodes, heureuses ou malheureuses, de nos jeunes vies, pour nos futurs voyages d'un bout à l'autre de la Terre, merci d'être là.

Aux Pharma Girls de Nantes, Clotilde, Anne, Hélène, Julie, Agnès, Claire, Cindy, Caro, Valentine, Iris, j'ai adoré ces années avec vous, où nous nous sommes serré les coudes, entre les partiels et les TPs, où nous avons ri sur les bancs de la fac, dans les restos, dans les bars, dans les soirées, merci les copines ! Je pense que je n'aurais pas pu aller au bout de ces études sans vous.

---

A Céline, parce que tu es le trait d'union entre Nantes et Toulouse, avec ce fameux détour par le Québec, pour m'avoir invitée à ce premier week-end ski, et m'avoir dit « Mais viens à Toulouse, c'est trop bien tu verras »,

A mes co-internes, Mathew, Clémentine, Elodie (une pharmacienne pour co-interne, il fallait aller à l'autre bout du monde pour ça), Florent, à ceux de la pharmacie de Ranguel, notre libanaise Marie-Lou, Cédric, Adrien, Mathilde, Romain, Solène, Leslie, à Sergen, Cécile et Edwige,

A Aude, à moitié co-interne, puis réelle coloc, si vite complices. Bon, d'accord, il va falloir couper le cordon ... mais on attend encore un peu !

A Nolwenn et Julien, pour ce dernier semestre, entre les 3 ancêtres de l'internat, pour les semestres précédents aussi (même si on se connaissait moins, Nolwenn, on savait que ça matchait entre nous !), pour notre amour de la bonne bouffe et de la bière, pour toutes ces heures à travailler sur nos thèses alors qu'on voulait juste faire la fête ensemble... mais on peut lâcher la bride maintenant, non ?

A tous les internes rencontrés sur le chemin, Charlotte, Chloé, Mégane, Panthea, Lorène (parce qu'on galère moins quand on galère à 2 !), Pauline, Charlotte et Iris (merci pour le canapé !), Lise, Laure, Alix (depuis la pharmacie de Quimiac...), Rémi et Félicien (parce qu'avec vous, c'est mon anniversaire un peu tous les jours), Eléonore, Justine, Marie C., Stéphanie,

Aux habitants de l'internat de Ranguel de ce dernier semestre, la fine équipe !

A toutes mes rencontres limougeaudes, bordelaises, toulousaines et plus loin encore jusqu'à Tahiti,

Je suis trop contente de vous avoir connus et d'avoir pu partager ces moments avec vous. Ces 4 dernières années se sont construites avec vous : j'en sors meilleure, et reconnaissante.

A ma mère Jacqueline, ma sœur Pascale, mes frères Pierre et Vincent,

A ma cousine Jeanne-Line, ma grand-mère Jeanne,

A toute ma famille,

Vous qui m'avez soutenue et encouragée pendant ces longues études,

Supportée dans mes moments de stress,

Conseillée lorsque je devais faire des choix,

Rassurée dans mes moments de doute,

Mais surtout vous qui me changez toujours les idées,

Me conseillez sans cesse de faire des pauses et de prendre des vacances,

Me donnez si souvent l'impression que je suis largement dans les temps alors que non,  
vraiment non,

Vous qui me faites toujours relativiser l'importance des révisions, projets et examens face à  
une balade, un repas en famille, un jeu, un coup de fil qui s'éternise,

Merci !

# TABLE DES MATIERES

---

Introduction .....	13
I. Prérequis.....	14
A. Physiologie du cœur sain.....	14
B. Prothèses valvulaires.....	15
C. Dispositifs électroniques cardiaques implantables.....	17
D. Définition et mécanisme de l'endocardite infectieuse.....	18
E. Aspects épidémiologiques des endocardites infectieuses.....	21
F. <i>Staphylococcus aureus</i> et son implication dans les endocardites infectieuses.....	23
G. Staphylocoques « non <i>aureus</i> » et leur implication dans les endocardites infectieuses	24
II. Patients et Méthodes.....	25
A. Cohorte de patients – étude rétrospective.....	25
B. Critères d'intérêt .....	26
1. Paramètres généraux.....	26
2. Score de Charlson.....	26
3. Antécédents cardiaques .....	27
4. Caractéristiques de l'endocardite .....	27
5. Morbidité et complications de l'endocardite .....	28
6. Prise en charge chirurgicale .....	28
7. Données sur l'agent pathogène et le traitement antibiotique .....	29
8. Mortalité .....	29
C. Analyse statistique .....	30
III. Resultats .....	31
A. Données non comparatives .....	31
1. Répartition des cas, données démographiques, comorbidités, données cliniques et biologiques.....	31
2. Chirurgie initiale .....	34
3. Caractéristiques de l'endocardite et de ses complications, mortalité .....	36
4. Antibiothérapie .....	39
B. Données comparatives SA/SNA .....	42
1. Antécédents chirurgicaux .....	42
2. Morbidité .....	44
3. Mortalité .....	46

4. Comparaison des profils de résistance aux antibiotiques .....	47
IV. Discussion .....	50
V. Conclusion .....	55
Annexes .....	56
References.....	64
Serment de Galien .....	67

## **TABLE DES ABREVIATIONS**

---

AIT	: accident ischémique transitoire
AVC	: accident vasculaire cérébral
BAV	: bloc auriculo-auriculaire
CEC	: circulation extra-corporelle
CERAR	: Comité d’Ethique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation
ClfA	: clumping factor
CMI	: concentration minimale inhibitrice
CRP	: C Reactive Protein
DAI	: défibrillateur automatique implantable
DECI	: dispositif cardiaque électronique implantable
DFG	: débit de filtration glomérulaire
EARS-Net	: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EI	: endocardite infectieuse
ESC	: European Society of Cardiology
ETO	: échographie transœsophagienne
ETT	: échographie transthoracique
EVP	: endocardites sur valve prothétique
FEVG	: fraction d’éjection ventriculaire gauche
FnBPA	: fibronectin-binding protein A
FnBPB	: fibronectin binding protein B
HAS	: Haute Autorité de Santé
IDM	: infarctus du myocarde
IGS II	: Index de Gravité Simplifié II
IMC	: indice de masse corporelle
INDS	: Institut National des Données de Santé
MR	: méticilline résistant
MS	: méticilline sensible
PM	: pace-maker
SA	: Staphylococcus aureus
SIDA	: Syndrome de l’ImmunoDéficiency Acquis
TAVI	: transcatheter aortic valve implantation

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

Figure 1. Schéma du cœur (1).....	14
Figure 2. Circulation sanguine entre le cœur, les poumons et les organes (2).....	15
Figure 3. Différentes étapes d'un TAVI (3).....	16
Figure 4. Photos d'une prothèse valvulaire mécanique à ailettes (A) et d'une prothèse valvulaire biologique (B) (4).....	16
Figure 5. Schéma d'un stimulateur cardiaque double-chambre (5).....	17
Figure 6. Photo de lésions ulcéro-végétantes de l'orifice aortique (8).....	19
Figure 7. Lésions de Janeway.....	21
Figure 8. Faux panaris d'Osler.....	21
Figure 9. Sélection des endocardites infectieuses à Staphylococcus sp.....	25
Figure 10. Répartition des endocardites infectieuses selon le germe.....	32
Figure 11. Répartition des patients selon leur durée d'hospitalisation, et de leur passage en réanimation ou aux soins intensifs.....	33
Figure 12. Résultats des écouvillons préopératoires pour la chirurgie initiale, et correspondance au germe incriminé dans l'endocardite infectieuse.....	34
Figure 13. Répartition des patients en fonction de leurs antécédents chirurgicaux cardiaques.....	35
Figure 14. Nombre d'endocardites en fonction du délai d'apparition post-intervention cardiaque (jours).....	35
Figure 15. Répartition des endocardites en fonction de leur localisation.....	36
Figure 16. Répartition des endocardites en fonction des emboles.....	38
Figure 17. Répartition des patients selon leur durée d'hospitalisation, de leur passage en réanimation ou aux soins intensifs et des décès parmi les patients hospitalisés.....	39
Figure 18. Nombre de patients traités pour une EI sur valve en fonction de la durée de traitement (en semaines) et du type de valve.....	40
Figure 19. Endocardites infectieuses à SNA et SA réparties en fonction du nombre de valves atteintes.....	43
Figure 20. Lésions cardiaques présentes dans les endocardites à SA et à SNA.....	45
Figure 21. Prise en charge chirurgicale en fonction du germe.....	45
Figure 22. Courbes de probabilité de survie intra-hospitalière des patients en fonction du temps (jours) avec une EI à SA (en rouge) et à SNA (en bleu) selon la méthode de Kaplan Meier.....	46
Figure 23. Courbes de probabilité de survie à 1 an post-endocardite des patients en fonction du temps (jours) avec une EI à SA (en rouge) et SNA (en bleu) selon la méthode de Kaplan Meier.....	47
Figure 24. Taux de résistance (R) et de sensibilité (S) des souches de Staphylococcus sp. à la méticilline.....	47

Figure 25. Taux de résistance (R) et de sensibilité (S) des souches de Staphylococcus sp. à la rifampicine .....	48
Figure 26. Taux de résistance (R) et de sensibilité (S) des souches de Staphylococcus sp. à la gentamicine .....	48
Figure 27. Taux de résistance (R) et de sensibilité (S) des souches de Staphylococcus sp. à la vancomycine.....	48
Figure 28. Taux de résistance (R) et de sensibilité (S) des souches de Staphylococcus sp. à la daptomycine .....	49

## **TABLE DES TABLEAUX**

Tableau 1. Critères de Duke modifiés.....	20
Tableau 2. Les agents infectieux responsables d'endocardites infectieuses, leur répartition et leurs portes d'entrée.....	22
Tableau 3. Paramètres généraux .....	31
Tableau 4. Données biologiques et cliniques des patients le jour de l'hospitalisation .....	33
Tableau 5. Délai d'apparition de l'EI par rapport à l'intervention cardiaque initiale .....	36
Tableau 6. Quantité d'endocardites sur valve aortique, mitrale et tricuspide et leur part parmi les endocardites sur valve native et prothétique .....	37
Tableau 7. Répartition des décès intrahospitaliers en fonction de la conduite chirurgicale ...	39
Tableau 8. Traitements antibiotiques utilisés dans les endocardites sur DECI .....	40
Tableau 9. Traitements antibiotiques utilisés dans les endocardites sur valve native .....	41
Tableau 10. Traitements antibiotiques utilisés dans les endocardites sur valve prothétique .	41
Tableau 11. Antécédents cardiaques et leur répartition .....	42
Tableau 12. Caractéristiques des endocardites, leur localisation et leurs complications locales .....	43
Tableau 13. Caractéristiques des endocardites et leurs complications .....	44
Tableau 14. Données de mortalité intra-hospitalière et à 1 an après l'épisode d'endocardite .....	46
Tableau 15. Familles d'antibiotiques utilisés plus de 15 jours dans les EI à SA et SNA .....	49

## **INTRODUCTION**

Les endocardites infectieuses sont des infections des valves du cœur. Elles sont rares mais, malgré une incidence stable, leur profil microbiologique évolue. Plusieurs études montrent que l'agent pathogène le plus souvent impliqué dans ces infections est désormais *Staphylococcus aureus*. Cette bactérie est considérée comme étant associée à un risque accru de mortalité par rapport aux autres pathogènes, dont les staphylocoques « non aureus ». Pourtant la virulence de ces derniers dans les endocardites infectieuses est peu décrite dans la littérature.

L'objectif de l'étude est de comparer la morbidité et la mortalité entre les endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus* et celles à staphylocoques « non aureus ». Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective dont la majorité des données sont issues de la Clinique Pasteur de Toulouse, établissement de santé privé accueillant 55 000 patients par an, et 1136 séjours en chirurgie cardio-thoracique.

La première partie du travail est consacrée aux prérequis sur le cœur sain, les différents dispositifs intracardiaques, la physiopathologie et l'épidémiologie des endocardites infectieuses. La deuxième partie concerne la présentation de l'étude avec le descriptif des matériels et méthodes, les résultats, la discussion incluant notamment une comparaison aux données de la littérature, et une conclusion précisant les forces et les faiblesses de l'étude.

# I. PREREQUIS

## A. Physiologie du cœur sain

Situé au sein du thorax, entre les 2 poumons, le cœur est un muscle creux, composé de 3 couches de tissus. Le myocarde est recouvert d'une enveloppe externe, l'épicarde, et d'une enveloppe interne, l'endocarde. L'endocarde est une membrane endothéliale qui tapisse l'ensemble des cavités cardiaques et des valvules et se prolonge au niveau des vaisseaux par l'intima.

Le cœur est composé de 4 cavités : 2 oreillettes et 2 ventricules qui, couplées 2 à 2, forment le cœur droit et le cœur gauche. Chaque oreillette a un rôle de réception du sang, puis se contracte pour se vider dans le ventricule correspondant.

La circulation du sang entre oreillettes et ventricules est possible grâce aux 4 valves cardiaques :

- La valve tricuspide, entre l'oreillette droite et le ventricule droit,
- La valve pulmonaire, entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire,
- La valve mitrale, entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche,
- La valve aortique, entre le ventricule gauche et l'aorte.

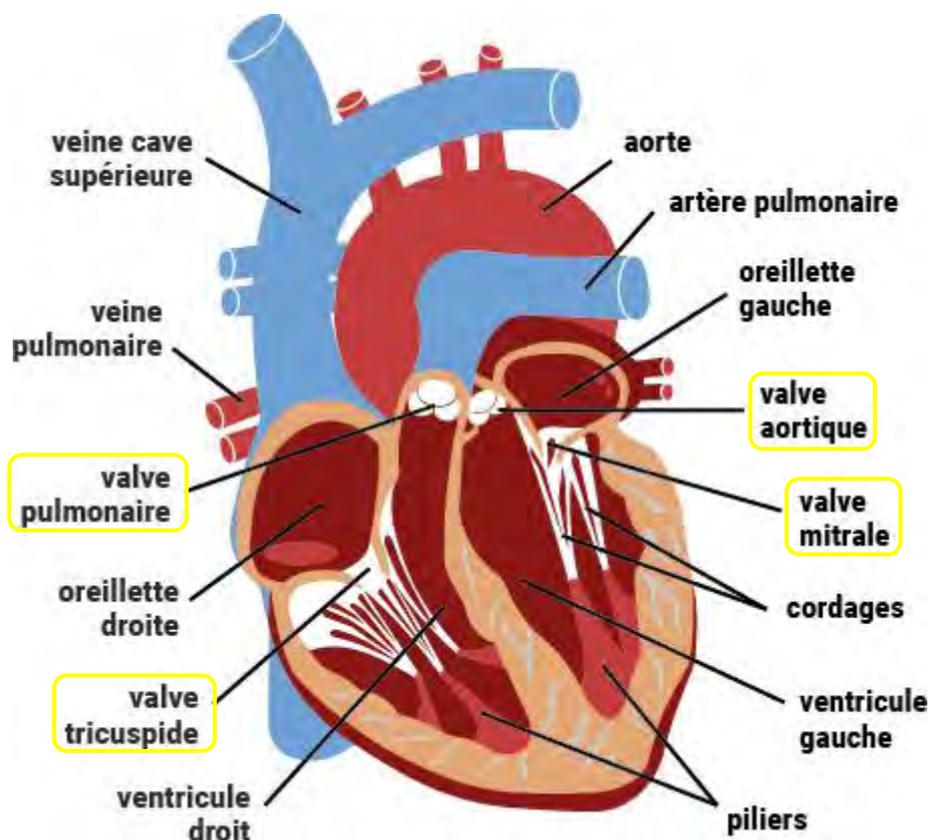
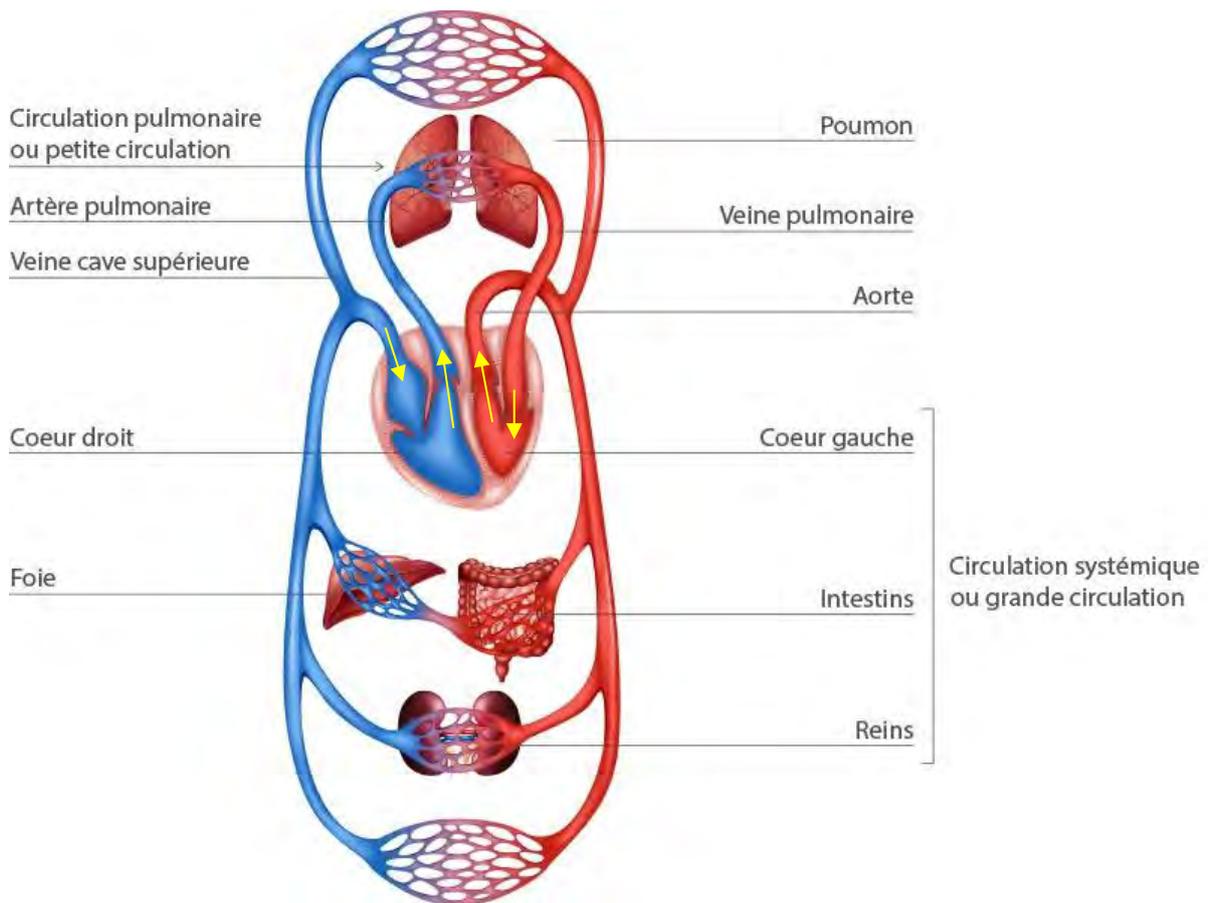


Figure 1. Schéma du cœur (1)

Le sang issu des organes, pauvre en oxygène, est collecté par les veines caves inférieure et supérieure pour être ramené à l'oreillette droite. Les oreillettes se contractent et le sang passe alors de l'oreillette droite vers le ventricule droit par l'intermédiaire de la valve tricuspide. Le ventricule droit se contracte et dirige le sang dans l'artère pulmonaire vers les poumons, en passant par la valve pulmonaire. Une fois oxygéné au niveau des poumons, le sang revient à l'oreillette gauche par les veines pulmonaires. Le sang passe de l'oreillette au ventricule gauche à travers la valve mitrale. Enfin, le sang oxygéné est propulsé par le ventricule gauche dans l'aorte, via la valve aortique et se dirige vers tous les organes.

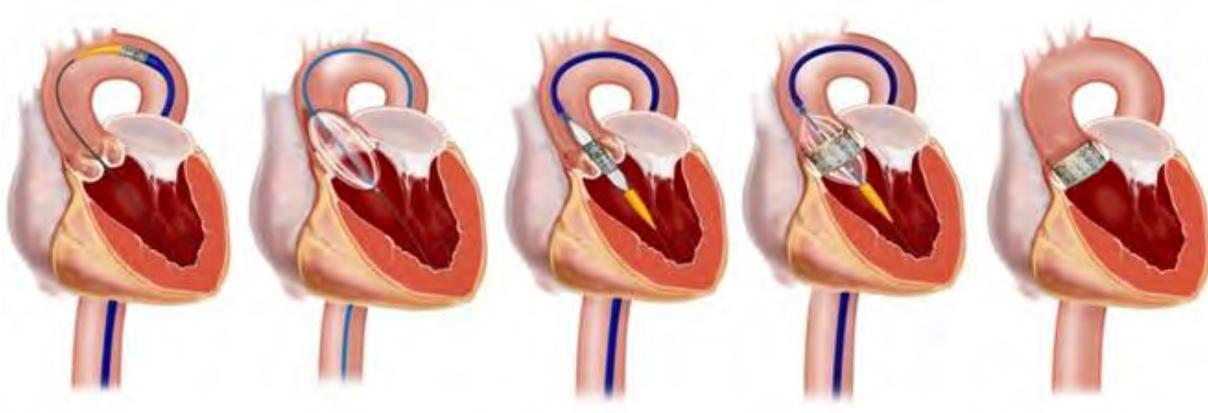


**Figure 2. Circulation sanguine entre le cœur, les poumons et les organes (2)**

## B. Prothèses valvulaires

Le remplacement des valves (aortique, mitrale, tricuspide ou pulmonaire) s'adresse aux rétrécissements (par sténose ou obstruction) ou aux insuffisances (fuites) valvulaires importantes. Il existe 2 grandes familles de substituts valvulaires : prothèse mécanique et prothèse biologique (ou bioprothèse). L'intervention peut être réalisée médicalement pour la valve aortique (TAVI : transcatheter aortic valve implantation) ou chirurgicalement pour l'ensemble des valves. La chirurgie se fait à cœur ouvert avec ouverture du sternum

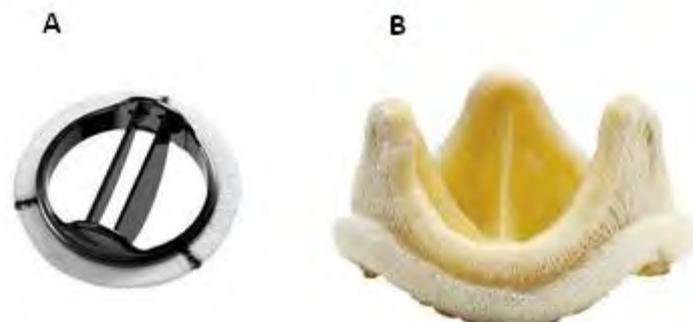
(sternotomie), mise en place d'une circulation extra-corporelle (CEC) par canulation de l'oreillette droite et l'aorte ascendante, permettant ainsi d'opérer sur un cœur arrêté, puis ouverture de l'aorte ascendante, résection de la valve aortique et mise en place de la prothèse valvulaire. Le TAVI est indiqué chez les patients à haut risque chirurgical. La valve implantée est une bioprothèse. L'intervention est réalisée par voie percutanée, sans CEC : la valve aortique calcifiée est écrasée par une bioprothèse qui est déployée et qui prend la place de l'ancienne valve. Cette implantation s'effectue par ponction de l'artère fémorale ou par un mini-abord chirurgical (abord sous clavier, trans-aortique ou carotidien).



**Figure 3. Différentes étapes d'un TAVI (3)**

Les valves mécaniques ne s'altèrent pas avec le temps, mais elles nécessitent la prise d'un traitement anticoagulant à vie.

Les valves biologiques sont quant à elles fabriquées à partir de tissu animal (bovin, porcine, voire équin) ou humain, il s'agit alors d'homogreffes (3% des bioprothèses). Elles ne nécessitent pas la prise d'un anticoagulant, mais ont une durée de vie plus courte d'environ 12-15 ans.



**Figure 4. Photos d'une prothèse valvulaire mécanique à ailettes (A) et d'une prothèse valvulaire biologique (B) (4)**

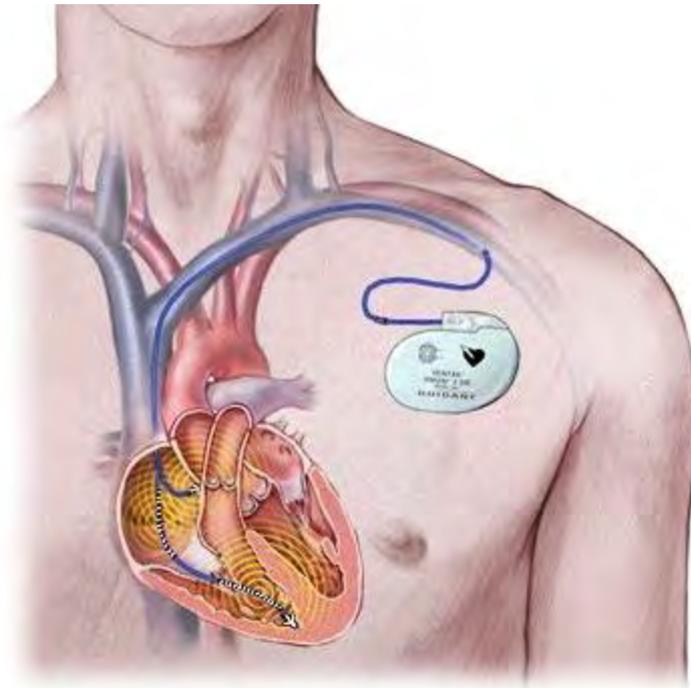
## C. Dispositifs électroniques cardiaques implantables

Les dispositifs cardiaques électroniques implantables (DECI) sont utilisés pour traiter les troubles du rythme, lorsque les traitements médicamenteux sont insuffisants. Il en existe 2 sortes : les stimulateurs et les défibrillateurs.

**Le stimulateur**, ou pacemaker (PM), corrige ou prévient une bradycardie. Il est composé d'un boîtier, généralement implanté au niveau sous-claviculaire gauche, et d'une ou plusieurs sondes de stimulation. Une sonde de stimulation peut être acheminée au cœur par différentes voies veineuses : la veine sous-clavière, la veine céphalique ou la veine jugulaire. Elle est alors placée dans les cavités cardiaques :

- dans le ventricule droit pour un système mono-chambre ;
- dans le ventricule droit et l'oreillette droite pour un système double-chambre ;
- dans le ventricule droit, l'oreillette droite et au contact du ventricule gauche pour un système triple-chambre (la troisième sonde sert à resynchroniser les contractions du ventricule gauche avec celles du ventricule droit).

L'ensemble permet de surveiller l'activité électrique du cœur, de l'interpréter et, le cas échéant, de lui adresser une impulsion électrique de faible énergie via la ou les sondes reliée(s) au muscle cardiaque.



*Figure 5. Schéma d'un stimulateur cardiaque double-chambre (5)*

**Le défibrillateur automatique implantable (DAI)** est quant à lui indiqué chez des patients présentant des fibrillations ou des tachycardies ventriculaires survenant de façon épisodique, lorsque les traitements anti-arythmiques usuels sont insuffisants. Il est également composé d'un boîtier placé dans la région sous-claviculaire, et d'une sonde ou plusieurs

sondes reliées au cœur par voie veineuse. Comme le stimulateur, il a la capacité de suivre, en permanence, l'activité électrique du cœur. Cependant, contrairement au stimulateur, il va délivrer un choc électrique de haute énergie en cas de tachycardie importante ou de fibrillation ventriculaire.

Pour certains patients, la sonde de défibrillation peut également remplir la fonction de sonde de stimulation. Ainsi une sonde de défibrillation pourra à la fois délivrer de faibles impulsions électriques à un patient stimulo-dépendant et délivrer un choc électrique en cas de tachycardie importante ou de fibrillation ventriculaire.

## **D. Définition et mécanisme de l'endocardite infectieuse**

L'endocardite est littéralement une inflammation de l'endocarde.

L'endocardite infectieuse (EI) désigne plus précisément une infection d'une ou plusieurs valves cardiaques, native ou prothétique, le plus souvent d'origine bactérienne. L'agent infectieux gagne la circulation sanguine via une porte d'entrée puis, à l'occasion de cette bactériémie, se fixe sur une valve. Il peut également se localiser directement sur la valve au cours d'une intervention touchant celle-ci.

Lors d'une bactériémie, la greffe bactérienne n'est possible que si une lésion ou une inflammation de l'endocarde préexiste : en cas de valvulopathie congénitale ou acquise (souvent connue avant l'épisode d'endocardite), dégénérescence valvulaire liée à l'âge (souvent inconnue avant l'endocardite), ou en présence de matériel intra-cardiaque : prothèse valvulaire, DECI (stimulateur ou DAI), cathéter central.

La turbulence du flux sanguin entraîne une inflammation du tissu à proximité des valves cardiaques avec dépôt de fibrine et de plaquettes. De la même façon, le matériel intra-cardiaque provoque des lésions de l'endothélium. Certaines bactéries peuvent alors adhérer grâce à des facteurs d'adhésion, notamment les Microbial Surface Component Reacting with Adhesive Matrix Molécules (MSCRAMM).

Des lésions infectieuses se développent alors au niveau de la greffe bactérienne.

Elles peuvent être ulcérales et détruire le tissu valvulaire, entraînant abcès, perforation, fistule inter-cavitaire, désinsertion éventuelle de valve prothétique, et donc à terme une **insuffisance cardiaque**, et des décompensations.

Ces lésions peuvent également être proliférantes, telles que les végétations, présentes dans 87% des endocardites infectieuses (6) . Ces amas de fibrine, de plaquettes et d'agents infectieux sont à l'origine d'embolies et donc potentiellement de **complications infectieuses** à distance, et/ou de **complications de type ischémique**. Dans de rares cas, une végétation, ou un fragment d'une végétation, peut être à l'origine d'un embolie d'une artère coronaire, une obstruction de l'ostium coronaire, pouvant conduire à un infarctus du myocarde (7).



**Figure 6. Photo de lésions ulcéro-végétantes de l'orifice aortique (8)**

Les critères diagnostiques de l'endocardite infectieuse sont les critères de Duke modifiés (Cf *Tableau 1*). Afin de confirmer le diagnostic, sont nécessaires :

- 2 critères majeurs, sans critère mineur ;
- ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs ;
- ou pas de critère majeur et 5 critères mineurs.

Certaines endocardites sont localisées uniquement au contact des sondes de DECI, sans atteindre les valves, elles sont souvent simplement appelées infections sur sonde.

Selon la valve qui est atteinte, et donc si l'infection touche le cœur droit ou le cœur gauche, les complications emboliques atteindront différents organes :

- Cœur gauche : valve aortique (38% des EI) ou mitrale (41% des EI) (6,9) :
  - Emboles systémiques cérébraux à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), accidents ischémiques transitoires (AIT), convulsions, troubles de la conscience, syndrome méningé ;
  - Emboles systémiques extra-cérébraux à différents niveaux :
    - ➔ Rate, reins, foie : formation d'abcès ;
    - ➔ Locomoteur : tableau d'ischémie aiguë ou subaiguë au niveau des membres ;
    - ➔ Ostéo-articulaire : oligo-arthrite ou spondilodiscite par exemple ;
    - ➔ Coronaires : ischémie myocardique, jusqu'à l'infarctus du myocarde (IDM) ;
- Cœur droit : valve tricuspide (12% des EI) ou valvules pulmonaires (1% des EI) : embolie pulmonaire.

**Tableau 1. Critères de Duke modifiés**

<b>Critères diagnostiques majeurs :</b>	Hémocultures positives	pour les organismes typiques de l'endocardite infectieuse ( <i>S. viridans</i> ou <i>S. bovis</i> , organismes HACEK, <i>S. aureus</i> sans autres sites primaires, <i>Enterococcus</i> ),  issues de deux hémocultures séparées ou deux cultures positives provenant d'échantillons prélevés à >12 heures d'intervalle, ou trois, ou une majorité de quatre hémocultures séparées (les premier et dernier échantillons étant prélevés à une heure d'intervalle)
	Échocardiogramme avec	masse intracardiaque oscillante sur la valve ou les structures de support, au niveau des flux de régurgitation, ou sur un matériel implanté en l'absence d'autres explications d'ordre anatomique,  ou abcès,  ou nouvelle déhiscence partielle de la valve prothétique  ou nouvelle régurgitation valvulaire
		Hémoculture positive unique pour <i>Coxiella burnetii</i> ou titre d'anticorps antiphase 1 IgG >1:800
<b>Critères diagnostiques mineurs :</b>	Prédisposition à une maladie cardiaque ou consommation de drogue par injection	
	Température > 38°C	
<b>Phénomènes vasculaires :</b>	embolie artérielle, infarctus pulmonaire, anévrismes mycotiques, hémorragie intracrânienne, hémorragie de la conjonctive, placard érythémateux de Janeway	
	glomérulonéphrite, nœuds d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde	
Preuve microbiologique : l'hémoculture est positive mais ne répond à aucun critère majeur mentionné ci-dessus ou preuve sérologique d'une infection active avec un organisme présentant les signes d'une endocardite (à l'exception du staphylocoque négatif quant à la coagulase et autres contaminants communs)		

Des **manifestations immunologiques**, dues à la recirculation d'antigènes et de complexes immuns, peuvent se manifester sous la forme de vascularites : purpura vasculaire, faux panaris d'Osler, érythème de Janeway.



*Figure 7. Lésions de Janeway*



*Figure 8. Faux panaris d'Osler*

## **E. Aspects épidémiologiques des endocardites infectieuses**

L'endocardite infectieuse est une maladie rare avec une incidence d'environ 30 cas par millions d'habitants en France (10,11). Elle touche davantage l'homme avec un ratio homme/femme variable selon les études, mais souvent entre 2 (12) et 3 (6), et une moyenne d'âge de 62 ans (10,11,13).

Cette incidence est stable, comme le montre une analyse française entre 1991, 1999 et 2008 (10), malgré une amélioration de la prise en charge et la quasi-disparition des valvulopathies rhumatismales. En effet, le vieillissement de la population a entre autres conséquences, une augmentation de l'incidence des valvulopathies dégénératives, et avec elles une augmentation des remplacements valvulaires, et des implantations de dispositifs intracardiaques. Parallèlement, les gestes invasifs sont de plus en plus fréquents, par exemple la pose à long terme de cathéters centraux et chambres implantables qui peuvent être à l'origine de bactériémies. La toxicomanie intraveineuse est également un facteur de risque de bactériémie.

Cette évolution de facteurs prédisposants a pour conséquence la non-diminution de l'incidence des endocardites infectieuses, mais aussi la modification de leur profil

microbiologique (6,9,12,14). Ainsi, comme décrit dans le tableau ci-dessous, *Staphylococcus aureus* (SA) est maintenant l'agent infectieux le plus souvent impliqué (dans 30% des EI), supplantant les streptocoques oraux. Viennent ensuite les streptocoques du groupe D, d'origine digestive, les staphylocoques à coagulase négative, ou staphylocoques « non aureus », d'origine cutanée, dont la proportion augmente, et les entérocoques, d'origine digestive. Les bactéries du groupe HACEK, d'origine bucco-dentaire, sont responsables de 8% des EI, leur croissance lente ne permet leur détection qu'après une incubation prolongée (jusqu'à 28 jours) des hémocultures. Entre 5 et 10% des EI n'ont pas de germe identifié, ce qui peut notamment s'expliquer par la mise en place précoce d'antibiothérapie.

**Tableau 2. Les agents infectieux responsables d'endocardites infectieuses, leur répartition et leurs portes d'entrée**

<b>Agents infectieux</b>	<b>Répartition (%)</b>	<b>Porte d'entrée</b>
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	30	Cutanée, matériel endovasculaire (cathéters, dispositifs intracardiaques...), toxicomanie intraveineuse
<b>Staphylocoques à coagulase négative</b>	10	
<b>Streptocoques oraux</b>	20	
<b>Bactéries du groupe HACEK</b> ( <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Aggregatibacter spp.</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella spp.</i> )	8	Bucco-dentaire
<b>Streptocoques du groupe D</b>	13	Digestive (polypes coliques, cancers ...)
<b>Entérocoques</b>	10	Digestive, urinaire
<b>Hémocultures négatives</b>	5 à 10	-

Actuellement, 20% des EI se développent sur valve prothétique (6,10,15), et 14% d'entre elles surviennent dans les 60 jours suivant l'intervention chirurgicale (15). Les patients porteurs de valves prothétiques sont considérés comme les plus à risque de développer une endocardite infectieuse, comparés aux porteurs de DECI et ceux présentant une cardiomyopathie hypertrophique ou une pathologie valvulaire (16). Les prothèses les plus souvent infectées sont celles de valves aortiques (69%), puis de valves mitrales (50%) (15). Les endocardites sur prothèses de valve tricuspide et pulmonaire sont minoritaires (respectivement 9% et 6% des endocardites sur valve prothétique (EVP)), mais elles représentent les prothèses valvulaires les moins fréquemment posées.

Le risque de développer une endocardite infectieuse est considéré comme étant similaire pour les patients ayant eu une pose de valve par voie chirurgicale et ceux ayant eu un TAVI (17,18).

Enfin, les endocardites sur DECI représentent 5 à 7% des EI (2,5).

Les principales complications des endocardites infectieuses sont emboliques : des embolies hors-AVC sont présents dans 25% des cas et un AVC dans 17% des cas (6,12). Une défaillance cardiaque est présente dans 30% des EI, et une infection non contrôlée, avec notamment la persistance d'hémocultures positives malgré une antibiothérapie adaptée, dans 7 à 10% des EI (6,11,12).

La mortalité intra-hospitalière est d'environ 20% (6,9,10,19), elle est plus élevée chez les patients âgés (6,16), les porteurs de dispositif intracardiaque (12), et plus spécifiquement de valve prothétique (6,15). De même, SA est associé à un risque accru de mortalité (6,9,12,20,21).

## F. *Staphylococcus aureus* et son implication dans les endocardites infectieuses

L'implication de SA dans les endocardites infectieuses fait l'objet de nombreuses études, et, bien que les qualités méthodologiques de ces études diffèrent, les résultats concordent sur plusieurs points.

L'incidence des endocardites à SA a augmenté et il est actuellement l'agent pathogène le plus fréquemment retrouvé dans les endocardites infectieuses. Ceci est dû à l'augmentation du nombre de patients porteurs de valves prothétiques, de DECI, porteurs de diabète (facteurs favorisant de bactériémies à SA). Les endocardites à SA sont plus souvent associées aux soins que les endocardites infectieuses à d'autres pathogènes (12). SA est l'agent pathogène le plus fréquent dans les endocardites infectieuses sur valve prothétique (9,15).

Par rapport aux autres pathogènes, SA touche moins souvent la valve aortique (21) et plus souvent la valve tricuspide (12).

La morbidité est plus sévère dans les endocardites infectieuses à SA : les AVC et autres complications emboliques sont plus fréquents, de même que les infections non contrôlées (persistance d'hémocultures positives) (12,20,21). Une étude conclut également à un risque de choc septique augmenté (21). Les abcès, au niveau des valves infectées, semblent plus fréquents dans les endocardites à SA. Ainsi, les complications **infectieuses** semblent plus fréquentes dans les EI à *Staphylococcus aureus* que dans celles dues à d'autres agents pathogènes, tandis que les complications **cardiaques** telles que la décompensation cardiaque, le bloc auriculo-ventriculaire, l'insuffisance cardiaque ne semblent pas significativement différentes (21,22).

De nombreuses études concluent également à un risque accru de mortalité dans les EI à *Staphylococcus aureus* (6,9,12,20,21) avec une mortalité variant de 22% à 34%.

La virulence particulière de cette bactérie peut notamment s'expliquer par la présence de nombreuses adhésines, ou facteurs d'adhésion, telle que le clumping factor (ClfA) qui se lie au fibrinogène de l'hôte, et les fibronectin-binding proteins A et B (FnBPA et FnBPB) liant les fibronectines A et B. Ainsi, la bactérie peut adhérer au fibrinogène exposé par des lésions tissulaires via le ClfA (23), puis envahir les cellules endothéliales via les FnBPA et B.

Certaines études concluent également à une morbidité plus sévère et une surmortalité dans les endocardites à *Staphylococcus sp.*, sans différencier *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus non aureus* (10,11,13).

## **G. Staphylocoques « non *aureus* » et leur implication dans les endocardites infectieuses**

Les endocardites à staphylocoques « non *aureus* », staphylocoques à coagulase négative, sont moins fréquemment étudiées que celles à SA.

Pourtant, leur incidence est aussi en augmentation, jusqu'à représenter actuellement 10% des EI (6,9–11). Ceci est, en partie, en lien avec l'augmentation d'implantation de dispositifs intra-cardiaques. Les SNA sont également plus volontiers responsables d'EI sur valves prothétiques que sur valves natives (15). Souvent considérés comme étant moins virulents que SA, y compris dans les textes accompagnant les recommandations américaines (pour les infections sur DECI) (24) et les recommandations européennes (25), les SNA possèdent des facteurs de virulence différents de SA comme les polysaccharide/adhésine (PS/A) et polysaccharide intercellular adhésine (PIA) qui semblent être responsables de la colonisation, et également de la formation de biofilm.

Dans les quelques études ayant isolé les SNA de l'ensemble des staphylocoques, ils ont été reconnus comme étant associé à un risque accru de mortalité (6,19).

Si SA est classiquement considéré comme plus virulent que les SNA, aucune étude ne démontre pourtant une différence de pathogénicité dans les EI. Nous avons donc voulu comparer les endocardites à SA et à SNA, notamment en termes de morbidité et de mortalité.

## II. PATIENTS ET METHODES

### A. Cohorte de patients – étude rétrospective

Nous avons conduit une étude rétrospective incluant tous les patients hospitalisés à la Clinique Pasteur pour endocardite infectieuse à staphylocoque entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2017, soit sur une période de 8 ans.

Selon les recommandations de la European Society of Cardiology (ESC), la prise en charge de ces patients à la Clinique Pasteur est structurée avec un parcours de soins standardisé et la tenue de concertations pluridisciplinaires, telles que décrites dans l'Annexe 1, et répondant au cahier des charges de l'« Equipe Endocardites » (ou « Endocarditis Team ») des recommandations de l'ESC 2015 (25).

Les hospitalisations pour EI ont été extraites à partir des données de codage du département d'informatique médical de la clinique Pasteur. Les informations sur les patients et leur prise en charge ont été recueillies à partir du logiciel DOPASOINS®. Il s'agit d'un logiciel d'aide à la prescription de l'éditeur Web100T, certifié selon le référentiel de la Haute Autorité de Santé (HAS). Au total, 428 endocardites infectieuses ont été initialement identifiées grâce aux codages, dont 117 endocardites à *Staphylococcus sp.* L'analyse des dossiers patients a permis de retenir 103 cas d'endocardites infectieuses à staphylocoques, selon les critères de Duke modifiés. Les 14 cas exclus de la cohorte ne répondaient pas aux critères d'EI, ou bien l'agent pathogène n'était pas un staphylocoque, ou n'avait pas été identifié. La cohorte est donc finalement constituée de 103 patients.

Les patients ayant eu plusieurs épisodes rapprochés d'EI à même germe ont été retenus pour un seul cas d'EI, même s'il y a eu plusieurs hospitalisations.

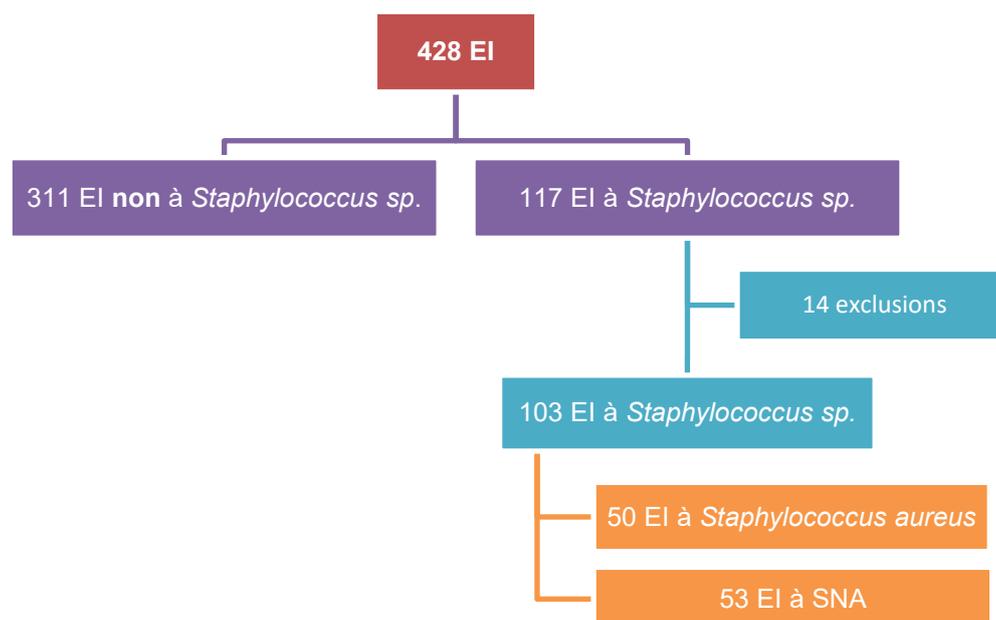


Figure 9. Sélection des endocardites infectieuses à *Staphylococcus sp.*

La base de données utilisée a été déclarée à l'Institut National des Données de Santé (INDS) et l'étude a été validée par le Comité d'Ethique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR) (Cf Annexe 2).

## **B. Critères d'intérêt**

### **1. Paramètres généraux**

Ont été retenus les critères suivants : âge, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), ainsi que les données d'hospitalisation : durée d'hospitalisation, durée de passage en service de réanimation et/ou soins intensifs. Les données recueillies le jour de l'admission des patients ont été : température corporelle, fonction rénale (créatininémie, débit de filtration glomérulaire (DFG)), concentration plasmatique de la C Reactive Protein (CRP), fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

### **2. Score de Charlson**

Le score de Charlson est un score de comorbidité créé par le professeur Mary Charlson en 1987 (26), puis mis à jour par Hude Quan en 2011 (27), afin de synthétiser l'état de santé des patients. Les comorbidités d'intérêt ont été classées en 19 catégories, pondérées en fonction de leur gravité (Cf Annexe 3). Le score est construit en additionnant ces coefficients de pondération. Ce score peut être utilisé afin de calculer une probabilité de survie à 10 ans : allant de 99 % pour un score de Charlson égal à 0, à 0 % pour un score > 6. Le score de Charlson peut également être utilisé afin de comparer des populations ou groupes en termes de comorbidités. Des scores similaires entre les groupes indiquent des états de santé comparables, alors que des scores significativement différents montrent que ces groupes ont un état de santé et une probabilité de survie à 10 ans vraisemblablement différents.

Certains antécédents médicaux des patients, considérés comme des facteurs fragilisants, ont été colligés : diabète, immuno-suppression, toxicomanie par voie intraveineuse.

Puis, le score de comorbidité de Charlson a été calculé pour tous les patients et a nécessité le recueil des données supplémentaires suivantes : infarctus du myocarde (IDM), hémiplégie, insuffisance cardiaque congestive, accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT), démence, pathologie pulmonaire chronique, pathologie vasculaire périphérique (incluant anévrisme thoracique ou abdominal  $\geq 6$ cm, claudication intermittente, insuffisance artérielle aiguë), pathologie ulcéreuse peptique, maladie de système, insuffisance rénale, tumeur primaire, métastases, leucémie, lymphome, pathologie hépatique modérée ou sévère, Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis (SIDA).

### 3. **Antécédents cardiaques**

En cas d'intervention cardiaque préalable à l'épisode d'endocardite, les informations suivantes ont été détaillées :

- **Date de l'intervention** ;
- **Type d'intervention** :
  - remplacement valvulaire par **chirurgie** (mise en place de prothèse valvulaire biologique ou mécanique, aortique, mitrale ou tricuspide, plasties valvulaires) ou par mise en place de TAVI ;
  - implantation de DECI (PM et/ou DAI, sonde d'entraînement électro systolique (assimilée à un stimulateur)) ;
- **Score Index de Gravité Simplifié II (IGS II)** lorsque celui-ci avait été renseigné dans le dossier du patient ;
- **Recherche de portage nasal de *Staphylococcus aureus* en pré-opératoire** (réalisation ou non du test, résultat si disponible).

La chirurgie initiale désigne donc la dernière **intervention** cardiaque, avant l'épisode d'endocardite infectieuse : implantation ou changement de DECI, ou **chirurgie** cardiaque. Les chirurgies cardiaques ont été divisées en 2 catégories :

- Chirurgie « simple » : remplacement valvulaire aortique, TAVI, pontage coronarien, plastie mitrale ;
- Chirurgie « complexe » : chirurgie de Bentall, remplacement valvulaire mitral, tricuspide, remplacement de l'aorte ascendante.

### 4. **Caractéristiques de l'endocardite**

Les caractéristiques de l'endocardite ont été recueillies :

- Type(s) (aortique, mitrale et/ou tricuspide) et nombre de valve(s) atteinte(s) ;
- Atteinte du DECI si présent.

Les examens réalisés au cours de l'hospitalisation pour endocardite infectieuse étaient les suivants :

- Hémocultures ;
- Cultures des valves et/ou du matériel prélevé ;
- Imagerie : échographie transœsophagienne (ETO), échographie transthoracique (ETT), scanner thoraco-abdominal, TEP-can (Tomographie par Emission de Positons), scanner cérébral, IRM cérébrale ;
- Données échographiques : lésions valvulaires, présence et quantification des fuites valvulaires (à partir d'un grade 2/4 ou aggravation d'une fuite pré-existante et connue), présence de végétations, présence d'un abcès valvulaire, désinsertion d'une éventuelle prothèse, fistule inter-cavitaire.

## 5. **Morbidité et complications de l'endocardite**

Ont été relevées :

- Les complications infectieuses : embole(s) septique(s) hors-AVC, AVC hémorragique ou ischémique, non contrôle d'infection ;
- Les complications cardiaques : défaillance cardiaque, bloc auriculo-auriculaire (BAV).

## 6. **Prise en charge chirurgicale**

Les indications à une reprise chirurgicale, établies selon les critères de Duke, et recommandées par la ESC (Cf Annexe 4), ainsi que la décision de suivi ou non de ces recommandations par l'Equipe Endocardites de la clinique ont été relevées pour tous les patients. Ces indications sont :

- Défaillance cardiaque :
  - endocardite sur valve, native ou prothétique, aortique ou mitrale,
    - avec régurgitation, obstruction ou fistule, à l'origine d'un œdème pulmonaire ou choc cardiogénique
  - endocardite sur valve, native ou prothétique, aortique ou mitrale,
    - avec régurgitation, obstruction ou fistule, associées à des symptômes d'insuffisance cardiaque
    - ou des signes échocardiographiques d'une capacité hémodynamique faible et mal tolérée
- Infection non contrôlée :
  - signes d'infection locale non contrôlée : abcès, fistule, végétation
  - agents infectieux de type fongique ou organismes multirésistants
  - persistance d'hémocultures positives malgré une antibiothérapie adaptée
- Prévention du risque embolique
  - Endocardite sur valve, **native ou prothétique**, aortique ou mitrale,
    - avec une ou des végétations de taille supérieure à 10mm, après un ou plusieurs épisodes emboliques malgré une antibiothérapie adaptée
    - ou avec une ou des végétations de taille supérieure à 30mm
  - Endocardite sur valve **native** aortique ou mitrale,
    - avec une ou des végétations de taille supérieure à 10mm,
    - et une sténose valvulaire sévère ou une régurgitation

L'existence d'une endocardite sur valve prothétique à staphylocoque n'a pas été retenue, ici, comme item dans la catégorie « infection non contrôlée », tous les germes de notre étude étant des staphylocoques.

L'existence d'une endocardite sur valve native ou prothétique, aortique ou mitrale, avec végétations de taille supérieure à 15 mm, n'a pas été retenue à elle seule dans la catégorie

« prévention du risque embolique » car la décision de reprise chirurgicale n'a jamais été prise sur ce seul argument, pour les patients de la cohorte.

Les endocardites sur valve tricuspide (seules ou associées à une atteinte du DECI) n'ont pas été considérées comme indications à la chirurgie cardiaque.

Les extractions de DECI sont des gestes médicaux et non chirurgicaux, et n'ont donc pas été répertoriées dans les chirurgies cardiaques.

Le type d'intervention, reprise chirurgicale et/ou extraction de DECI, a été décrit et les différentes catégories de prise en charge ont été regroupées ainsi :

- Pas de chirurgie ;
- Extraction / implantation de DECI ;
- Remplacement valvulaire unique ;
- Reprise chirurgicale multiple : remplacement valvulaire + autre intervention (ablation DECI, plastie valvulaire, myomectomie septale ...).

## ***7. Données sur l'agent pathogène et le traitement antibiotique***

Les informations colligées sur l'agent pathogène étaient les suivantes :

- Identification de l'espèce ;
- Type de prélèvement utilisé ;
- Antibiogramme et, en particulier, résistance ou sensibilité à la méticilline, vancomycine, rifampicine, gentamicine et daptomycine ;
- Concentration minimale inhibitrice (CMI) lorsque celle-ci était disponible.

Les informations colligées sur l'antibiothérapie étaient les suivantes :

- Date de mise sous traitement antibiotique.
- Durée totale de l'antibiothérapie.
- Antibiotiques utilisés (afin de simplifier les recherches et de clarifier les résultats, n'ont été retenus que les antibiotiques ayant été administrés pour une durée supérieure ou égale à 15 jours).

## ***8. Mortalité***

La mortalité intra-hospitalière et à 1 an ont été étudiées à chaque fois que disponibles.

## C. Analyse statistique

Les données qualitatives ont été analysées avec le test du Chi 2, ou par le Test exact de Fisher lorsque le test du Chi 2 n'était pas applicable, c'est-à-dire lorsqu'au moins un des effectifs théoriques était inférieur à 5.

Les données quantitatives de distribution normale ont été analysées avec le test de Student. Les autres données quantitatives, de distribution non normale, ont été analysées avec le test de Mann Whitney.

Les taux de mortalité ont été évalués par la construction des courbes de survie selon la méthode Kaplan-Meier, puis comparées par le test du log-rank.

Les valeurs manquantes n'ont pas été prises en compte pour les analyses :

- Les variables qualitatives manquantes n'ont pas été imputées aux variables les plus fréquentes ;
- Les variables quantitatives manquantes n'ont pas été imputées à la moyenne.

### III. RESULTATS

#### A. Données non comparatives

##### 1. Répartition des cas, données démographiques, comorbidités, données cliniques et biologiques

La *Figure 10* montre la répartition des endocardites infectieuses de la cohorte. Finalement, 53 endocardites à SNA et 50 endocardites à SA ont été inclus dans l'étude. Neuf patients n'ont eu aucune hémoculture positive, l'identification de la bactérie responsable de l'infection a alors été réalisée à partir de pièces opératoires prélevées lors de l'extraction de matériel intracardiaque et/ou résection de valve cardiaque infectée.

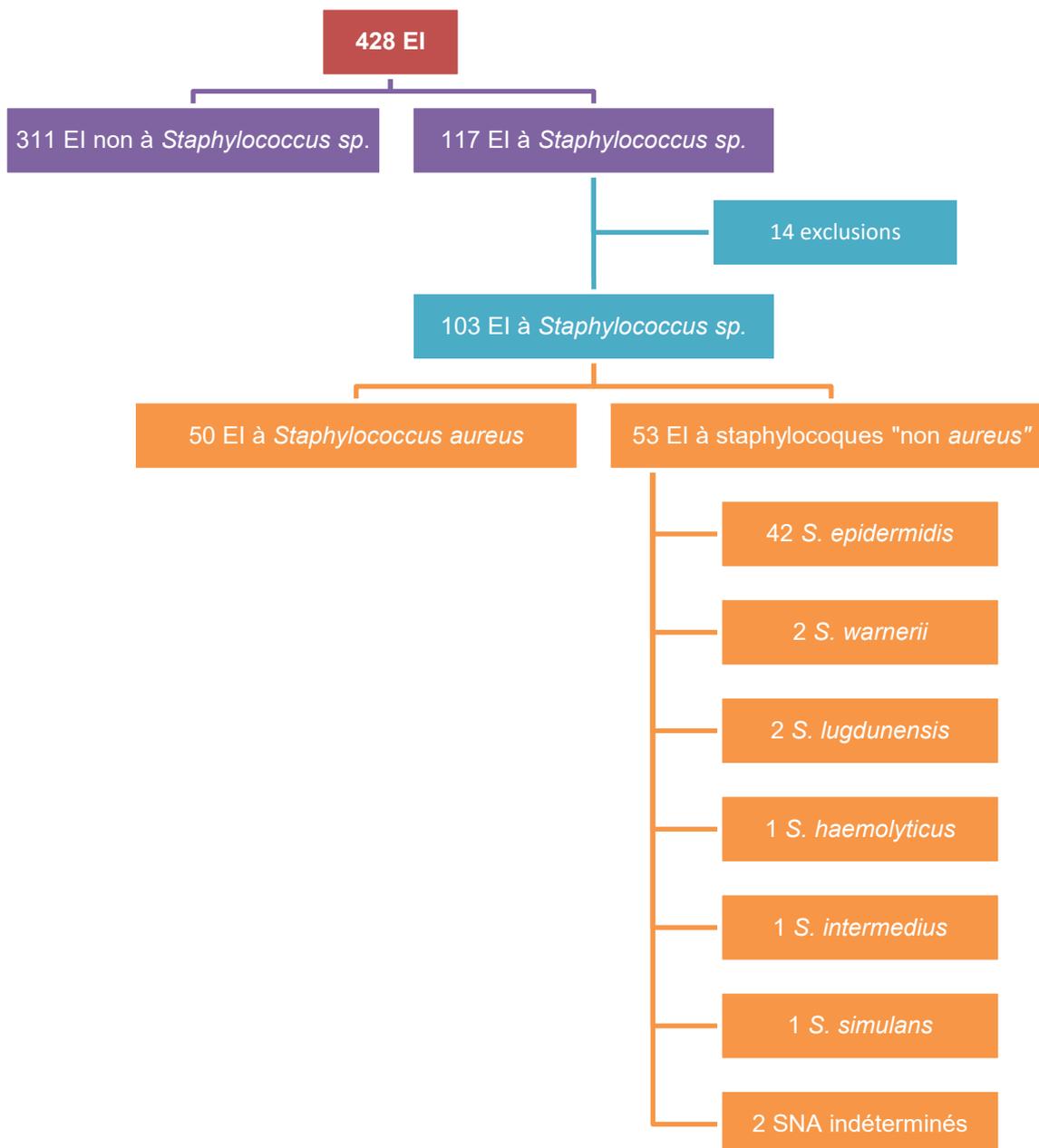
Les caractéristiques démographiques étaient les suivantes : moyenne d'âge de 72 ans (IC95 [69 ; 74]), et ratio hommes/femmes de 1,3 (58 hommes et 45 femmes).

Un quart des patients était diabétique, un seul était toxicomane par voie intraveineuse, tandis que 11 étaient considérés comme immunodéprimés, souffrant d'une pathologie immunosuppressive ou sous traitement immunosuppresseur.

Enfin, le score de Charlson, score de comorbidité prédictif de survie, était en moyenne de 5,17 (IC95 [4,80 ; 7,12] : 5,14 (IC95 [4,54 ; 5,74]) pour les patients ayant une endocardite à SA et 5,21 (IC95 [4,74 ; 5,67]) pour ceux ayant une endocardite à SNA. La différence entre les scores n'étant pas significative (p value = 0,768), les 2 groupes de patients peuvent donc être considérés comme similaires sur le plan des comorbidités.

**Tableau 3. Paramètres généraux**

<b>Patients (n = 103)</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Nombre (taux)</b>
<b>Paramètres généraux</b>		
Age (ans)	72 ± 13	-
Hommes	-	58 (56%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 ± 5,1	-
Durée d'hospitalisation (jours)	20	-
Passage en réanimation/SI	-	79 (77 %)
Durée du séjour en réanimation/SI si applicable (jours)	12	-



**Figure 10. Répartition des endocardites infectieuses selon le germe**

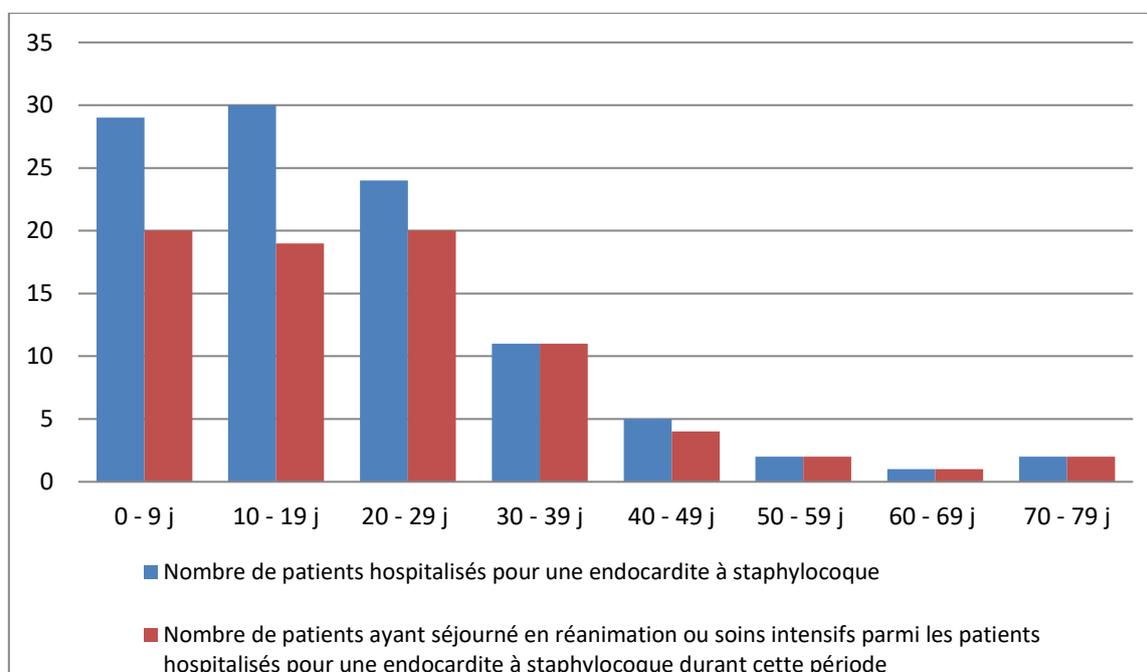
La durée d'hospitalisation moyenne était de 20 jours, allant de moins de 24 heures, (pour certains patients transférés vers d'autres établissements) à 76 jours. Les 3 quarts des patients ont séjourné dans les services de réanimation ou de soins intensifs, en moyenne 12 jours.

Le jour de l'admission, 88,9% (88/99) des patients ne présentaient pas de fièvre, et parmi eux, 72,7% (64/88) avaient été transférés d'un autre établissement. Parmi les 11 patients ayant une température corporelle supérieure ou égale à 38°C, 7 avaient été directement hospitalisés à la Clinique Pasteur, et ne venaient pas d'un autre établissement. Pour 4 patients, la température corporelle le jour de l'admission n'avait pas été enregistrée dans le dossier patient. Sur les 103 patients de la cohorte, 98 avaient une CRP supérieure à la normale (> 5 mg/L).

Concernant la fonction cardiaque, 36,9% (38/103) des patients avaient une FEVG inférieure à la normale (< 55 %) à leur entrée.

**Tableau 4. Données biologiques et cliniques des patients le jour de l'hospitalisation**

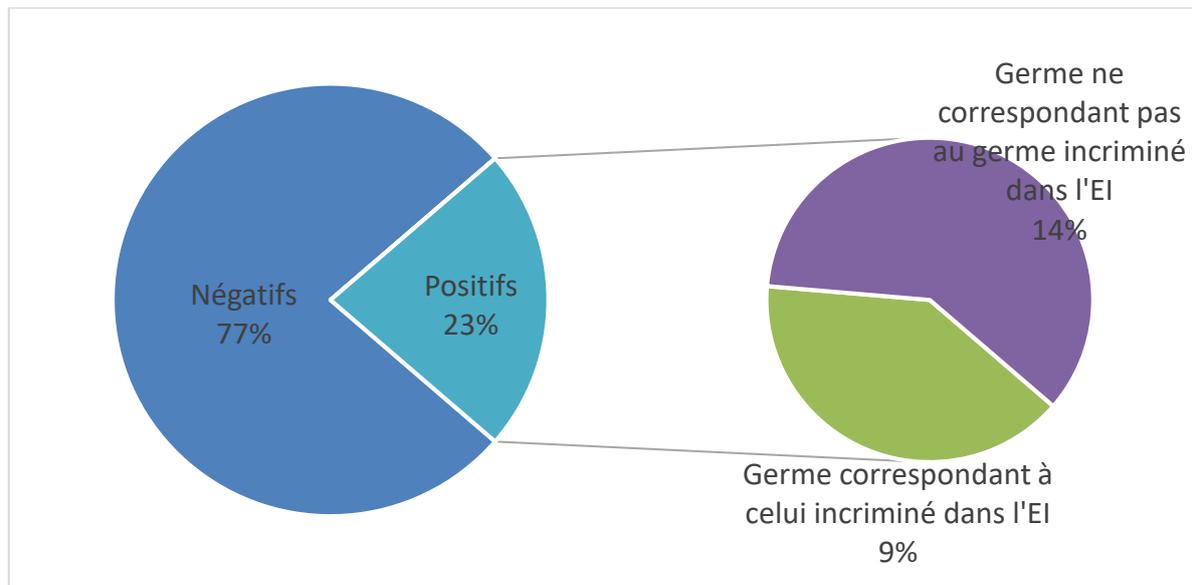
<b>Patients (n = 103)</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Médiane</b>	<b>Nombre (%)</b>
<b>Données biologiques</b>			
Température corporelle (°C)	37,2	37,1	-
Créatininémie (µmol/L)	122,4	109,0	-
Débit de Filtration Glomérulaire (mL/min/m <sup>2</sup> )	61,4	58,0	-
C Reactive Protein (mg/L)	109,2	81,7	-
FEVG (%)	52,5	54,0	-
<b>Données cliniques / Antécédents</b>			
Diabète	-	-	26 (25,2)
Immunosuppression	-	-	11 (10,7)
Stimulateur/pace-maker	-	-	35 (34,0)
Défibrillateur	-	-	5 (4,9)
Prothèse valvulaire	-	-	67 (65,0)
Score de Charlson	5,17	5	-



**Figure 11. Répartition des patients selon leur durée d'hospitalisation, et de leur passage en réanimation ou aux soins intensifs**

Parmi les 33 patients dont l'écouvillonnage nasal pré-opératoire (avant la chirurgie cardiaque initiale) a été réalisé et tracé, 10 patients ont eu un résultat positif au SA. Parmi eux, 4 ont eu une EI pour laquelle le germe incriminé était un SA avec la même sensibilité à la méticilline, que celle mentionnée pour le SA isolé sur l'écouvillonnage (= concordance « écouvillonnage-endocardite ») (Figure 12). Parmi ces derniers, 3 se sont déclarées plus d'un an après l'intervention chirurgicale.

Parmi les 29 patients dont l'écouvillonnage préopératoire est revenu négatif, 8 ont eu une endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* dans l'année suivant l'intervention.



**Figure 12. Résultats des écouvillons préopératoires pour la chirurgie initiale, et correspondance au germe incriminé dans l'endocardite infectieuse**

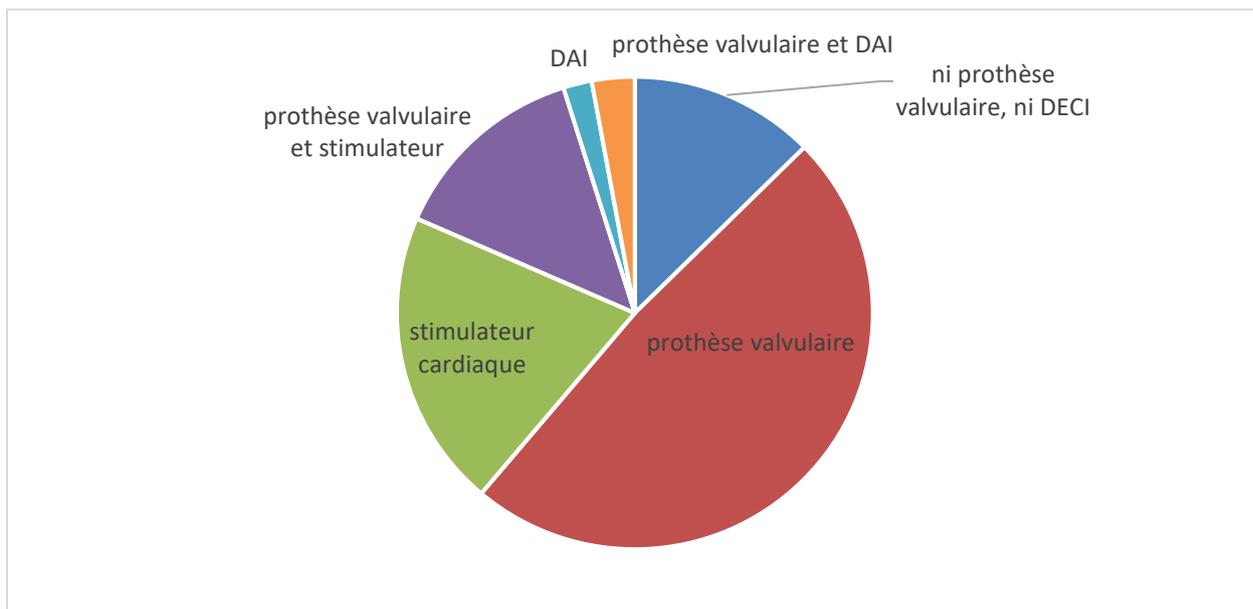
## 2. Chirurgie initiale

Seuls 13 patients (12,6%) de la cohorte, n'étaient porteurs ni de prothèse valvulaire ni de DECI. Soixante-sept patients (65,0%) étaient porteurs de valves prothétiques, 35 (34,0%) avaient un stimulateur cardiaque et 5 (4,9%) un défibrillateur. Parmi ces patients, 17 (17,5%) étaient à la fois porteurs d'une valve prothétique, et d'un DECI (Figure 13).

Parmi les porteurs de valves prothétiques, 58 (86,6%) avaient une prothèse biologique, 7 une prothèse mécanique, une patiente avait à la fois une prothèse biologique et 2 prothèses mécaniques, et un patient avait eu une réparation valvulaire mitrale.

Au total, 87,4 % (90/103) des patients avaient des antécédents de chirurgie cardiaque et/ou été porteurs d'un dispositif intracardiaque. Les interventions « initiales », c'est-à-dire les dernières réalisées sur les patients avant la survenue de l'endocardite infectieuse (comme définies dans la partie 0) ont été regroupées en 3 catégories :

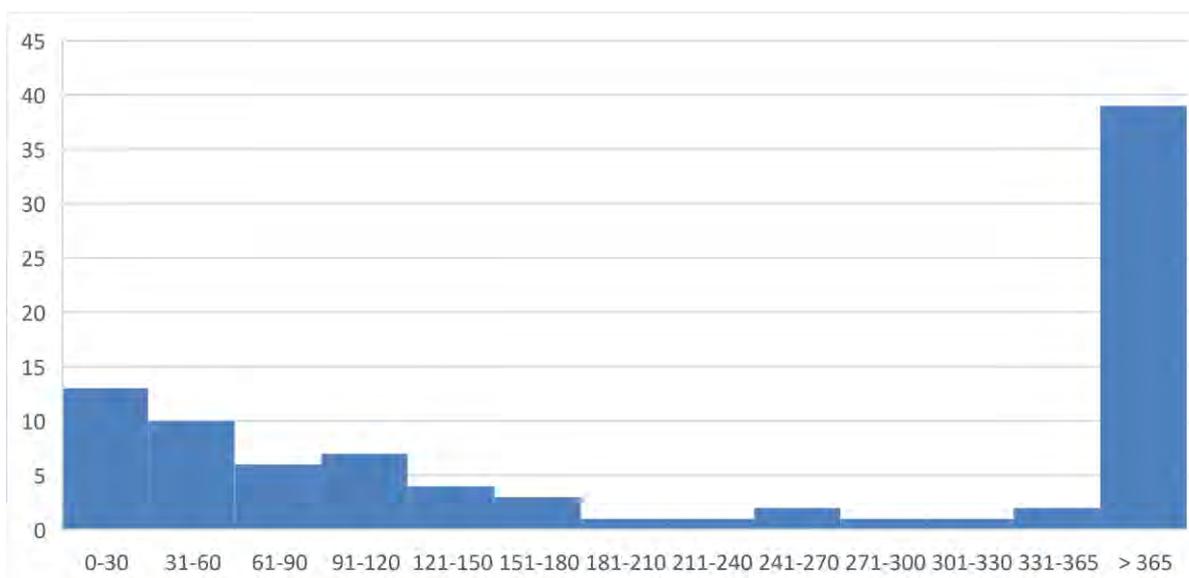
- 53 chirurgies « simples » ;
- 11 chirurgies « complexes » ;
- 26 implantations ou changements de DECI.



**Figure 13. Répartition des patients en fonction de leurs antécédents chirurgicaux cardiaques**

**La moitié des endocardites infectieuses sont survenues dans l'année suivant une intervention cardiaque (Tableau 5) :**

- Parmi les 67 porteurs de prothèse valvulaire, 62,7% (42/67) ont eu une endocardite dans l'année suivante, et parmi les 61 EI sur prothèse valvulaire, 22,6% (16/61) se sont déclarées dans les 60 jours suivant l'intervention ;
- Parmi les 40 patients porteurs de DECI, 22,5% (9/40) ont eu une endocardite dans l'année suivant l'implantation/changement de DECI.



**Figure 14. Nombre d'endocardites en fonction du délai d'apparition post-intervention cardiaque (jours)**

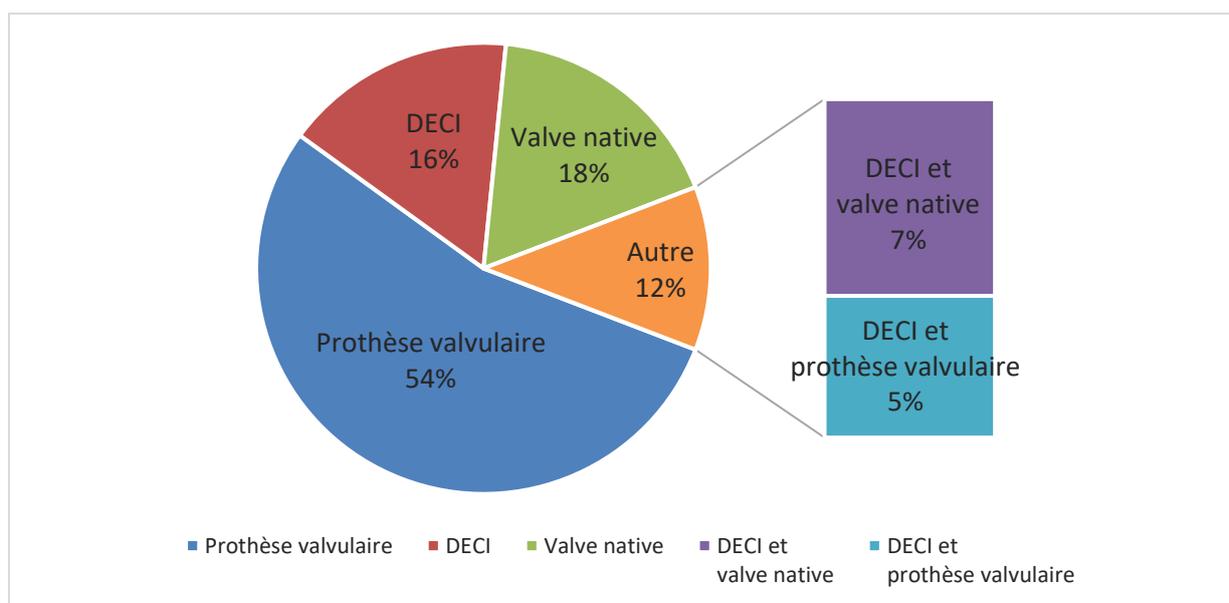
**Tableau 5. Délai d'apparition de l'EI par rapport à l'intervention cardiaque initiale**

Délai d'apparition de l'EI post-intervention	Total	< 1 an
Implantation / changement DECI	40	9
Chirurgie valvulaire	67	42
Total	103	51
Pas de chirurgie / pose de DECI	13	-

### **3. Caractéristiques de l'endocardite et de ses complications, mortalité**

#### ▪ Localisation de l'endocardite

La majorité (59,2%) des endocardites infectieuses de la cohorte touchait au moins une valve prothétique, 24,3% au moins une valve native et 28,2% étaient des infections sur sonde.



**Figure 15. Répartition des endocardites en fonction de leur localisation**

La valve aortique était concernée dans 91,8% (56/61) des endocardites sur valve prothétiques, et 36,0% (9/25) de celles sur valve native (Cf *Tableau 6*).

Les valves mitrale et tricuspide étaient moins fréquemment atteintes : respectivement 19,7% (12/61) et 3,3% (2/61) des endocardites sur valve prothétique.

Parmi les 40 porteurs de DECI, 11 (27,5%) avaient une infection valvulaire uniquement, 17 (42,5%) une infection sur sonde uniquement, et 12 (30,0%) une infection valvulaire et sur sonde concomitamment.

**Tableau 6. Quantité d'endocardites sur valve aortique, mitrale et tricuspide et leur part parmi les endocardites sur valve native et prothétique**

Valve affectée	Endocardites sur valve prothétique (%)	Endocardites sur valve native (%)
aortique	56 (91,8)	9 (36,0)
mitrale	12 (19,7)	13 (52,0)
tricuspide	2 (3,3)	5 (20,0)
Total	61	25

- **Résultats d'imagerie**

- **Echographie cardiaque**

Quarante-huit patients ont eu à la fois une ETT et une ETO, dont 45,8% (22/48) avaient des résultats discordants, à savoir ETT ne montrant pas de signes d'endocardite alors que l'ETO en montrait. Cinquante-cinq patients ont eu un seul type d'examen échographique dont au moins 10 patients une ETT et 33 une ETO. Ces examens ont permis d'identifier les lésions cardiaques suivantes :

- 76,7% (79/103) des patients présentaient au moins une végétation ;
- 33,9% (35/103) un abcès ;
- 23,3% (24/103) une fuite (d'un grade  $\geq$  2/4 s'il s'agissait d'une nouvelle fuite), ou aggravation de fuite valvulaire ;
- 13,6% (14/103) une désinsertion ;
- 6,8% (7/103) une fistule.

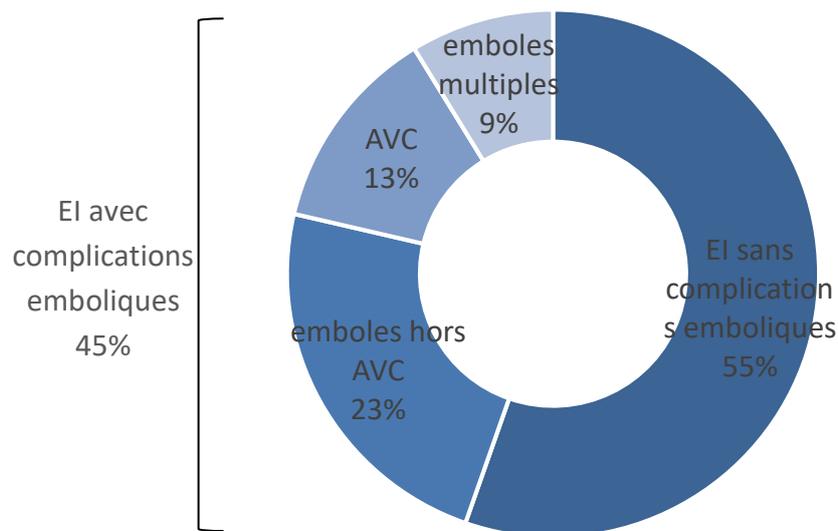
- **Autres examens**

Vingt-huit patients (27,2%) eu un **TEP-Scan**, dont 46,4% (13/28) se sont avérés « positifs ».

Soixante-cinq patients (63,1%) ont eu un **scanner abdomino-pelvien** dont 35,4% (23/65) étaient positifs.

- **Complications**

Quarante-six endocardites se sont compliquées d'embolies, dont 11 étaient multiples. Sur l'ensemble des endocardites avec embolies, 21 étaient localisées au niveau cérébral (4 AVC hémorragiques et 17 ischémiques). Quarante patients (38,8%) ont eu un scanner cérébral, dont 52,5% (21/40) avec un résultat positif.



**Figure 16. Répartition des endocardites en fonction des embolies**

- **Prise en charge chirurgicale**

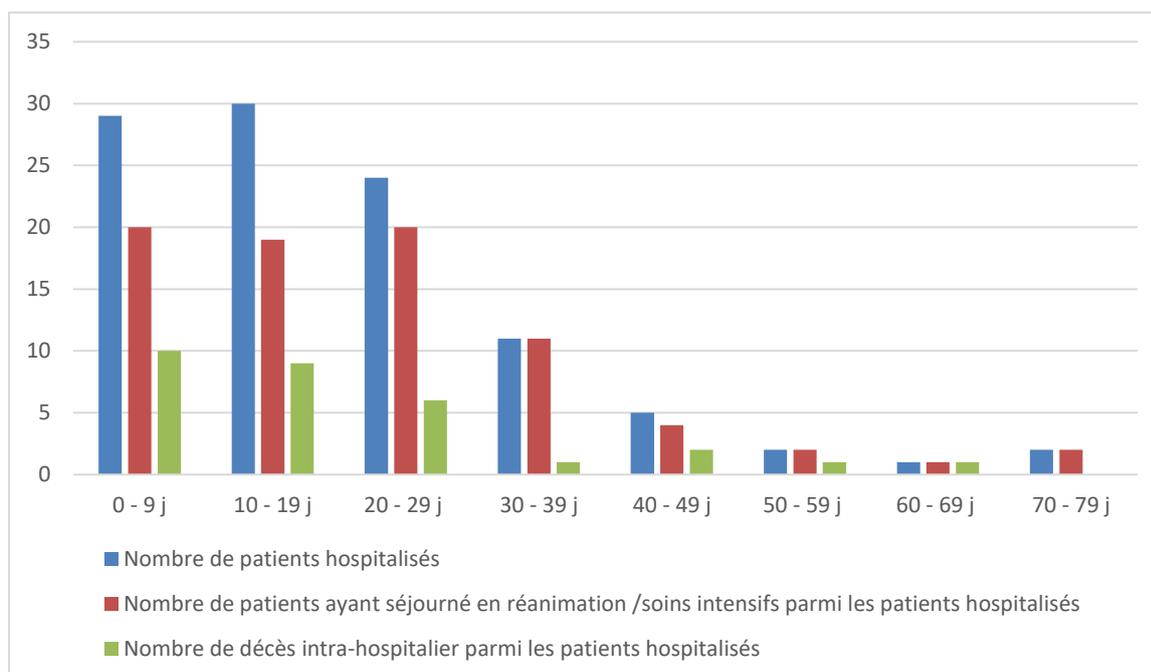
Une intervention chirurgicale était indiquée pour 50 des 81 patients ayant une endocardite sur valve (valve aortique et/ou mitrale, avec ou sans atteinte d'un DECI) : pour 24,7% (20/81), l'indication était la prévention du risque embolique, pour 22,2% (18/81) une défaillance cardiaque, pour 19,8% (16/81) une infection non contrôlée.

Pour 19 des patients ayant une indication à la chirurgie, celle-ci n'a pas été réalisée, le plus souvent car l'état général du patient était jugé trop altéré par l'Equipe Endocardites.

Trois patients avaient un BAV.

- **Mortalité**

Enfin, la mortalité intra-hospitalière était de 29,1% (30/103), et de 24,3% (25/103) durant le premier mois d'hospitalisation. La mortalité à 1 an post-endocardite était de 42,7% (32/75), en excluant les 28 patients perdus de vue.



**Figure 17. Répartition des patients selon leur durée d'hospitalisation, de leur passage en réanimation ou aux soins intensifs et des décès parmi les patients hospitalisés**

Le *Tableau 7* montre la répartition des décès intra-hospitaliers en fonction de la conduite chirurgicale : il existe une différence significative entre les patients opérés et les patients non opérés.

**Tableau 7. Répartition des décès intrahospitaliers en fonction de la conduite chirurgicale**

Conduite chirurgicale	Total	Décès intrahospitalier (%)	Valeur p
extraction DECI / pas de reprise chirurgicale	50	20 (40,0)	<b>0,018</b>
reprise chirurgicale	53	10 (18,9)	

#### **4. Antibiothérapie**

Parmi les 54 patients dont les initiations d'antibiothérapie étaient disponibles, le traitement antibiotique avait été débuté le jour de la première hémoculture positive pour 19 patients, le lendemain pour 16 patients, et les jours suivants pour les 19 autres patients.

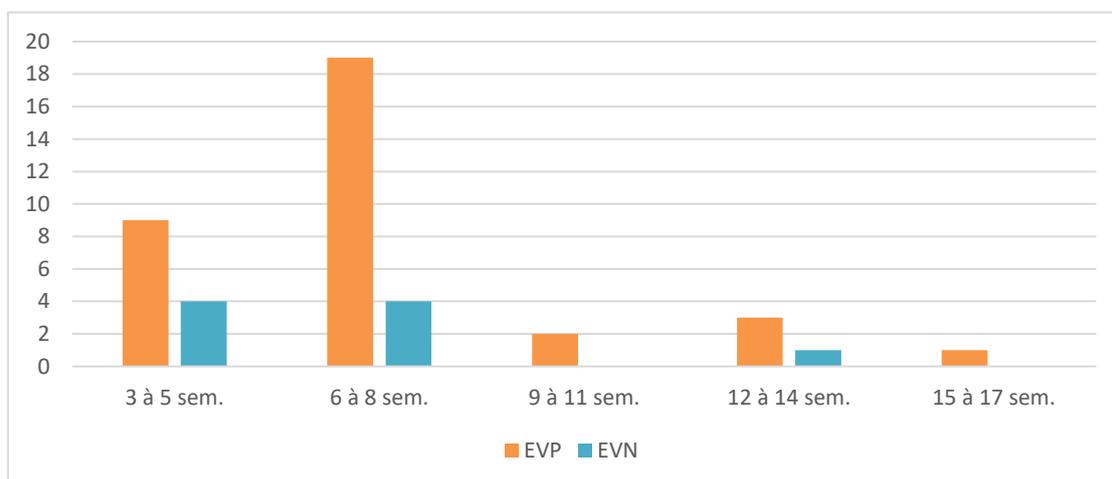
Pour les 43 patients pour lesquels les durées de traitement étaient disponibles et qui ne sont pas décédés avant la fin du traitement, la durée moyenne d'antibiothérapie était de 52 jours, avec une médiane à 47 jours.

Pour les 10 patients (sur 27) traités pour endocardite sur valve native et pour lesquels les données sur la durée de traitement était disponible, celle-ci était de 4 semaines.

Pour 34 patients avec une endocardite sur valve prothétique et durée d'antibiothérapie identifiée, celle-ci était de moins de 5 semaines pour 2 et de moins de 6 semaines pour 7.

Pour les 25 autres patients avec une endocardite sur valve prothétique et de durée d'antibiothérapie connue, celle-ci était d'au moins 6 semaines.

La *Figure 18* représente les durées de traitement antibiotique pour les EI sur valve native et sur valve prothétique. Il n'y a pas de différence significative entre ces 2 groupes ( $p = 0.712$ ). La durée moyenne était de 47 jours pour les EI sur valve native et 53 jours pour les EI sur valve prothétique.



**Figure 18. Nombre de patients traités pour une EI sur valve en fonction de la durée de traitement (en semaines) et du type de valve**

Parmi les 92 patients ayant reçu un traitement antibiotique de plus de 15 jours, 74 ont été traités par au moins 2 molécules et 11 par une seule (oxacilline, céfazoline, daptomycine, clindamycine, gentamicine, linézolide, rifampicine, vancomycine).

**Tableau 8. Traitements antibiotiques utilisés dans les endocardites sur DECI**

Endocardite sur DECI	MS (%)	MR (%)
Rifamycines (rifampicine)	9 (50)	3 (27)
Pénicillines (amoxicilline, pipéracilline, oxacilline)	10 (56)	1 (9)
Quinolones (ofloxacine, lévofloxacine)	6 (33)	4 (36)
Glycopeptides (vancomycine, téicoplanine)	1 (6)	5 (45)
Aminosides (gentamicine)	2 (11)	2 (18)
Céphalosporines (céfazoline, ceftriaxone)	2 (11)	2 (18)
Lipopeptides (daptomycine)	2 (11)	3 (27)
Lincosamides (clindamycine)	2 (11)	2 (18)
Oxazolidinones (linézolide)	0	1 (9)
Pristinamycine	0	1 (9)
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>11</b>

Les antibiotiques utilisés ont été regroupés par familles, et sont détaillés dans le *Tableau 9* pour les endocardites sur valve native, le *Tableau 10* pour les endocardites sur valve prothétique et le *Tableau 8* pour les endocardites sur DECI. Les souches de staphylocoques ont été regroupées selon leur sensibilité (MS) ou résistance (MR) à la méticilline.

**Tableau 9. Traitements antibiotiques utilisés dans les endocardites sur valve native**

Antibiotiques	MS (%)	MR (%)
Rifamycines (rifampicine)	8 (47)	3 (75)
Pénicillines (amoxicilline, pipéracilline, oxacilline)	8 (47)	1 (25)
Quinolones (ofloxacine, lévofloxacine)	4 (24)	2 (50)
Glycopeptides (vancomycine, téicoplanine)	1 (6)	2 (50)
Aminosides (gentamicine)	1 (6)	0
Céphalosporines (céfazoline, ceftriaxone)	5 (29)	0
Lipopeptides (daptomycine)	2 (12)	0
Fucidine	1 (6)	0
Doxycycline	1 (6)	0
Total patients traités	17	4

**Tableau 10. Traitements antibiotiques utilisés dans les endocardites sur valve prothétique**

EVP	MS (%)	MR
Rifamycines (rifampicine)	21 (81)	14 (56)
Pénicillines (amoxicilline, pipéracilline, oxacilline)	12 (46)	2 (8)
Quinolones (ofloxacine, lévofloxacine)	7 (27)	6 (24)
Glycopeptides (vancomycine, téicoplanine)	1 (4)	11 (44)
Aminosides (gentamicine)	13 (50)	5 (20)
Céphalosporines (céfazoline, ceftriaxone, céfotaxime)	8 (31)	1 (4)
Lipopeptides (daptomycine)	1 (4)	9 (36)
Lincosamides (clindamycine)	2 (8)	3 (12)
Oxazolidinones (linézolide)	0	1 (4)
Fosfomycine	0	2 (8)
Polymixines (colistine)	0	1 (4)
Trimétoprime-Sulfaméthoxazole	1 (4)	2 (8)
Total patients traités	26	25

## B. Données comparatives SA/SNA

### 1. Antécédents chirurgicaux

Les antécédents cardiaques des patients des 2 groupes SA et SNA sont présentés et comparés dans le *Tableau 11*. Les antécédents chirurgicaux cardiaques étaient significativement différents entre les 2 groupes : SA semblait plus souvent associé aux EI sans antécédent chirurgical et les SNA aux EI chez les patients porteurs de prothèses valvulaires et/ou de DECI ( $p = 0,005$ ).

**Tableau 11. Antécédents cardiaques et leur répartition**

Patients ( $n = 103$ )	Total	EI à SA	EI à SNA	valeur p
<b>Antécédents chirurgicaux cardiaques</b>				
Ni valve prothétique, ni DECI	13	11	2	} <b>0,005</b>
Valve prothétique et/ou DECI	90	39	51	
<i>DECI</i>	40	16	24	0,167
<i>Prothèse valvulaire</i>	67	28	39	0,061
<b>Type d'intervention dans l'année précédant l'endocardite</b>				
implantation / changement DECI	9	4	5	1
simple *	38	12	26	<b>0,008</b>
complexe **	4	3	1	0,147
Total	51	19	32	<b>0,023</b>

*Pour rappel :*

\* *Chirurgie initiale simple : remplacement valvulaire aortique, TAVI, pontage coronarien, plastie mitrale*

\*\* *Chirurgie initiale complexe : chirurgie de Bentall, remplacement valvulaire mitral, tricuspide, remplacement aorte ascendante*

Au total, 32 endocardites à SNA et 19 endocardites à SA sont apparues dans l'année suivant une intervention cardiaque ; les endocardites à SNA étaient significativement plus fréquentes dans l'année suivant une chirurgie cardiaque simple que les endocardites à SA.

Le type de valves atteintes, ainsi que le nombre de valves atteintes, visibles dans le *Tableau 12* et la *Figure 19*, n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes :  $p = 0,051$  et  $0,755$  respectivement.

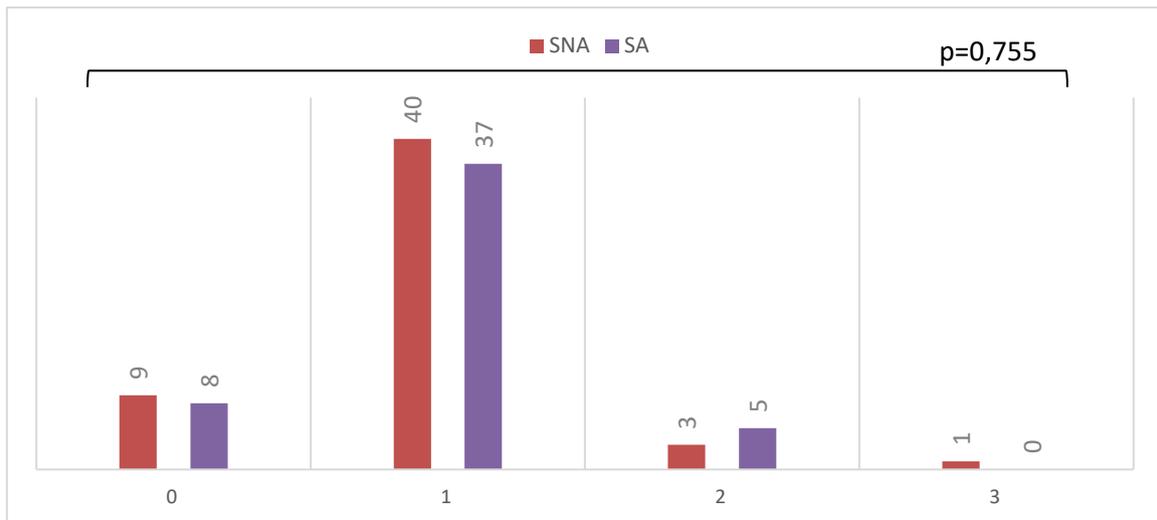


Figure 19. Endocardites infectieuses à SNA et SA réparties en fonction du nombre de valves atteintes

Parmi les patients avec une endocardite sur valve, la répartition selon le type de valve (native ou prothétique) n'était pas significativement différente entre les 2 ( $p = 0,072$ ).

Tableau 12. Caractéristiques des endocardites, leur localisation et leurs complications locales

Patients ( $n = 103$ )	Total (%)	EI à SA	EI à SNA	Valeur p
<b>Type d'EI</b>				
EI sur valve(s)				
Aortique	65 (63,1)	26	39	0,051
Mitrale	25 (24,3)	16	9	
Tricuspide	7 (6,8)	5	2	
Multiplés	10 (9,7)	5	5	1
EI sur valve native	25 (24,2)	16	9	0,072
EI sur valve prothétique	61 (59,2)	26	35	
EI sur DECI	29 (28,2)	14	15	1
stimulateur/pace-maker	25 (24,3)	10	15	0,365
DAI	4 (3,9)	4	0	0,052
<b>Lésions cardiaques</b>				
Abcès	35 (34,0)	13	22	0,097
Végétations	79 (76,7)	36	43	0,273
Fuite(s) (>2/4)	24 (23,3)	9	15	0,216
Désinsertion	14 (13,6)	6	8	0,647
Fistule	7 (6,8)	2	5	0,273

## 2. Morbidité

Les résultats des examens d'imagerie ETO et ETT, détaillés dans le *Tableau 12* et la *Figure 20*, ne montrent pas de différence significative de lésions cardiaques entre les infections à SA et à SNA : les végétations, abcès, fuites, désinsertions, et fistules ne sont pas plus fréquents dans un groupe que dans l'autre.

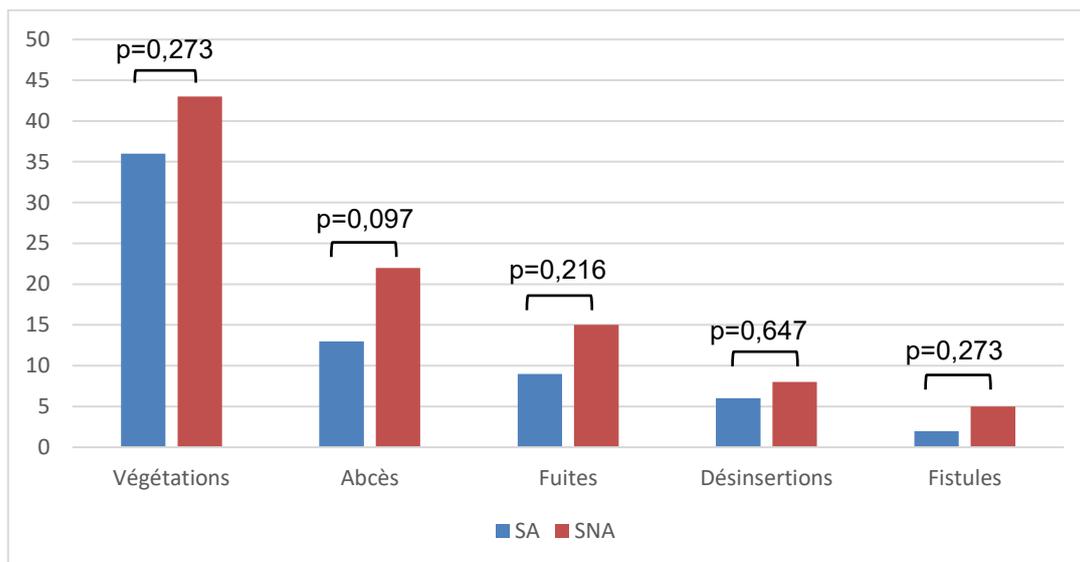
Les complications emboliques des endocardites étudiées, détaillées dans le *Tableau 13*, qu'elles soient uniques ou multiples, cérébrales ou autres, ne sont pas significativement différentes selon le type de staphylocoque.

Parmi les 50 patients pour lesquels une reprise chirurgicale était indiquée selon les recommandations 2015 de l'ESC (Cf Annexe 4 et *Tableau 13*), la répartition par groupe était équitable (25 dans chaque). Le type d'indication à la reprise chirurgicale n'était pas significativement différent, sauf pour la prévention du risque embolique : où la majorité des indications concernait le groupe SA ( $p = 0,039$ ).

**Tableau 13. Caractéristiques des endocardites et leurs complications**

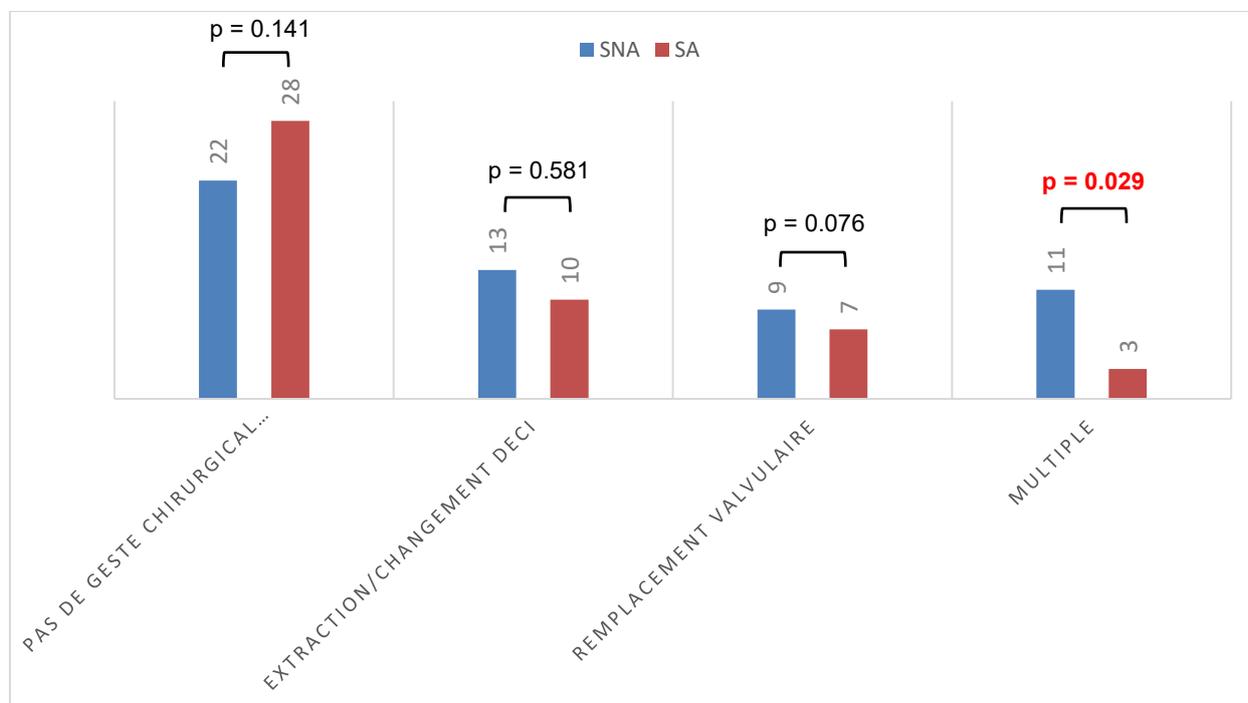
Patients ( $n = 103$ )	Total	EI à SA	EI à SNA	Valeur p
<b>Complications des EI</b>				
Embolies	46	24	22	0,508
<i>dont emboles multiples</i>	11	8	3	0,099
AVC	20	14	8	0,110
<i>AVC ischémiques</i>	17	12	6	-
<i>AVC hémorragiques</i>	4	3	2	-
<b>Reprise chirurgicale</b>				
Indication à une reprise chirurgicale (selon les recommandations ESC 2015)	50	25	25	0,480
<i>défaillance cardiaque</i>	23	11	12	0,917
<i>sepsis non contrôlé</i>	25	12	13	0,896
<i>BAV</i>	8	1	7	0,061
<i>Prévention du risque embolique</i>	25	16	9	<b>0,039</b>
<b>Conduite chirurgicale retenue par l'Equipe Endocardites</b>				
<i>pas de chirurgie</i>	50	28	22	0,141
<i>extraction / implantation DECI</i>	23	10	13	0,581
<i>remplacement valvulaire</i>	16	9	7	0,502
<i>chirurgie multiple***</i>	14	3	11	<b>0,029</b>

*Pour rappel : Reprise chirurgicale multiple\*\*\* : remplacement valvulaire + autre (ablation DECI, plastie mitrale, myomectomie septale ...)*



**Figure 20. Lésions cardiaques présentes dans les endocardites à SA et à SNA**

Enfin, la conduite chirurgicale retenue par l'Equipe Endocardites n'était pas différente selon qu'il s'agissait d'une EI à *Staphylococcus aureus* ou à SNA : environ la moitié (50/103) des patients n'a pas nécessité de chirurgie, comme indiqué dans le Tableau 13. Lorsque les prises en charge chirurgicales sont analysées une à une, seule la reprise chirurgicale « multiple » (c'est à dire associant un remplacement valvulaire avec un autre geste) était plus souvent associée aux EI à SNA ( $p = 0,029$ ) (Cf Figure 21).



**Figure 21. Prise en charge chirurgicale en fonction du germe**

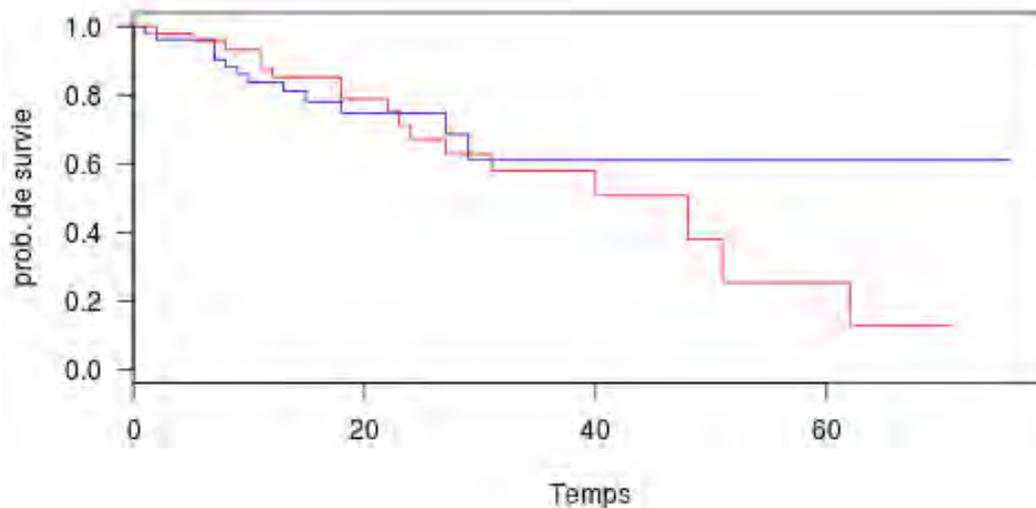
### 3. Mortalité

La mortalité intra-hospitalière des EI est de 34,0% dans le groupe SA et 24,5% dans le groupe SNA, non significativement différente. Les courbes de survie sont représentées dans la *Figure 22* ( $p = 0,699$ ).

La mortalité à 1 an post-endocardite n'est pas non plus significativement différente entre les 2 groupes (56,3% pour SA et 32,6% pour les SNA). Ces données n'étaient pas disponibles pour 18 (36,0%) patients dans le groupe SA et 10 (18,9%) dans le groupe SNA. Les courbes de survie des 2 groupes sont représentées dans la *Figure 23* ( $p = 0,086$ ).

**Tableau 14. Données de mortalité intra-hospitalière et à 1 an après l'épisode d'endocardite**

Patients ( $n = 103$ )	Total	EI à SA	EI à SNA	Valeur p
Mortalité				
Intra-hospitalière	30	17	13	0,699
1 an post-endocardite	32	18	14	0,086
Perdus de vue	28	18	10	-



**Figure 22. Courbes de probabilité de survie intra-hospitalière des patients en fonction du temps (jours) avec une EI à SA (en rouge) et à SNA (en bleu) selon la méthode de Kaplan Meier**

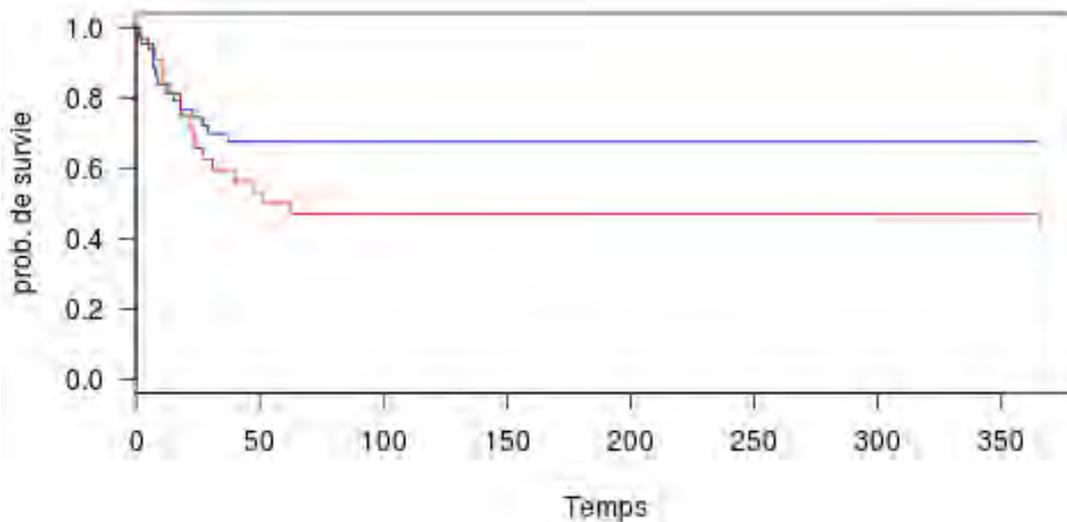


Figure 23. Courbes de probabilité de survie à 1 an post-endocardite des patients en fonction du temps (jours) avec une EI à SA (en rouge) et SNA (en bleu) selon la méthode de Kaplan Meier

#### 4. Comparaison des profils de résistance aux antibiotiques

Les profils de résistance à différents antibiotiques ont été relevés et les pourcentages de résistance entre les 2 groupes de patients ont été comparés dans les Figure 24 à Figure 28 : ainsi les taux résistance à la méticilline sont significativement différents entre SA et les SNA, respectivement de 10% et 71% (Figure 24,  $p < 0.001$ ). De même, les taux de résistance à la gentamicine sont significativement différents entre les groupes : 7 % pour SA et 29 % pour les SNA (Figure 26,  $p = 0,010$ ). En revanche, il n'y a pas de différence significative entre SA et SNA concernant la résistance à la rifampicine, la vancomycine, et la daptomycine (Figure 25, Figure 27 et Figure 28).

Deux souches de SNA étaient résistantes à la vancomycine et 2 autres souches à la daptomycine.

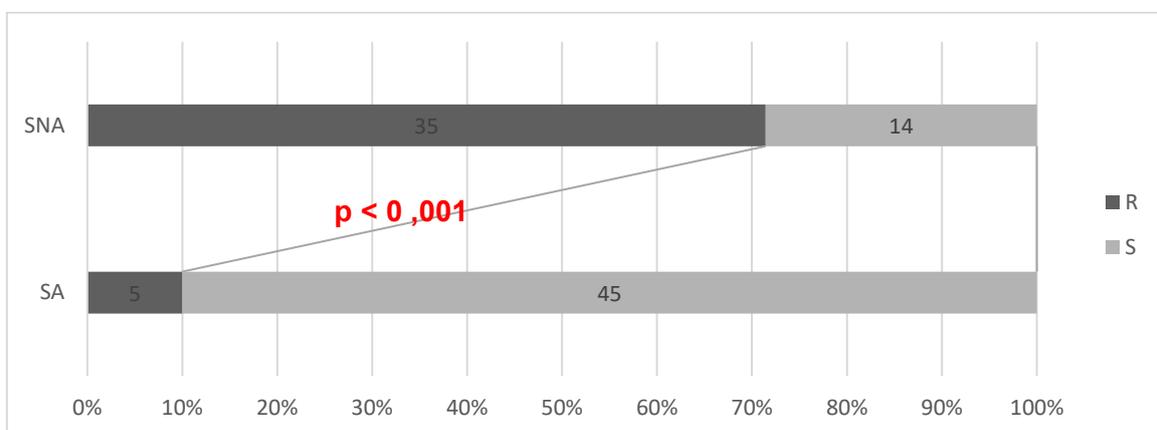
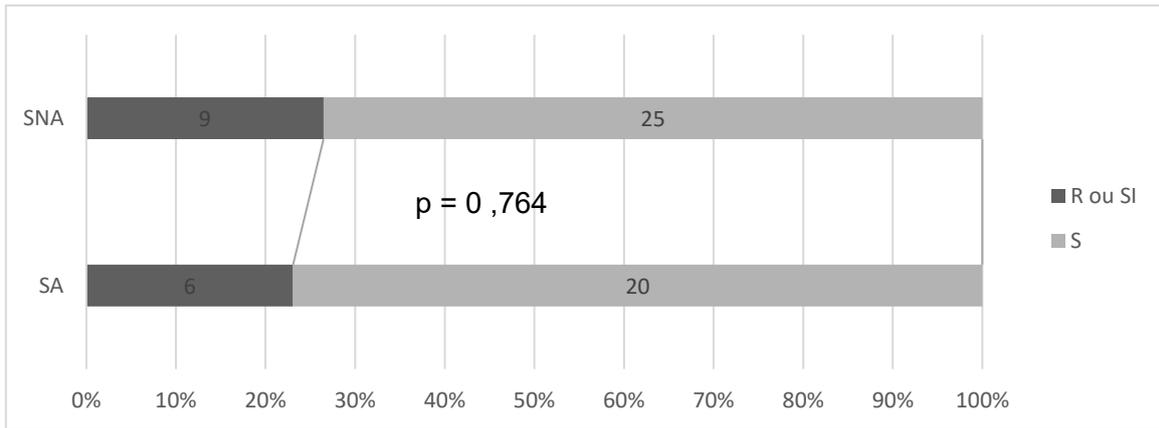
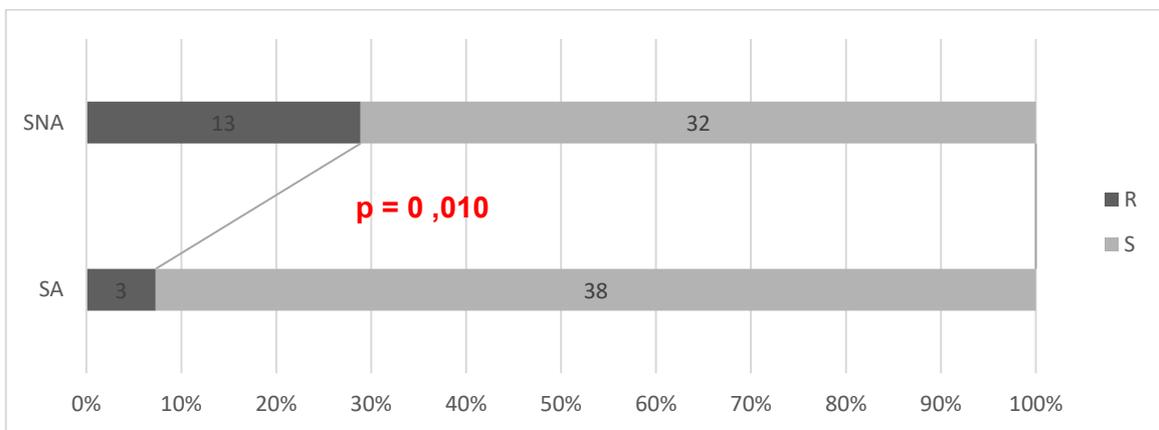


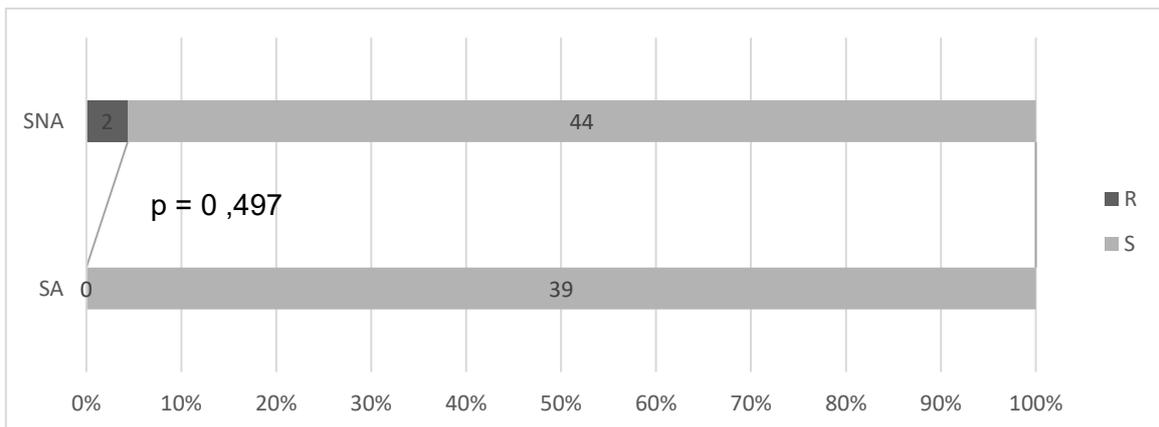
Figure 24. Taux de résistance (R) et de sensibilité (S) des souches de *Staphylococcus sp.* à la méticilline



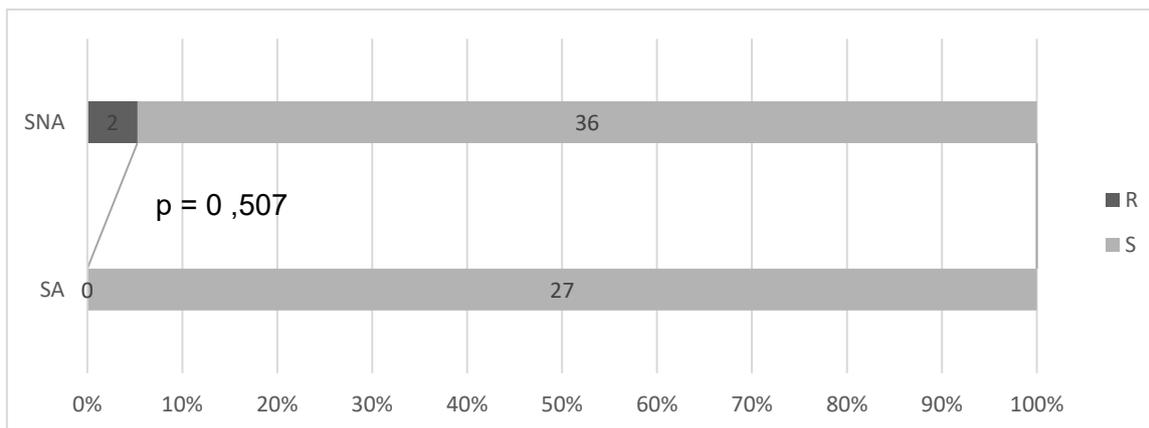
**Figure 25. Taux de résistance (R) et de sensibilité (S) des souches de Staphylococcus sp. à la rifampicine**



**Figure 26. Taux de résistance (R) et de sensibilité (S) des souches de Staphylococcus sp. à la gentamicine**



**Figure 27. Taux de résistance (R) et de sensibilité (S) des souches de Staphylococcus sp. à la vancomycine**



**Figure 28. Taux de résistance (R) et de sensibilité (S) des souches de *Staphylococcus sp.* à la daptomycine**

Plus de la moitié des patients a été traitée par rifampicine, répartis de façon égale entre les EI à SA et les EI à SNA.

Parmi les patients traités par des antibiotiques, ceux du groupe SNA ont reçu des glycopeptides plus souvent que ceux du groupe SA. Inversement, les EI à SA semblent avoir été plus souvent traitées par des pénicillines et des céphalosporines que celles à SNA.

**Tableau 15. Familles d'antibiotiques utilisés plus de 15 jours dans les EI à SA et SNA**

Familles d'antibiotiques	Total	SA	SNA	Valeur p
Rifamycines (rifampicine)	55	29 (60)	26 (59)	0.897
Pénicillines (amoxicilline, pipéracilline, oxacilline)	31	22 (46)	9 (20)	<b>0.010</b>
Quinolones (ofloxacine, lévofloxacine)	28	12 (25)	16 (36)	0.237
Glycopeptides (vancomycine, téicoplanine)	23	5 (10)	18 (41)	<b>0.004</b>
Aminosides (gentamicine)	20	12 (25)	8 (18)	0.428
Céphalosporines (céfazoline, ceftriaxone, cefotaxime)	15	11 (23)	4 (9)	<b>0.049</b>
Lipopeptides (daptomycine)	10	3 (6)	7 (16)	0.185
Lincosamides (clindamycine)	5	2 (4)	3 (7)	0.598
Oxazolidinones (linézolide)	4	2 (4)	2 (5)	1
Acide fusidique	2	1 (2)	1 (2)	1
Fosfomycine	2	0	2 (5)	0.226
Polymixines (colistine)	1	1 (2)	0	1
Pas d'antibiothérapie	11	6	5	1

## IV. DISCUSSION

- **Caractéristiques des endocardites**

Les 103 cas observés avaient des caractéristiques démographiques légèrement différentes de celles retrouvées dans la littérature : la moyenne d'âge était plus élevée dans notre cohorte : 72 ans (IC95 [69 ; 74]) vs 61 ans en moyenne en Europe (6). Cependant, la moyenne d'âge à 61 ans correspond à des EI tous germes confondus, y compris les streptocoques qui touchent plus souvent les valves natives, et donc les patients jeunes. Notre cohorte ne comporte que des EI à staphylocoques, qui touchent plus souvent les valves prothétiques, et donc les patients plus âgés ; cela peut expliquer une moyenne d'âge plus élevée dans notre étude. Le ratio hommes/femmes de 1.3 dans notre cohorte était plus faible que celui rapporté par d'autres auteurs indiquant une valeur d'environ 2,5 (6,9). L'absence de fièvre chez la plupart des patients le jour de l'hospitalisation peut s'expliquer par la grande proportion de patients provenant d'un établissement extérieur et donc déjà souvent sous traitement antibiotique. Parmi les EI staphylococciques, la forte proportion de celles dues aux SNA par rapport à celles dues à SA, relevée dans notre étude, ne correspond pas à celle observée dans la littérature, rapportant un ratio de 1 pour 3 (6,14).

Par rapport à une étude française de 2002 (9), chez nos patients, la valve aortique était plus souvent atteinte (63% vs 49%), et la valve mitrale moins souvent (24% vs 43%). Ceci peut être expliqué par le fait que les prothèses valvulaires concernent davantage la valve aortique que la valve mitrale, or les endocardites à staphylocoque surviennent volontiers sur prothèse valvulaire. La valve tricuspide était impliquée avec la même fréquence dans les 2 groupes (respectivement 7% et 9%). Les endocardites sur stimulateur étaient plus fréquentes dans notre étude (25% vs 5%), ce qui n'est pas surprenant : les staphylocoques étant les principaux responsables d'infection de stimulateur ou de défibrillateur. Plusieurs études (6,10,15,21) montrent que 20% des EI sont des endocardites sur valve prothétique, mais elles représentent 59,2% des endocardites de notre cohorte. Ces résultats sont dus à la nature des bactéries auxquelles nous nous intéressons dans cette étude, les staphylocoques, souvent responsables d'infections, dont les endocardites, sur matériel étranger. L'année suivant une chirurgie cardiaque est une période critique quant à la survenue d'endocardites. Les résultats de notre étude vont dans ce sens avec 42 endocardites sur valve prothétiques, soit 68,8% de celles-ci, survenant dans l'année suivant un remplacement valvulaire, par chirurgie ou par voie percutanée (TAVI). Une étude axée sur les endocardites sur valve prothétique (15) le confirme et montrant même que 14% des endocardites sur valve prothétique surviennent dans les 60 jours suivant l'intervention, contre 26,2% dans notre étude.

Les résultats de notre étude tiennent compte, d'une part, des antécédents chirurgicaux cardiaques, et d'autre part de la nature native ou prothétique de la valve atteinte. Pour plusieurs EI en présence de matériel étranger, l'infection sur sonde n'a pas été prouvée, on doit cependant toujours considérer que le matériel a pu être atteint. La présence de DECI et/ou de valve prothétique est plus fréquente dans les EI à SNA ( $p = 0,005$ ), alors que SA est plus fréquent dans les endocardites sans aucun antécédent chirurgical cardiaque, puisque le développement d'une infection à SA ne nécessite pas la présence de matériel étranger. Quant à la nature prothétique ou non de la valve atteinte, nos résultats tendent à montrer que SA est

plus souvent responsable d'endocardites sur valve native et les SNA d'endocardites sur valve prothétique ( $p = 0,072$ ).

Les résultats de l'écouvillonnage nasal réalisé avant la chirurgie initiale ne permettaient pas d'anticiper la nature du germe responsable de l'EI, contrairement aux résultats d'autres études qui montrent que le portage nasal de SA est un facteur de risque de bactériémie à SA et donc d'endocardite (28–30).

Les complications emboliques apparaissaient identiques entre les 2 bras de la cohorte, survenant dans 48,0% des EI à SA et 41,5% des EI à SNA, plus fréquemment que dans plusieurs autres études (12,21). Si l'on s'intéresse plus spécifiquement aux AVC, leur fréquence semblait plus élevée dans le groupe SA mais n'était pas significativement différente selon le groupe (28,0% pour les EI à SA et 15,1% pour celles à SNA). Ceci était cohérent avec les données d'une étude portant sur les EI à SA indiquant une fréquence de 21,3% (12). L'existence de végétations, abcès, fuites, désinsertions et fistules avait également la même fréquence dans les groupes. Cependant, mais les abcès (34,0% des EI) et végétations (76,7% des EI) étaient plus fréquents que dans d'autres études plus anciennes (6,12).

- **Prise en charge chirurgicale**

La proportion de patients (un sur 2) pris en charge chirurgicalement pour leur endocardite dans notre étude correspond aux données de la littérature (6). Il y avait autant de patients ayant une indication de prise en charge chirurgicale dans les 2 groupes. De plus, les indications étaient similaires (Cf *Tableau 13*), à l'exception de la prévention du risque embolique, plus souvent retrouvée pour les endocardites à SA. Cette indication étant surtout liée à la taille des végétations (Cf Annexe 4), on peut émettre l'hypothèse que les végétations formées par SA étaient plus grandes que celles des SNA. Cette hypothèse est cohérente avec le fait que SA possède des facteurs de pathogénicité différents de ceux des SNA, et lui conférant l'aptitude à provoquer des lésions plus proliférantes, notamment grâce au Clumping Factor.

La prise en charge chirurgicale était globalement identique entre les 2 bras de l'étude. Il n'y avait pas de différence significative pour les types de prise en charge : extraction/remplacement de DECI, remplacement valvulaire, chirurgie réparatrice de la valve, absence de chirurgie ou d'extraction de DECI. Seule la prise en charge chirurgicale « multiple » (nécessité d'au moins 2 interventions telles que remplacement valvulaire et extraction de stimulateur cardiaque) était plus souvent associée aux SNA.

La mortalité était plus fréquente parmi les patients n'ayant pas eu de reprise chirurgicale, ce qui est conforme aux données de la littérature (6,31). Il faut souligner cependant que parmi les 8 patients décédés pour lesquels l'indication d'une intervention chirurgicale avait été posée, 5 n'ont pas pu être opérés en raison d'un état hémodynamique trop dégradé, et 3 sont morts avant ou pendant l'intervention.

- **Mortalité**

La mortalité intra-hospitalière n'était pas significativement différente entre les EI à SA et celles à SNA : taux de mortalité respectifs de 34% et 25%. La mortalité à 1 an n'était pas non plus significativement différente selon le germe impliqué. Cependant, ce dernier résultat doit être lu en regard du taux de perdus de vue dans les 2 groupes, 36% pour SA et 19% pour les SNA. Il faut souligner que les endocardites à SNA sont associées à un taux de décès intra-hospitalier élevé, comme cela est retrouvé dans notre étude pour les endocardites à SA. Le taux de mortalité intra-hospitalière des EI à SA de notre étude était superposable à celui rapporté dans d'autres études où il variait de 22 à 34% (6,9,12,20,21).

Le taux de mortalité intra-hospitalière de 29%, important au sein de l'ensemble de notre cohorte de patients par rapport à celui retrouvé pour les EI tous germes considérés (20%) (6,9,10,19), peut être expliqué par la part importante (57%) d'endocardites sur valve prothétique, dont on sait qu'elles sont associées à un risque accru de mortalité comme l'indiquent plusieurs études (6,15), avec un taux pouvant atteindre 47.5 % lorsque l'agent pathogène est SA (32).

- ***Staphylococcus lugdunensis***

Notre cohorte comprenait 2 patients avec endocardite à *Staphylococcus lugdunensis*, qui ont été placés logiquement dans le groupe SNA. Or cette espèce de staphylocoque est considérée dans certaines études comme plus virulente que les autres espèces de SNA (33). Les 2 patients concernés dans notre étude n'ont pas eu d'embolies septiques, aucun n'a été opéré dans le cadre de la prise en charge de son endocardite, et l'un des 2 est décédé au cours de l'hospitalisation. L'impact de ces 2 cas sur les résultats de l'étude est donc limité.

Dans d'autres études s'intéressant aux EI staphylococciques, *S. lugdunensis* n'est pas non plus séparé des autres SNA (9), ni associé à SA (6,10,19).

- **Résistance et sensibilité aux antibiotiques**

En accord avec les données de la littérature, les SNA étaient très souvent résistants à la méticilline (71%). Seulement 10% des souches de SA étaient résistantes à la méticilline, résultat proche des 12.5 % du rapport 2017 de l'EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Réseau européen de surveillance des résistances aux antibiotiques)) (34). Le taux de résistance à la rifampicine des SNA (compris entre 20 et 30%) observé dans notre étude était comparable à celui de SA, et similaire à celui observé dans une étude sur les infections de prothèses articulaires (35). Le taux de résistance à la gentamicine des SNA, significativement plus élevé que SA (29% versus 7%) était proche de celui constaté dans l'étude sur les infections de prothèse (34%) (35). Deux SNA étaient résistants à la vancomycine, et 2 autres à la daptomycine, résultats identiques à ceux constatés dans l'étude sur les infections de prothèse à SNA (35). Les antibiogrammes n'étaient pas toujours disponibles lorsqu'ils avaient été réalisés dans des établissements extérieurs.

- **Antibiothérapie**

L'ESC recommandait en 2015 (Cf Annexe 5), une antibiothérapie d'au moins 4 semaines pour les endocardites staphylococciques sur valve native,

Les recommandations de traitement antibiotique des endocardites staphylococciques sur valve sont décrites dans l'Annexe 5 (recommandations ESC 2015) et l'Annexe 6 (recommandations ESC 2009) et peuvent se résumer ainsi :

- (Flu)cloxacilline ou oxacilline, ou céphalosporines (céfazoline) pour les staphylocoques sensibles à la méticilline ;
- Vancomycine ou daptomycine pour les staphylocoques résistants à la méticilline (ou les patients allergiques aux bêta-lactames) ;
- Ajout pour les endocardites sur valve prothétique : rifampicine + gentamicine ;
- Alternative pour les endocardites sur valve native : clindamycine + cotrimoxazole.

Parmi les patients de l'étude traités pour une endocardite sur valve, native ou prothétique :

- 86% (62/72) ont reçu des traitements recommandés dans leur indication ;
- 32% (23/72) ont reçu des traitements qui ne correspondent pas aux recommandations mais qui peuvent être proposés au vu des données de plusieurs études, en particulier l'utilisation de quinolones associées à la rifampicine (36), de fosfomycine associée à un glycopeptide (37), de daptomycine associée à pipéracilline/tazobactam (38). Par contre, les données de la littérature sont moins solides en faveur de l'utilisation d'autres antibiotiques comme le linézolide (38), et l'acide fusidique associé à un bêta-lactame (39) ;
- 25% (18/72) ont reçu des traitements qui ne sont pas justifiés dans l'endocardite infectieuse staphylococcique (colistine, doxycycline), ou adaptés à la sensibilité du staphylocoque (vancomycine sur une souche sensible à la méticilline, oxacilline sur une souche résistante à la méticilline), ou encore adaptés au type d'infection (clindamycine et cotrimoxazole pour une endocardite sur valve prothétique).

Le traitement recommandé pour les endocardites sur DECI doit, lorsqu'il est probabiliste, comporter de la vancomycine ou de la daptomycine (25). Les recommandations, lorsque le germe est connu, est d'utiliser les antibiotiques proposés pour le traitement des endocardites sur valve prothétique. Parmi les patients de l'étude traités pour une endocardite sur DECI :

- 81% (22/27) ont reçu un traitement recommandé ;
- 30% (8/27) ont reçu un traitement ne correspondant pas aux recommandations, mais en accord avec certaines données de la littérature ;
- 30% (8/27) ont reçu au moins un antibiotique inadapté pendant 15 jours.

La majorité des traitements sont conformes aux recommandations, tant en termes d'antibiotiques utilisés que de durée, mais de nombreux antibiotiques sont utilisés hors-recommandations. Des informations complémentaires seraient nécessaires pour comprendre l'utilisation de certains antibiotiques, à priori inadaptés pour une endocardite staphylococcique (par exemple l'utilisation de vancomycine pour le traitement d'une EI à staphylocoque sensible à la méticilline sans notion d'allergie aux bêta-lactames, colistine, pristnamycine...). A l'origine de ces traitements inadéquats, on peut évoquer : la présence de co-infections, l'absence

d'ajustement de l'antibiothérapie aux résultats de l'antibiogramme, la mauvaise transmission des informations entre établissements et entre professionnels.

Enfin, concernant la méthode de comptage des antibiotiques, à savoir la prise en compte des antibiotiques administrés pendant au moins 15 jours, elle permet de faciliter le recueil des données et l'interprétation en ne considérant que des antibiotiques pris sur du long terme. Cependant, les données sur l'antibiothérapie sont de fait incomplètes : les traitements antibiotiques étant fréquemment modifiés, en fonction de l'évolution de l'état de santé du patient, de nouvelles données microbiologiques, et parfois des équipes prenant en charge les patients. En pratique, de nombreux antibiotiques ont été utilisés moins de 15 jours et n'ont pas été répertoriés dans notre étude pour ne pas complexifier le recueil et l'analyse des données. De plus, l'intégralité des traitements pris dans les autres établissements, avant ou après l'hospitalisation à la Clinique Pasteur, n'était pas toujours renseignée dans les dossiers patients. Par voie de conséquence, la durée de traitement peut avoir été sous-estimée dans quelques cas.

## V. CONCLUSION

De nombreuses études récentes indiquent que *Staphylococcus aureus* est l'agent pathogène le plus fréquemment retrouvé dans les endocardites infectieuses. Il est habituellement considéré comme particulièrement virulent, faisant l'objet d'une attention particulière au sein des recommandations américaines et européennes le considèrent comme particulièrement virulent. L'étude menée au sein de la Clinique Pasteur montre que les endocardites infectieuses à staphylocoques « non aureus » entraînent autant de complications, emboliques et cardiaques. Les indications à la reprise chirurgicale sont similaires, à l'exception de la prévention du risque embolique, plus fréquente avec SA. Les modalités de prise en charge chirurgicale sont également similaires, à l'exception de la fréquence plus élevée de la chirurgie « multiple » dans les endocardites à SNA. La mortalité intra-hospitalière et à un an n'est pas significativement différente entre le groupe EI à SA et celui à SNA. Les SNA apparaissent ainsi responsables d'endocardites infectieuses aussi sévères que celles dues à SA, avec une morbidité et une mortalité identiques.

Si la majorité des antibiotiques utilisés pour traiter les patients de notre étude était bien conforme aux recommandations, certains antibiotiques ont été utilisés hors recommandations sur la base d'études parfois discutables. Les données sur l'antibiothérapie étaient cependant difficiles à relever, et la méthode de comptage des traitements antibiotiques n'a pas pu être exhaustive.

Il existe certainement un biais de sélection des patients de notre étude ; la majorité d'entre eux ayant été adressée par d'autres établissements, souvent en raison de la gravité de leur état, de la nécessité d'un traitement chirurgical. En effet, la Clinique Pasteur est un centre regroupant les spécialités requises pour une prise en charge optimale des endocardites.

Une étude multicentrique pourrait permettre d'obtenir un effectif plus important afin de confirmer nos résultats et hypothèses.

## **ANNEXES**

---

Annexe 1 : Description de l' "Equipe Endocardites" de la Clinique Pasteur.....	57
Annexe 2 : Avis du CERAR .....	59
Annexe 3 : Score de Charlson (40).....	60
Annexe 4 : Indications à la chirurgie cardiaque dans les endocardites infectieuses, d'après les recommandations 2015 de l'ESC .....	61
Annexe 5 : Traitements antibiotiques des endocardites infectieuses staphylococciques, d'après les recommandations 2015 de l'ESC .....	62
Annexe 6 : Traitements antibiotiques des endocardites infectieuses staphylococciques, d'après les recommandations 2009 de l'ESC .....	63

## Annexe 1 : Description de l' "Equipe Endocardites" de la Clinique Pasteur

### Prise en charge pluridisciplinaire des Endocardites Infectieuses à la Clinique Pasteur.

#### (« l'Equipe Endocardite »)

##### Contexte

La prise en charge des endocardites nécessite une approche collaborative en raison :

- de leur caractère hétérogène lié à de multiples facteurs dont la localisation de l'endocardite, une éventuelle pathologie cardiaque sous-jacente, le micro-organisme impliqué, la présence ou non de complications, la porte d'entrée et les caractéristiques du patient. Aucun spécialiste seul ne peut prendre en charge, traiter un patient atteint d'endocardite chez qui le principal symptôme peut être aussi bien cardiaque que rhumatologique, infectieux, neurologique ou autre.
- du haut niveau d'expertise requis de plusieurs spécialistes comprenant les cardiologues, les chirurgiens cardiaques, les infectiologues, les microbiologistes, les neurologues, les anesthésistes-réanimateurs. L'échographie reste l'examen d'imagerie essentiel du diagnostic, mais d'autres techniques d'imagerie comme l'IRM et le Pet-Scan ont un intérêt dans le diagnostic et le suivi des endocardites infectieuses. Réunir, au sein d'une équipe, tous les spécialistes pouvant être impliqués dans le diagnostic, le traitement et le suivi des patients présentant une endocardite permet d'optimiser la prise en charge
- du taux élevé de patients qui vont nécessiter un traitement chirurgical de leur endocardite pendant leur hospitalisation. Une discussion avec l'équipe chirurgicale est nécessaire dans les plus brefs délais dans tous les cas d'endocardite compliquée (insuffisance cardiaque, abcès, embolies septiques, atteinte neurologique).

Ainsi, dans les dernières recommandations européennes sur la prise en charge des endocardites, publiées en 2015 [1], un chapitre entier est consacré à l'« Equipe Endocardite » (« Endocarditis Team »). Le rôle crucial de cette équipe pluri-disciplinaire y est souligné. Des publications dans des revues internationales montrent une amélioration du pronostic des patients grâce à une telle approche [2, 3].

##### En pratique

Au sein de la clinique Pasteur, sont réunies les conditions pour une prise en charge optimale des endocardites infectieuses (notamment compliquées) à savoir :

- 1- un accès rapide aux examens d'imagerie (échographie cardiaque trans-thoracique et trans-oesophagienne, scanner, IRM, imagerie nucléaire)
- 2- un recours possible à une chirurgie cardiaque (qui peut être, selon les cas, mini-invasive), dans de courts délais voire en urgence si nécessaire
- 3- la présence sur place des spécialités essentielles pour la constitution de l'« Equipe Endocardite » incluant des cardiologues, un cardiologue congénitaliste, des chirurgiens

cardiaques, des anesthésistes-réanimateurs, un infectiologue (membre du bureau de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et de l'Association pour l'Etude et la Prévention des Endocardites Infectieuses (AEPEI)) et des microbiologistes disposant d'un laboratoire dotés de moyens techniques modernes (spectrométrie de masse, PCR,...). Avec la possibilité de faire appel, si nécessaire, à d'autres praticiens présents sur le site parmi lesquels des neurologues et des cardiologues ayant l'expérience de l'ablation de matériel électronique intra-cardiaque (pace-makers, défibrillateurs) par des techniques mini-invasives.

- 4- la discussion, en RCP (réunion de concertation pluri-disciplinaire), de la prise en charge des patients présentant une endocardite, notamment compliquée.
- 5- une expertise reconnue dans cette pathologie depuis de nombreuses années avec un adressage régional

Le nombre moyen de patients prise en charge à la clinique Pasteur au cours des 5 dernières années a été de 60 par an, avec une augmentation nette lors de l'année 2016 (89 patients pris en charge lors de cette dernière année).

### Références bibliographiques

- 1- The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): Gilbert Habib (Chairperson) (France), Patrizio Lancellotti (co-Chairperson) (Belgium), Manuel J. Antunes (Portugal), Maria Grazia Bongiorni (Italy), Jean-Paul Casalta (France), Francesco Del Zotti (Italy), Raluca Dulgheru (Belgium), Gebrine El Khoury (Belgium), Paola Anna Erbaa (Italy), Bernard Lung (France), Jose M. Miró (Spain), Barbara J. Mulder (The Netherlands), Edyta Plonska-Gosciniak (Poland), Susanna Price (UK), Jolien Roos-Hesselink (The Netherlands), Ulrika Snygg-Martin (Sweden), Franck Thuny (France), Pilar Tornos Mas (Spain), Isidre Vilacosta (Spain), and Jose Luis Zamorano (Spain). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*. 2015;6:3075-128.
- 2- Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009;169:1290–1298.
- 3- Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocchi A, De Leo A, Minniti G, Polese E, Olivari Z. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2013;112:1171–1176.

## Annexe 2 : Avis du CERAR



Paris, le 03 Août 2019

**Dr Hélène Charbonneau**

Nos Réf. : IRB 00010254 - 2019 - 134

Madame,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé : **Morbi-mortalité des endocardites à Staphylococcus aureus versus non aureus : analyse rétrospective, monocentrique.**

Cette étude, rétrospective et non interventionnelle, ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine, au sens de l'Article L.1121-1-1 et l'Article R.1121-3.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Responsable du Comité d'éthique pour  
la recherche en Anesthésie-Réanimation  
Pr. JE. BAZIN

SFAR – 74 rue Raynouard 75016  
[www.sfar.org](http://www.sfar.org)  
contact : [cerar@sfar.org](mailto:cerar@sfar.org)

### Annexe 3 : Score de Charlson (40)

Variable	Definition	Points
Age	Plus 1 point for every decade age 50 years and over, maximum 4 points	1 / 2 / 3 / 4
Myocardial infarction	History of definite or probable MI (EKG changes and/or enzyme changes)	1
Congestive heart failure	Exertional or paroxysmal nocturnal dyspnea and has responded to digitalis, diuretics, or afterload reducing agents	1
Peripheral vascular disease	Intermittent claudication or past bypass for chronic arterial insufficiency, history of gangrene or acute arterial insufficiency, or untreated thoracic or abdominal aneurysm ( $\geq 6$ cm)	1
Cerebrovascular accident or transient ischemic attack	-	1
Dementia	Chronic cognitive deficit	1
Chronic obstructive pulmonary disease	-	1
Connective tissue disease	-	1
Peptic ulcer disease	Any history of treatment for ulcer disease or history of ulcer bleeding	1
Mild liver disease	Mild = chronic hepatitis (or cirrhosis without portal hypertension)	1
Uncomplicated diabetes	-	1
Hemiplegia	-	2
Moderate to severe chronic kidney disease	Severe = on dialysis, status post kidney transplant, uremia, moderate = creatinine $>3$ mg/dL (0.27 mmol/L)	2
Diabetes with end-organ damage	-	2
Localized solid tumor	-	2
Leukemia	-	2
Lymphoma	-	2
Moderate to severe liver disease	Severe = cirrhosis and portal hypertension with variceal bleeding history, moderate = cirrhosis and portal hypertension but no variceal bleeding history	3
Metastatic solid tumor	-	6
AIDS	-	6

Formule du score de Charlson :

10-year survival =  $0.983^{(e^{CCI \times 0.9})}$ , where CCI = Charlson Comorbidity Index

## Annexe 4 : Indications à la chirurgie cardiaque dans les endocardites infectieuses, d'après les recommandations 2015 de l'ESC

Indications for surgery	Timing <sup>a</sup>	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>	Ref. <sup>d</sup>
<b>1. Heart failure</b>				
Aortic or mitral NVE or PVE with severe acute regurgitation, obstruction or fistula causing refractory pulmonary oedema or cardiogenic shock	Emergency	I	B	111,115, 213,216
Aortic or mitral NVE or PVE with severe regurgitation or obstruction causing symptoms of HF or echocardiographic signs of poor haemodynamic tolerance	Urgent	I	B	37,115, 209,216, 220,221
<b>2. Uncontrolled infection</b>				
Locally uncontrolled infection (abscess, false aneurysm, fistula, enlarging vegetation)	Urgent	I	B	37,209, 216
Infection caused by fungi or multiresistant organisms	Urgent/ elective	I	C	
Persisting positive blood cultures despite appropriate antibiotic therapy and adequate control of septic metastatic foci	Urgent	IIa	B	123
PVE caused by staphylococci or non-HACEK gram-negative bacteria	Urgent/ elective	IIa	C	
<b>3. Prevention of embolism</b>				
Aortic or mitral NVE or PVE with persistent vegetations > 10 mm after one or more embolic episode despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B	9,58,72, 113,222
Aortic or mitral NVE with vegetations > 10 mm, associated with severe valve stenosis or regurgitation, and low operative risk	Urgent	IIa	B	9
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated very large vegetations (> 30 mm)	Urgent	IIa	B	113
Aortic or mitral NVE or PVE with isolated large vegetations (> 15 mm) and no other indication for surgery <sup>e</sup>	Urgent	IIb	C	

## Annexe 5 : Traitements antibiotiques des endocardites infectieuses staphylococciques, d'après les recommandations 2015 de l'ESC

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>1</sup>	Level <sup>2</sup>	Ref. <sup>3</sup>	Comments
<b>Native valves</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
(Flu)cloxacillin or oxacillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>2</sup> 200–300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses	4–6	I	B	6.8, 128, 135, 136, 158	Gentamicin addition is not recommended because clinical benefit has not been demonstrated and there is increased renal toxicity
<b>Alternative therapy</b> <sup>2*</sup> Cotrimoxazole <sup>a</sup>  with Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800mg/day i.v. in 3 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>2</sup> Sulfamethoxazole 60 mg/kg/day and Trimethoprim 12 mg/kg/day (i.v. in 2 doses) Clindamycin 40 mg/kg/day (i.v. in 3 doses)	1 i.v. + 5 oral intake  1	IIb  IIb	C  C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Penicillin-allergic patients<sup>b</sup> or methicillin-resistant staphylococci</b>						
Vancomycin <sup>b, **</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>2</sup> 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses	4–6	I	B	6.8, 135, 136	<b>Cephalosporins</b> (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis
<b>Alternative therapy</b> <sup>2,c</sup> : Daptomycin <sup>c,d</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily  <b>Paediatric doses:</b> <sup>2</sup> 10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	IIa	C		<b>Daptomycin</b> is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L
<b>Alternative therapy</b> <sup>2</sup> Cotrimoxazole <sup>a</sup>  with Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800mg/day IV in 3 doses	1 i.v. + 5 oral intake  1	IIb  IIb	C  C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Prosthetic valves</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
(Flu)cloxacillin or oxacillin  with Rifampin <sup>e</sup> and Gentamicin <sup>f</sup>	12 g/day i.v. in 4–6 doses  900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>2</sup> Oxacillin and (flu)cloxacillin as above Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses	≥ 6  ≥ 6  2	I  I  I	B  B  B	6.8, 135, 136	Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts.  Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity
<b>Penicillin-allergic patients<sup>b</sup> and methicillin-resistant staphylococci</b>						
Vancomycin <sup>b</sup>  with Rifampin <sup>e</sup> and Gentamicin <sup>f</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses  900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses  <b>Paediatric dosing:</b> <sup>2</sup> As above	≥ 6  ≥ 6  2	I  I  I	B  B  B	6.8, 135, 136	<b>Cephalosporins</b> (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis.  Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts.  Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity

AUC = area under the curve; C<sub>min</sub> = minimum concentration; IE = infective endocarditis; MIC = minimum inhibitory concentration; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-susceptible *S. aureus*; PVE = prosthetic valve endocarditis.

<sup>a</sup>Renal function, serum Cotrimoxazole concentrations should be monitored once/week (twice/week in patients with renal failure); <sup>b</sup>Serum trough vancomycin levels (C<sub>min</sub>) should be ≥ 20 mg/L. A vancomycin AUC/MIC > 400 is recommended for MRSA infections; <sup>c</sup>Monitor plasma CPK levels at least once a week. Some experts recommend adding cloxacillin (2 g/4 h i.v.) or fosfomycin (2 g/6 h i.v.) to daptomycin in order to increase activity and avoid the development of daptomycin resistance; <sup>d</sup>Daptomycin and fosfomycin are not available in some European countries; <sup>e</sup>Rifampin is believed to play a special role in prosthetic device infection because it helps eradicate bacteria attached to foreign material.<sup>157</sup> The sole use of rifampin is associated with a high frequency of microbial resistance and is not recommended. Rifampin increases the hepatic metabolism of warfarin and other drugs; <sup>f</sup>Renal function and serum gentamicin concentrations should be monitored once/week (twice/week in patients with renal failure); <sup>2</sup>Paediatric doses should not exceed adult doses; <sup>3</sup>Penicillin desensitization can be attempted in stable patients; <sup>1</sup>Class of recommendation; <sup>2</sup>Level of evidence; <sup>3</sup>Reference(s) supporting recommendations.  
<sup>\*\*</sup> No clinical benefit of adding rifampicin or gentamicin

## Annexe 6 : Traitements antibiotiques des endocardites infectieuses staphylococciques, d'après les recommandations 2009 de l'ESC

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
<b>Native valves</b>			
<b>Methicillin-susceptible staphylococci:</b>			
(Flu)cloxacillin or Oxacillin with Gentamicin <sup>a</sup>	12 g/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I B
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses <i>Paediatric doses:</i> <sup>b</sup> Oxacillin or (Flu)cloxacillin 200 mg /kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses. Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses.	3–5 days	
<b>Penicillin-allergic patients or methicillin-resistant staphylococci:</b>			
Vancomycin <sup>c</sup> with Gentamicin <sup>a</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4–6	I B
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses <i>Paediatric doses:</i> <sup>b</sup> Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses.	3–5 days	
<b>Prosthetic valves</b>			
<b>Methicillin-susceptible staphylococci:</b>			
(Flu)cloxacillin, or Oxacillin with Rifampin <sup>d</sup> and Gentamicin <sup>e</sup>	12 g /day i.v. in 4–6 doses	≥ 6	I B
	1200 mg/day i.v. or orally in 2 doses	≥ 6	
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses <i>Paediatric doses:</i> <sup>b</sup> Oxacillin and (Flu)cloxacillin as above. Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses.	2	
<b>Penicillin-allergic patients and methicillin-resistant staphylococci:</b>			
Vancomycin <sup>c</sup> with Rifampin <sup>d</sup> and Gentamicin <sup>e</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	≥ 6	I B
	1200 mg/day i.v. or orally in 2 doses	≥ 6	
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses <i>Paediatric doses:</i> <sup>b</sup> As above.	2	

<sup>a</sup>The clinical benefit of gentamicin addition has not been formally demonstrated. Its use is associated with increased toxicity and is therefore optional.

<sup>b</sup>Paediatric doses should not exceed adult doses.

<sup>c</sup>Serum vancomycin concentrations should achieve 25–30 mg/L at pre-dose (trough) levels.

<sup>d</sup>Rifampin increases the hepatic metabolism of warfarin and other drugs. Rifampin is believed to play a special role in prosthetic device infection because it helps eradicate bacteria attached to foreign material.<sup>135</sup> Rifampin should always be used in combination with another effective antistaphylococcal drug, to minimize the risk of resistant mutant selection.

<sup>e</sup>Although the clinical benefit of gentamicin has not been demonstrated, it remains recommended for PVE. Renal function and serum gentamicin concentrations should be monitored once/week (twice/week in patients with renal failure). When given in three divided doses, pre-dose (trough) concentrations should be <1 mg/L and post-dose (peak; 1 h after injection) concentrations should be between 3–4 mg/L.<sup>112</sup>

## REFERENCES

---

1. Fédération française de cardiologie. Schéma du coeur [Internet]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.fedecardio.org/sites/default/files/image\\_article/schema-valves\\_0.jpg](https://www.fedecardio.org/sites/default/files/image_article/schema-valves_0.jpg)
2. Circulation sanguine [Internet]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: [https://slideplayer.fr/7/1843187/big\\_thumb.jpg](https://slideplayer.fr/7/1843187/big_thumb.jpg)
3. Transfemoral-TAVI-procedure-300x175.jpg (300×175) [Internet]. [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://www.heartvascularcentre.com/wp-content/uploads/2018/10/Transfemoral-TAVI-procedure-300x175.jpg>
4. Valve mécanique à ailettes et valve biologique [Internet]. [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.chumontgodinne.be/images/news/valAoetmitmacabiol.jpg>
5. Schéma d'un stimulateur cardiaque double-chambre [Internet]. [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.solarstorms.org/wp-content/uploads/2017/04/pacemaker.jpg>
6. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 9 mars 2009;169(5):463-73.
7. Millaire A, Van Belle E, de Groote P, Leroy O, Ducloux G. Obstruction of the Left Main Coronary Ostium Due to an Aortic Vegetation: Survival After Early Surgery. *Clin Infect Dis.* 1 janv 1996;22(1):192-3.
8. Photos de lésions ulcéro-végétantes de l'orifice aortique [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE7/Item80/old/Image/80-12C.jpg>
9. 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.
10. 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. *J Am Coll Cardiol.* mai 2012;59(22):1968-76.
11. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2012;54(9):1230-9.
12. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* Endocarditis: A Consequence of Medical Progress. *JAMA.* 22 juin 2005;293(24):3012-21.
13. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods M-C, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 1 janv 2007;28(2):196-203.
14. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.

15. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA*. 28 mars 2007;297(12):1354-61.
16. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi M-F, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 27 oct 2008;168(19):2095-103.
17. Amat-Santos IJ, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Houde C, Bédard E, et al. Prosthetic valve endocarditis after transcatheter valve replacement: a systematic review. *JACC Cardiovasc Interv*. févr 2015;8(2):334-46.
18. Svensson LG, Tuzcu M, Kapadia S, Blackstone EH, Roselli EE, Gillinov AM, et al. A comprehensive review of the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mars 2013;145(3 Suppl):S11-16.
19. Chu Vivian H., Cabell Christopher H., Benjamin Daniel K., Kuniholm Erin F., Fowler Vance G., Engemann John, et al. Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis. *Circulation*. 13 avr 2004;109(14):1745-9.
20. Nadji G, Rémedi JP, Coviaux F, Miode AA, Brahim A, Enriquez-Sarano M, et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart Br Card Soc*. juill 2005;91(7):932-7.
21. Han SM, Sorabella RA, Vasan S, Grbic M, Lambert D, Prasad R, et al. Influence of *Staphylococcus aureus* on Outcomes after Valvular Surgery for Infective Endocarditis. *J Cardiothorac Surg*. 20 juill 2017;12(1):57.
22. 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.
23. Moreillon P, Entenza JM, Francioli P, McDevitt D, Foster TJ, François P, et al. Role of *Staphylococcus aureus* coagulase and clumping factor in pathogenesis of experimental endocarditis. *Infect Immun*. déc 1995;63(12):4738-43.
24. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, Berul CI, Birgersdotter-Green UM, Carrillo R, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. déc 2017;14(12):e503-51.
25. 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.
26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

27. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 15 mars 2011;173(6):676-82.
28. Fukunaga M, Goya M, Nagashima M, Hiroshima K, Yamada T, An Y, et al. Identification of causative organism in cardiac implantable electronic device infections. *J Cardiol*. nov 2017;70(5):411-5.
29. Jensen AG. Staphylococcus aureus bacteremia. *Dan Med Bull*. nov 2003;50(4):423-38.
30. del Rio A, Cervera C, Moreno A, Moreillon P, Miró JM. Patients at risk of complications of Staphylococcus aureus bloodstream infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mai 2009;48 Suppl 4:S246-253.
31. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods M-C, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. janv 2007;28(2):196-203.
32. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG, Khayat N, Olaison L, Miro JM, et al. Prognostic factors in 61 cases of Staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mai 2004;38(9):1323-7.
33. Anguera I, Del Río A, Miró JM, Matínez-Lacasa X, Marco F, Gumá JR, et al. Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: description of 10 cases and analysis of native valve, prosthetic valve, and pacemaker lead endocarditis clinical profiles. *Heart*. févr 2005;91(2):e10.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017 - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2018.
35. Lourtet-Hascoët J, Félicé MP, Bicart-See A, Bouige A, Giordano G, Bonnet E. Species and antimicrobial susceptibility testing of coagulase-negative staphylococci in periprosthetic joint infections. *Epidemiol Infect*. 2018;146(14):1771-6.
36. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 31 2019;380(5):415-24.
37. 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.
38. Kullar R, Sakoulas G, Deresinski S, van Hal SJ. When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia salvage therapy. *J Antimicrob Chemother*. 1 mars 2016;71(3):576-86.
39. Lagier J-C, Letranchant L, Selton-Suty C, Nloga J, Aissa N, Alauzet C, et al. Bactériémies et endocardites à Staphylococcus aureus. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 avr 2008;57(2):71-7.
40. Charlson Comorbidity Index (CCI) [Internet]. MDCalc. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>

## **SERMENT DE GALIEN**

---

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
  
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
  
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## **STAPHYLOCOCCUS AUREUS ENDOCARDITIS VERSUS "NON AUREUS" STAPHYLOCOCCAL ENDOCARDITIS: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 103 PATIENTS OF THE CLINIQUE PASTEUR**

---

*Staphylococcus aureus* (SA), which causes 30% of infectious endocarditis (IE), is considered to be more virulent than other pathogens, including "non-aureus" staphylococci (NAS), responsible for 10% of IEs. The objective of the study was to compare the morbidity and mortality of patients with SA and NAS IEs in a center with a multidisciplinary team for the management of this type of infection.

The main studied parameters were : cardiac history, type of infection (valvular and / or probe), local and emboligenic complications, surgical indications, resistance and sensitivity to several antibiotics, type and duration of antibiotherapies, intrahospital and 1 year post-endocarditis mortality.

SA IEs were more frequent in patients without prosthetic valves or intracardiac material. Half of the IEs occurred in the year following a cardiac procedure. Heart lesions were as common in SA IEs as in NAS IEs, as were strokes and other emboli. "Multiple" surgical management was more common in NAS IEs. Intra-hospital mortality was not significantly different between SA (34%) and SNA IEs (24.5%).

In valvular IEs, 85% of patients received antibiotics recommended by ESC (European Society of Cardiology), 33% unrecommended antibiotics but supported by studies, and 26% unsuitable antibiotic.

In conclusion, NAS IEs were as severe as SA IEs, regarding cardiac and emboligenic complications as well as intra-hospital mortality.

# ENDOCARDITES A STAPHYLOCOCCUS AUREUS VERSUS « NON AUREUS » : ANALYSE RETROSPECTIVE SUR 103 PATIENTS HOSPITALISES A LA CLINIQUE PASTEUR

---

## RESUME en français

*Staphylococcus aureus* (SA), à l'origine de 30% des endocardites infectieuses (EI), est considéré comme plus virulent que les autres pathogènes, dont les staphylocoques « non aureus » (SNA), responsables de 10% des EI. L'objectif de l'étude a été de comparer la morbi-mortalité des patients atteints d'EI à SA et SNA dans un centre doté d'une équipe pluridisciplinaire pour la prise en charge de ce type d'infection.

Les principaux paramètres étudiés étaient : antécédents cardiaques, type d'infection (valvulaire et/ou sur sonde), complications locales et emboliques, indications chirurgicales, résistance et sensibilité à plusieurs antibiotiques, nature et durée des antibiothérapies, mortalité intrahospitalière et à 1 an post-endocardite.

Les EI à SA étaient plus fréquentes chez les patients non porteurs de prothèses valvulaires ou matériel intracardiaque. La moitié des EI sont survenues dans l'année suivant une intervention cardiaque. Les lésions cardiaques étaient aussi fréquentes dans les EI à SA et à SNA, de même que les AVC et autres embolies. La prise en charge chirurgicale « multiple » était plus fréquente dans les EI à SNA. La mortalité intrahospitalière n'était pas significativement différente entre les EI à SA (34%) et à SNA (24,5%).

Dans les EI sur valve, 85% des patients ont reçu des antibiotiques recommandés par l'ESC, 33% des antibiotiques non recommandés mais appuyés par des études, et 26% des antibiotiques inadaptés.

En conclusion, les EI à SNA étaient aussi graves que les EI à SA, tant en termes de complications cardiaques et emboliques que de mortalité intra-hospitalière.

---

**Titre et résumé en Anglais :** voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie hospitalière

---

**MOTS-CLES :** endocardite infectieuse, *Staphylococcus aureus*, staphylocoques

---

## INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers  
31062 TOULOUSE CEDEX 9

---

**Directeur de thèse :** Docteur BONNET Eric