

Endocardites : nouveautés, pièges et controverses*

Endocarditis: innovations, issues and controversies

J.-L. Trouillet · J. Chastre

Reçu le 26 septembre 2012 ; accepté le 16 octobre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Au cours des dernières décennies, l'endocardite infectieuse a connu des bouleversements épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Elle est devenue une maladie de la personne âgée, souvent sans valvulopathie identifiée. Elle est de plus en plus souvent associée aux soins intra- et extrahospitaliers. L'incidence des infections à staphylocoque a été multipliée par deux. L'échocardiographie et les hémocultures demeurent les examens diagnostiques essentiels. Cependant, de nouveaux outils microbiologiques sont en cours d'évaluation. Des examens d'imagerie (imagerie par résonance magnétique, tomographie par émission de positons) permettent de diagnostiquer très fréquemment des métastases septiques cliniquement silencieuses. Cependant, l'impact de ces examens sur la prise en charge et sur le devenir reste à déterminer. La chirurgie des endocardites du cœur gauche est réalisée dans 50 % des cas à la phase active, et il est établi qu'elle améliore le pronostic. À côté des indications chirurgicales reconnues que sont une insuffisance cardiaque sévère, une extension paravalvulaire ou des embolies multiples, un essai randomisé récent suggère qu'une chirurgie très précoce en cas d'atteinte valvulaire avec des végétations supérieures à 10 mm diminue l'incidence des accidents emboliques. Les complications neurologiques constituent la complication extracardiaque la plus fréquente. Elles sont un motif fréquent d'admission en réanimation et sont associées à un mauvais pronostic. En l'absence d'hémorragie cérébrale importante ou de lésions ischémiques à l'origine d'une défaillance neurologique sévère, la chirurgie peut être réalisée avec un risque d'aggravation neurologique postopératoire

faible. Les schémas antibiotiques ont été actualisés dans de nombreuses recommandations. L'antibioprophylaxie a vu ses indications considérablement réduites. L'endocardite demeure associée à une mortalité hospitalière élevée comprise entre 10 et 40 %.

Mots clés Endocardite infectieuse · Échocardiographie · *Staphylococcus aureus* · Chirurgie cardiaque · Antibiothérapie

Abstract Over the course of the last few decades, infective endocarditis has seen epidemiological upheaval, diagnostic and therapeutic advances. It has become an elderly person's disease, often with no identified valve condition. It is increasingly associated with in and out-patient care. The occurrence of staphylococcal infections has doubled. Echocardiography and blood cultures remain essential diagnostic investigations. However, new microbiological tools are in the process of being evaluated. Imaging techniques (magnetic resonance imaging and positron emission tomography) frequently allow previously clinically silent septic metastases to be diagnosed. However, the impact of these diagnostic tests on treatment and in the future is yet to be determined. Surgery for left heart endocarditis is carried out in 50% of cases during the active phase and it is established that it improves the prognosis. Alongside recognised surgical procedures for severe heart failure, paravalvular extension or multiple embolisms, a recent random trial suggests that early surgical intervention in cases of valve disorders with thickening greater than 10 mm reduces the occurrence of embolic events. Neurological complications are the most common extracardiac complications. They are a frequent cause of admission to intensive care units and are given a poor prognosis. In the absence of a significant cerebral haemorrhage or ischemic lesions resulting from severe neurological impairment, surgery may be performed with a low postoperative risk of any worsening in neurological problems. Antibiotic regimens have been updated in numerous recommendations. Prophylactic antibiotics have been considerably less recommended. Endocarditis

J.-L. Trouillet (✉) · J. Chastre
Service de réanimation, institut de cardiologie,
hôpital de la Pitié-Salpêtrière,
52–54, boulevard Vincent-Auriol, F-75013 Paris, France
e-mail : jean-louis.trouillet@psl.aphp.fr

Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris-V, Paris, France

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Infections communautaires graves : nouveautés, pièges et controverses*.

is still associated with high hospital mortality rates of between 10% and 40%.

Keywords Infectious endocarditis · Echocardiography · *Staphylococcus aureus* · Heart surgery · Antibiotic therapy

Introduction

Les endocardites infectieuses demeurent une infection grave, associée à une morbidité élevée. Cette maladie relativement rare, reconnue depuis plus d'un siècle, ayant déjà fait l'objet de nombreuses études et recommandations, est toujours une maladie d'actualité comme en témoignent les nombreuses publications récentes dans les journaux les plus réputés. Selon les recommandations actuelles, le diagnostic d'endocardite est établi lorsqu'une infection microbienne de l'endocarde est démontrée. La procédure standard inclut des données cliniques, des données échocardiographiques et l'identification du micro-organisme causal. Dans les cas incertains, le diagnostic peut se fonder sur les critères de Duke–Li résumés dans les très complètes et didactiques recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) [1]. Les nouveautés concernent tous les aspects de la maladie et sa prise en charge, en particulier l'épidémiologie et les facteurs de risque, l'imagerie, l'apport de nouveaux outils bactériologiques et la place de la chirurgie précoce. Les pièges sont essentiellement diagnostiques. Enfin, les controverses portent notamment sur l'antibioprophylaxie, le choix et la programmation des examens d'imagerie et le timing optimal de la chirurgie à la phase aiguë ou active (correspondant en pratique à une chirurgie réalisée alors que le patient est toujours sous traitement antibiotique).

Les nouveautés

Données épidémiologiques actuelles

Plusieurs études récentes sont venues confirmer les modifications épidémiologiques apparues dès la fin des années 1990. L'incidence des endocardites semble rester stable dans la plupart des pays européens et anglo-saxons, comme en témoignent des études récentes, l'une française et l'autre australienne [2,3]. En France, trois études d'observation ont été conduites en 1991, 1999 et 2008 par la même équipe avec la même méthodologie, permettant un suivi longitudinal sur presque 20 ans [2]. Ces trois enquêtes prospectives retrouvaient respectivement une incidence moyenne de 35 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 31–39), de 33 (IC 95 % : 30–37) et de 32 (IC 95 % : 28–35) cas par million d'habitants. Dans l'étude australienne analysant des données recueillies entre 2000 et 2006, les incidences moyennes

étaient également stables entre 45 et 49 cas par million d'habitants [3]. En revanche, selon une étude américaine, la prévalence de l'endocardite entre 1999 et 2006 a augmenté, passant de 11,4 à 16,6 pour 100 000 patients/année ($p < 0,001$). Cette augmentation était due à l'augmentation des endocardites à *Staphylococcus aureus* qui par ailleurs étaient associées à une mortalité (17,5 vs 8,9 %, $p < 0,001$) et à des coûts plus élevés [4].

Si l'endocardite reste une maladie de l'homme avec un ratio de 2:1, elle est devenue une maladie de la personne âgée. Dans l'étude australienne, l'incidence culminait dans la tranche d'âge 80–84 ans avec une incidence de 252 cas par million d'habitants [3]. Dans les études françaises récentes, on retrouve également une incidence croissante avec l'âge, culminant à 194 cas/million d'habitants dans la tranche 75–79 ans [5]. Plusieurs causes expliquent ce « vieillissement » des patients atteints d'endocardite : le vieillissement de la population et son cortège de comorbidités, en particulier la dégénérescence valvulaire et les cancers, la disparition du rhumatisme articulaire aigu et la multiplication des soins invasifs. Ainsi, dans l'étude française, l'augmentation d'incidence chez les patients âgés de plus de 50 ans était due principalement à l'augmentation des cas associés aux soins [5].

La deuxième grande modification épidémiologique concerne la répartition des agents responsables avec une augmentation de l'incidence des endocardites à *S. aureus* dans toutes les publications récentes. Il existe cependant des variations géographiques importantes. Ainsi, les *S. aureus* sont prédominants dans les séries anglo-saxonnes, en particulier nord-américaines [4]. En France, les streptocoques arrivaient toujours en tête du classement de la dernière enquête de 2008 avec 48,3 % des agents responsables (Fig. 1) [5] ; mais la proportion des *S. aureus* a augmenté régulièrement

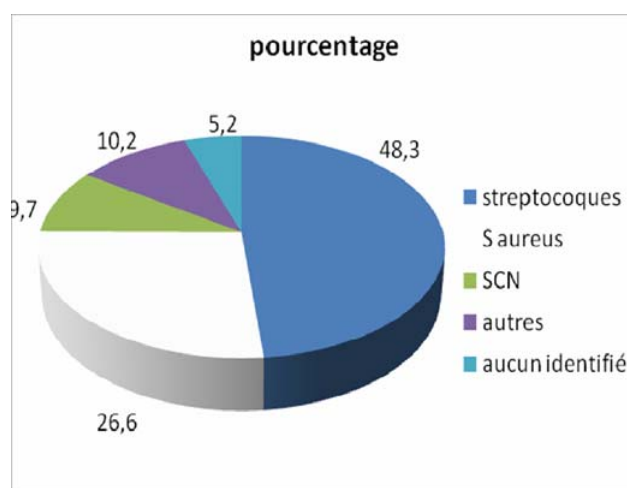


Fig. 1 Distribution des agents responsables au cours de 497 endocardites. Données recueillies lors de l'enquête conduite en France en 2008 [5]

et significativement de 1991 à 2008 (16, 21 et 26 %, $p = 0,011$), comme celle des staphylocoques à coagulase négative (SCN) [4, 6 et 10 % ; $p = 0,007$] [2]. Dans l'étude australienne, le *S. aureus* arrive en tête depuis 2001, représentant entre 30 et 33 % des bactéries responsables [3]. Dans les séries américaines et australiennes, les *S. aureus* résistants à la méticilline représentent environ 25 % des souches. Ce n'est pas le cas en France où les *S. aureus* résistants ne représentent que 13,6 % des souches.

Le troisième changement majeur correspond à la part grandissante des endocardites associées à une activité de soins. Dans les publications antérieures, ces endocardites correspondaient essentiellement à des endocardites nosocomiales, acquises à l'hôpital, et représentaient environ 15 % des endocardites. Dans la dernière enquête française, ces infections associées aux soins, nosocomiales et non nosocomiales, atteignaient 26,6 % [5]. Dans l'étude australienne, elles représentaient 30 % des cas avec une définition qui incluait les patients hospitalisés plus de 48 heures dans les 90 jours précédents, les résidents des *nursing home* et *long-term care facility*, les dialysés chroniques et les patients bénéficiant de traitement intraveineux dans une structure de soins. Une autre population est devenue une grande pourvoyeuse d'endocardites associées aux soins : les porteurs de stimulateurs cardiaques et de défibrillateurs implantables. L'implantation de ces matériels a augmenté exponentiellement ces dix dernières années avec parallèlement, une augmentation encore plus importante de l'incidence des infections [6]. L'incidence des infections de ce type de matériel serait comprise entre 0,006 et 0,6 % par an ou 1,14/1 000 matériel-année [7]. Ces infections se limitent souvent aux sondes ou au boîtier, mais peuvent s'associer dans plus d'un tiers des cas à d'authentiques endocardites, avec en particulier une atteinte de la valve tricuspide. Ces endocardites sont cliniquement moins sévères, justifiant plus rarement une admission en réanimation, mais sont grevées à moyen terme d'une mortalité élevée, en particulier quand le matériel n'est pas retiré lors de l'hospitalisation index et quand il existe une atteinte valvulaire associée.

La quatrième caractéristique épidémiologique des endocardites survenues ces deux dernières décades, déjà notée dès la fin des années 1980, a été confirmée par les dernières études : c'est l'absence d'une valvulopathie connue dans plus de la moitié des cas [5].

Enfin, l'endocardite infectieuse est devenue une maladie plus aiguë : dans l'étude collaborative internationale ICE (International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study), publiée en 2009, 77 % des cas correspondaient à un tableau apparu moins d'un mois avant l'admission [8].

Les facteurs prédisposant au développement d'une endocardite infectieuse ont évolué avec le temps. Comme déjà amplement souligné, les activités de soins, hospitalières et

extrahospitalières, sont devenues un facteur de risque majeur, à côté des facteurs classiques que sont la présence d'une valve prothétique, d'un diabète, d'une maladie maligne (cancers, hémopathies), d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou la prise de traitements immunosuppresseurs. Cette évolution est particulièrement nette pour les endocardites à staphylocoque pour lesquelles l'insuffisance rénale chronique nécessitant le recours à la dialyse et le diabète constituent des facteurs de risque majeurs [9].

Diagnostic actuel de l'endocardite infectieuse

L'échocardiographie a pris une place primordiale dans l'établissement du diagnostic. Il ne faut pas attendre une symptomatologie typique pour demander cet examen. Même si des progrès indéniables ont été réalisés dans la prise en charge des patients suspects d'endocardite, force est de constater que cette maladie est encore mal appréhendée par les cliniciens. Pour preuve, le diagnostic d'endocardite n'avait pas été fait dans 38,2 % des cas d'endocardites trouvées lors d'autopsies [10]. Ce taux d'échec diagnostique était aussi important dans la période récente (entre 1986 et 2008) avec 42,3 % de diagnostics non faits du vivant du patient que dans la période plus ancienne (entre 1970 et 1985) avec 35 %, alors que l'accès à l'échocardiographie et la performance des appareils étaient très différents. Dans une autre série autopsique, le taux de diagnostics non faits atteignait 27 % [11]. L'absence de souffle ou de fièvre ou de stigmates typiques d'endocardite ne permet pas d'éliminer le diagnostic. À partir des cas rapportés dans les études les plus récentes, le Tableau 1 illustre la fréquente mise en défaut des signes cliniques, à comparer aux signes échographiques bien plus souvent présents. Le fait que l'infection survient de plus en plus souvent chez des patients âgés, donc atteints de

Tableau 1 Signes cliniques et échographiques actuels des endocardites [5,8]

Signes cliniques	Absence
Fièvre	4 à 14 %
Souffle	
Nouveau	52 %
Modification d'un souffle connu	80 %
Phénomène vasculaire	52,7 %
Taches de Janeway	95 à 98,4 %
Faux panaris d'Osler	97,3 %
Signes échographiques	Présence
Signes échocardiographiques majeurs	92,6 %
Végétations	87,5 %
Abcès	16,1 %
Déhiscence en cas de prothèse	18,3 %

comorbidités, crée une difficulté supplémentaire : le clinicien risque d'attribuer à tort certaines manifestations cliniques à la comorbidité et non à l'endocardite. En pratique, l'échographie, désormais facile à obtenir, avec des appareils miniaturisés et de qualité, doit être largement utilisée en réanimation mais aussi aux urgences et dans les services de médecine.

Endocardite et imagerie

Imagerie du cœur

L'échographie transthoracique (ETT) est l'examen de première intention. En cas de faible suspicion, une ETT normale rend peu vraisemblable le diagnostic d'endocardite [1,12]. En cas de suspicion persistante, si la première échographie est négative ou douteuse, elle doit être de nouveau réalisée une semaine plus tard. Si l'ETT reste performante pour le diagnostic des abcès antérieurs et pour évaluer le retentissement hémodynamique, l'échographie transœsophagienne (ETO) est plus sensible et plus spécifique pour identifier les végétations, les abcès, les perforations valvulaires, les fistules et les déhiscences de prothèse. Elle est donc recommandée :

- en cas d'ETT négative alors qu'il existe une suspicion clinique élevée ;
- en cas de conditions médiocres de visualisation en ETT ;
- en cas de prothèses et de matériel étranger intracardiaque ;
- en cas d'ETT positive afin d'établir un bilan lésionnel plus précis, en particulier lorsqu'une chirurgie est discutée [1].

Ces examens échocardiographiques peuvent être pris en défaut pour des raisons techniques (mauvaises fenêtres, compétence insuffisante de l'opérateur) ou pour des raisons liées à l'aspect des images, à la taille des végétations (très petites, voire absentes), ou à la présence de matériel étranger. L'apport de l'échographie 3D n'a pas encore été suffisamment évalué. Des résultats très préliminaires font état d'une spécificité supérieure, mais les précisions apportées par l'écho-3D en temps réel semblent cependant marginales [13,14].

La place du scanner cardiaque est encore très limitée en pratique. Il peut permettre d'évaluer l'état des troncs coronaires avant la chirurgie, mais peut aussi donner des renseignements intéressants sur les lésions périvalvulaires [15].

Imagerie des autres parties du corps

Tous les examens d'imagerie autres que l'échocardiographie (scanner, imagerie par résonance magnétique [IRM], tomographie par émission de positons [PET-scan], échographie abdominopelvienne, écho-doppler des vaisseaux...) ont surtout montré leur intérêt dans le bilan des métastases septi-

ques. Le scanner cérébral est d'indication systématique devant la présence de signes neurologiques focalisés ou de troubles de la conscience au cours d'une endocardite. Dans les endocardites graves, et tout particulièrement quand une chirurgie est décidée, il devrait être systématique chaque fois que l'état du patient le permet. Le scanner thoracoabdominopelvien est supérieur aux examens échographiques dans le diagnostic des infarctus viscéraux par embolies septiques.

Les avancées les plus intéressantes ont été apportées par l'IRM cérébrale qui a permis de détecter des microsaignements et des embolies de très petite taille. L'équipe de l'hôpital Bichat a montré la fréquence des *microbleeds* au cours des endocardites, permettant parfois de redresser un diagnostic [16]. Devant la fréquence de ces microsaignements au cours des endocardites, cette équipe a même suggéré de les adjoindre aux critères mineurs d'endocardite de la définition de Duke-Li. La même équipe a montré dans un travail portant sur 130 patients suspects ou atteints d'endocardite que l'IRM systématique avait identifié des lésions cérébrales chez 82 % des patients avec signes neurologiques et chez 79 % des patients sans signes neurologiques [17]. Ces anomalies ont permis de classer l'endocardite comme certaine ou possible dans un tiers des cas supplémentaires. De plus, ces anomalies ont modifié la prise en charge dans 18 % des cas, notamment en ce qui concernait la décision chirurgicale. Une autre étude avait également suggéré, en réalisant des IRM systématiques à des patients ayant une endocardite du cœur gauche, que l'incidence réelle des embolies cérébrales était très supérieure à l'incidence déterminée par le seul examen clinique [18]. Ainsi, chez 27 patients sans signes cliniques d'accident cérébral, l'IRM avait montré la présence d'accidents ischémiques chez 19 d'entre eux (70 %). Ce taux était encore plus élevé quand on prenait en compte uniquement les endocardites à *S. aureus* où l'incidence des accidents vasculaires ischémiques atteignait 95 %. Ces études issues de centres spécialisés doivent encore être confirmées. Les prochaines études doivent surtout montrer que la découverte de ces anomalies permet d'améliorer le pronostic.

Imageries en cours d'évaluation

L'échocardiographie, y compris l'ETO, peut être prise en défaut dans d'authentiques endocardites soit parce qu'il n'y a pas d'image, soit parce que ces images ne sont pas spécifiques, soit encore du fait de la présence de matériel étranger (sondes ou prothèses). Ce serait le cas dans environ 10 % des endocardites justifiant l'évaluation de nouveaux outils pour diagnostiquer les végétations ou les embolies septiques.

Le PET-scan, encore difficilement accessible, peut révéler des embolies septiques non parlantes cliniquement. Dans une étude, près du tiers des anomalies détectées par cet examen n'avaient pas de traduction clinique [19]. Il pourrait également être intéressant pour authentifier les

abcès périvalvulaires ou les infections de sonde d'entraînent [20,21]. Cependant, son interprétation peut s'avérer délicate dans certaines situations en raison de son manque de spécificité. Par exemple, au décours d'une chirurgie valvulaire, il peut y avoir hyperfixation du marqueur en rapport avec le processus de cicatrisation.

La scintigraphie aux leucocytes marqués, examen spécifique de l'infection, évaluée surtout dans les infections chroniques ou dans les médiastinites, a été peu étudiée dans les endocardites. Elle pourrait être intéressante dans les endocardites avec une échographie négative ou difficile à interpréter [22].

D'autres examens d'imagerie fonctionnelle sont encore du domaine de l'investigation et de la recherche, fondés sur des activités métaboliques au sein des végétations ou des embolies septiques qu'ils pourraient permettre de détecter. C'est par exemple la scintigraphie à l'annexine V radio-marquée (l'annexine est une protéine ayant une forte affinité pour la phosphatidylsérine exprimée fortement par les plaquettes activées) qui permet de visualiser les plaquettes activées au sein des végétations [23,24].

La place de ces examens d'imagerie reste à définir tant en ce qui concerne leur apport diagnostique que leur intérêt dans la prise en charge. De plus, ces examens nécessitent de déplacer les patients, mobilisation non dénuée de risque, en particulier pour les malades nécessitant une prise en charge en réanimation. Enfin, l'injection de produits de contraste utilisés pour certaines de ces imageries augmente le risque d'insuffisance rénale, imposant donc d'en évaluer le rapport bénéfice/risque.

Données bactériologiques et apport des nouveaux outils

Actuellement, les hémocultures sont négatives dans environ 5 % des cas, avec des extrêmes compris entre 2,5 et 31 % [12]. La première cause d'endocardite à hémoculture négative est toujours la prescription d'une antibiothérapie avant tout prélèvement sanguin. Les autres raisons tiennent à la difficulté de cultiver le micro-organisme : micro-organismes intracellulaires, champignons, pathogènes à croissance lente. Enfin, il peut s'agir d'une authentique endocardite non infectieuse.

Afin d'améliorer le rendement du diagnostic microbiologique, une équipe a proposé d'utiliser un « kit diagnostique » chez tout patient suspect d'endocardite [12]. Ce kit comporte trois unités. La première, utilisée immédiatement, contient deux flacons à hémoculture, aérobie et anaérobie, un tube pour collecter du sérum afin de détecter le facteur rhumatoïde et les anticorps spécifiques dirigés contre *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp, *Brucella* spp, *Chlamydia* spp, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, et *Aspergillus* spp. La deuxième et la troisième unité contiennent deux flacons à hémocultures à utiliser deux heures après les premiers. L'intérêt de la réalisation immédiate des sérologies est à dis-

cuter en fonction de la prévalence de ces micro-organismes dans la population hospitalisée.

L'examen direct et la culture des valves en cas de chirurgie sont systématiques. Les examens histopathologiques (immunohistochimie, auto-immunohistochimie) sont rarement contributifs et complexes. Les techniques de PCR (*polymerase chain reaction*) semblent plus intéressantes, bien qu'en pratique quotidienne, en dehors de laboratoires très spécialisés, la performance des PCR conventionnelles et la rapidité d'obtention d'un résultat soient inconstantes et inégales. Une équipe allemande a montré, en utilisant une PCR 23S d'acide désoxyribonucléique ribosomal (rADN) ultrasensible, que la sensibilité et la valeur prédictive négative pour la détection d'ADN bactérien au niveau de valves explantées étaient significativement supérieures à la PCR conventionnelle standard 16S rADN, sans perdre en spécificité [25]. Cependant, cette PCR ne permettait pas d'identifier l'espèce. Les auteurs proposaient, en cas de positivité, de compléter l'étude par la PCR 16S. Mais il faut retenir que ces PCR peuvent rester positives très longtemps, jusqu'à plus de 40 jours après le début de l'antibiothérapie.

Des techniques de PCR « universelles » ou de PCR spécifiques (Septifast[®]) sont possibles dans le sang et sont en cours d'évaluation [26]. Leur validation est gênée par le risque de contamination (risque de faux-positif). Elles pourraient être intéressantes chez les patients ayant reçu des antibiotiques sans hémoculture préalable. Les PCR en temps réel (*real-time PCR*) offrent plusieurs avantages par rapport aux PCR conventionnelles, tels que la rapidité, la simplicité et le faible risque de contamination [27]. Cependant, quelles que soient les techniques de PCR utilisées, elles ne sont pas à même de supplanter actuellement les hémocultures pour faire le diagnostic d'endocardite. Leur intérêt tiendra plus dans une accélération de l'identification du micro-organisme et de sa sensibilité vis-à-vis des antibiotiques.

Une nouvelle piste diagnostique consiste à identifier un profil des protéines sériques spécifiques de l'endocardite infectieuse. En utilisant, la spectrométrie de masse SELDI-TOF (*Surface-enhanced laser desorption/ionization-time-of-flight*), Fenollar et al. ont identifié une « signature » permettant de distinguer les patients avec endocardite par rapport à ceux sans endocardite [28].

La spectrométrie de masse MALDI-TOF (*Matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry*), réalisée à partir de colonies obtenues par culture standard, permet d'identifier l'espèce bactérienne en moins d'une heure alors que les techniques conventionnelles nécessitent 18 à 24 heures. Il s'agit d'une démarche universelle applicable à tous les micro-organismes cultivables avec un résultat automatisé. Cette technique devrait s'implanter rapidement dans les laboratoires de bactériologie [29].

En résumé, ces techniques moléculaires ont probablement un avenir différent : la PCR conventionnelle ARNr16S a un

intérêt pour le diagnostic des infections à bactéries non cultivables ou chez les patients sous traitement antibiotique ; la PCR en temps réel pourrait être un outil de diagnostic rapide, mais elle est coûteuse ; la spectrophotométrie de masse va permettre d'identifier beaucoup plus rapidement l'agent pathogène.

Facteurs pronostiques de mortalité et facteurs prédictifs de complications

Les facteurs cliniques et microbiologiques associés à la mortalité sont connus depuis longtemps et incluent l'âge, une endocardite sur prothèse valvulaire, les scores de gravité, les comorbidités (diabète), la présence d'une insuffisance cardiaque sévère ou d'un choc septique, les complications cérébrales, la survenue d'une insuffisance rénale et un *S. aureus* comme agent causal [30]. Les données échocardiographiques péjoratives sont la présence d'une extension périannulaire, une régurgitation massive ou des végétations volumineuses, supérieures à 15 mm [31]. L'échocardiographie a également une valeur prédictive de survenue de complications, telle la survenue d'embolies, en fonction de la taille et de la mobilité des végétations [31]. Les données échographiques sont également fondamentales dans la décision chirurgicale.

Des études plus récentes ont confirmé la plupart de ces facteurs pronostiques. Ainsi, à partir de la base ICE incluant 2 781 endocardites, l'analyse multivariée a isolé sept facteurs indépendants associés à la mortalité hospitalière : l'âge, une endocardite sur prothèse, un œdème pulmonaire radiologique, une infection à *S. aureus* ou à SCN, la présence de végétations mitrales et la présence de complications paravalvulaires [8]. En revanche, une vitesse de sédimentation élevée, une infection à *Streptococcus viridans* et une chirurgie effectuée durant l'épisode étaient associées à une diminution de la mortalité intrahospitalière. Une autre analyse multivariée, appliquée à la série australienne et utilisant un modèle de Cox, a montré que le caractère « endocardite associée aux soins » était un facteur indépendant de mortalité à côté des facteurs habituels [3]. Ces mêmes auteurs ont développé un modèle prédictif de mortalité à six mois [32]. À j1, j8 et j15 postadmission, trois facteurs étaient constamment prédictifs : insuffisance cardiaque, thrombopénie et comorbidités. En revanche, les autres facteurs étaient temps-dépendants avec à j1 l'âge, la tachycardie et l'insuffisance rénale, et à j8 les événements emboliques et l'insuffisance rénale.

Une autre équipe a construit un modèle prédisant le décès ou une chirurgie à partir de trois facteurs connus dans les 72 heures suivant l'admission incluant une infection à *S. aureus*, une insuffisance cardiaque et des complications périannulaires [33].

D'autres études se sont intéressées à des populations particulières. Ainsi, Sonnevile et al. ont étudié 198 endocardites gauches admises en réanimation [34]. La principale

caractéristique de cette population était la très grande fréquence des complications neurologiques, présentes chez 55 % des patients. Ces complications étaient essentiellement des accidents ischémiques ($n = 79$) et des accidents hémorragiques ($n = 53$). La mortalité à trois mois de ces endocardites graves était très élevée (57 %) et associée à trois paramètres : la défaillance neurologique définie par un score de Glasgow inférieur à 10, une infection à *S. aureus* et un score de comorbidité de Charlson supérieur à 2. Par ailleurs, les facteurs associés avec la survenue d'une complication neurologique étaient une infection à *S. aureus*, une atteinte mitrale et un événement embolique non neurologique. Ces complications neurologiques avaient également un impact fonctionnel : parmi les 106 patients avec complications neurologiques évaluables à trois mois, seulement 29 % avaient un score de Rankin modifié inférieur à 3 (c'est-à-dire étaient capables de marcher sans assistance).

L'intérêt pronostique de certains marqueurs biologiques (*brain natriuretic peptide*, troponine) a été montré, mais cette information semble peu contributive pour améliorer la prise en charge d'un patient donné [35].

Antibiothérapie des endocardites

Les nouveautés dans le traitement antibiotique sont très limitées comme en témoignent les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie ou celles de la British Society of Antimicrobial Chemotherapy, reprenant des protocoles établis depuis plusieurs décennies avec des molécules utilisées depuis un demi-siècle [1,36]. Les durées de traitement recommandées varient de quatre à plus de six semaines, en fonction de la bactérie et de la présence de prothèse. Pour certaines bactéries intracellulaires, la durée est de plusieurs mois [1]. En pratique, la durée du traitement est décomptée à partir de la dernière hémoculture positive. En cas de chirurgie, si la culture de valve est négative, le premier jour reste la date de la dernière hémoculture positive avec un traitement antibiotique postopératoire d'au moins 7 à 15 jours. Si la culture de la valve est positive, le premier jour de traitement correspond à la date de la chirurgie. Il existe en effet quelques données cliniques concernant la positivité des valves en fonction du traitement antibiotique reçu avant l'intervention. Selon Morris et al., si la dose reçue était inférieure à 25 % du traitement standard, la positivité des cultures atteignait 72 %, si la dose reçue était entre 25 et 50 %, la positivité était de 37 % et pour un traitement supérieur à 50 %, cette positivité n'était plus que de 13 % [37].

Les modifications les plus notables concernent l'utilisation des aminosides. La molécule de choix reste la gentamicine, les autres aminosides étant réservés aux bacilles à Gram négatif. L'administration en dose unique journalière est devenue la règle, sauf pour les entérocoques et les streptocoques de sensibilité diminuée pour lesquels la dose quotidienne est

répartie en deux injections. La modification la plus importante concerne la durée d'administration de ces médicaments néphrotoxiques : elle doit être courte, de trois à cinq jours en cas de staphylocoque, sans dépasser 14 jours dans les autres cas, sauf pour les entérocoques. Dans ce dernier cas, les recommandations sont d'administrer une association d'une bêtalactamine ou d'un glycopeptide et d'un aminoside pendant une durée de six semaines. Mais dans ce cas également, une durée plus courte du traitement par gentamicine a été proposée : une durée de trois semaines apparaît probablement suffisante en cas d'endocardite sur valve native [1,38].

Les endocardites à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) demeurent des infections difficiles à traiter. La vancomycine est toujours le traitement de référence. Les échecs de traitement des bactériémies à SARM par la vancomycine semblent certes liés à la concentration minimale inhibitrice (CMI), si $\geq 1,5$ mg/l [39], mais plus encore au site de l'infection (endocardite, pneumonie) [40]. Bien que l'adjonction de la rifampicine à une bêtalactamine ou à un glycopeptide soit suggérée dans diverses recommandations, son intérêt n'a pas été démontré en cas d'endocardite à *S. aureus* sur valve native. Des données cliniques plaident même en sa défaveur. Ainsi, dans une analyse rétrospective de cohorte, Riedel et al. ont comparé 42 cas (dont 32 SARM) traités par une association incluant la rifampicine à 42 témoins (dont 34 SARM) traités en monothérapie sans rifampicine [41]. Leurs résultats ont montré que la durée de bactériémie était plus prolongée parmi les cas (médiane de 5,2 vs 2,1 jours), qu'il n'y avait pas d'amélioration du pronostic (plus de chirurgie, plus de rechute et une moindre survie dans le groupe traité par rifampicine) et surtout plus d'effets secondaires et une émergence de souches résistantes à la rifampicine dans 21 % des cas.

Plusieurs molécules visant les cocci à Gram positif ont été mises sur le marché ces dix dernières années, mais l'expérience de leur utilisation au cours de l'endocardite reste limitée et concerne essentiellement le linézolide et la daptomycine. Le linézolide, oxazolidinone de deuxième génération, réputé peu bactéricide sur les SARM, a été utilisé en seconde intention chez des patients intolérants aux molécules conventionnelles ou en raison d'une néphrotoxicité de ces molécules ou encore en cas de réponse clinique et/ou microbiologique insatisfaisante. Une équipe danoise a récemment rapporté son expérience dans une série de 38 malades. Ces endocardites étaient majoritairement dues à des entérocoques (50 %) et seulement 13 % à des staphylocoques. La durée du traitement par linézolide a été comprise entre 8 et 39 jours, avec une bonne tolérance et un résultat en termes de mortalité identique à celui obtenu dans le reste de la cohorte traité avec des antibiotiques conventionnels [42]. Une surveillance rapprochée des effets secondaires, en particulier hématologiques et neurologiques, s'impose en cas d'utilisation prolongée.

Les lipoglycopeptides (daptomycine, télavancine, oritavancine) ont des modes d'action supplémentaires par rapport aux glycopeptides, un large spectre sur les Gram positif, y compris sur les souches résistantes, une activité bactéricide concentration-dépendante, une demi-vie d'élimination très longue, et sont hautement liés aux protéines. Des travaux expérimentaux ont suggéré une meilleure efficacité sur le biofilm : dans un modèle, la daptomycine en monothérapie avait une meilleure activité in vitro qu'une association avec la rifampicine ou la gentamicine ou que tous les traitements avec la vancomycine [43]. En clinique, la daptomycine est apparue comme une alternative non inférieure aux traitements conventionnels dans la prise en charge des bactériémies et des endocardites droites à *S. aureus* [44]. L'utilisation de la daptomycine dans la « vraie vie » au cours d'infections à cocci à Gram positif au niveau de sites divers (dont des endocardites gauches à staphylocoques et entérocoques) a également été rapportée à partir de deux registres [45,46]. Des données cliniques plaident en faveur d'une utilisation à des doses plus fortes que celles initialement préconisées (≥ 8 mg/kg et non 6 mg) permettant d'augmenter l'efficacité sans perdre en sécurité [47].

En ce qui concerne les céphalosporines anti-SARM (ceftaroline), il n'existe que des données expérimentales possiblement intéressantes pour l'avenir [48].

Le traitement des endocardites à entérocoques à haut niveau de résistance à la gentamicine est difficile, et l'association d'une bêtalactamine ou de la vancomycine à la gentamicine a peu de chance d'être bactéricide. Des équipes ont proposé d'ajouter dans cette situation soit de la streptomycine (15 mg/kg en deux doses), soit de la daptomycine à 10 mg/kg par jour ou encore de faire une association ceftriaxone + amoxicilline [49].

Enfin, des antibiothérapies empiriques ont été proposées. Elles sont différentes selon les sociétés savantes ou selon les experts [1,36,50,51]. Quelques-unes de ces suggestions sont résumées dans le Tableau 2. Il faut rappeler d'une part que les streptocoques sont sensibles aux pénicillines M et donc à l'oxacilline/orbénicilline et d'autre part que lorsqu'il existe un doute entre SARM (facteurs de risque, portage connu) et *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM), une association pénicilline M (oxacilline) + vancomycine + gentamicine peut être intéressante : la vancomycine est en effet inférieure à la pénicilline M en cas de SASM, et 90 % des SARM sont sensibles à la gentamicine.

Les endocardites à champignons, finalement très rares (< 2 %), constituent toujours un défi thérapeutique malgré la mise sur le marché d'antifongiques puissants.

Une étude française récente a rapporté 30 cas d'endocardites à *Candida* colligés entre 2005 et 2007 [52] : 19 étaient dues à des *Candidas* non albicans, un tiers des patients étaient porteurs d'une prothèse valvulaire, 30 % étaient des toxicomanes intraveineux. Chez les patients non toxicomanes, 86 %

Tableau 2 Antibiothérapies empiriques jusqu'à l'identification d'un pathogène ou en l'absence de toute identification d'après [1,36,50,51]	
Références	Suggestions
European Society of Cardiology	Valves natives • Ampiciline-sulbactam ou amoxicilline (12 g/j) –acide clavulanique + gentamicine 3 mg/kg/j • Si intolérant aux bêta-lactamines : vancomycine (30 mg/kg/j) + gentamicine (3 mg/kg/j) + ciprofloxacine (1 000 mg per os ou 800 mg i.v./j) Prothèses, endocardites précoces (< 12 mois) • Vancomycine (30 mg/kg/j) + gentamicine (3 mg/kg/j) + rifampicine (1 200 mg/j) Prothèses, endocardites tardives (> 12 mois) • Idem à valves natives
Crémieux et al.	Endocardite subaiguë, valvulopathie connue, porte d'entrée dentaire ou inconnue : • Pénicilline G 300 000 à 400 000 UI/kg/j ou amoxicilline 150 à 200 mg/kg/j + gentamicine 3 mg/kg/j Endocardite aiguë, toxicomanie, porte d'entrée cutanée : • Oxacilline 150–200 mg/kg/j + gentamicine 3 mg/kg/j Porte d'entrée digestive ou génito-urinaire • Amoxicilline 150–200 mg/kg/j + gentamicine Pas d'élément d'orientation • Amoxicilline–acide clavulanique 4 à 6 g/j + amoxicilline 4 à 6 g/j + gentamicine Prothèse précoce < 1 an après pose : • Vancomycine en 2 à 3 injections (30 mg/kg/j) ou perfusion continue (30–40 mg/kg/j après une dose de charge de 15 mg/kg) + gentamicine 3 mg/kg/j + rifampicine 1 200 mg/j Prothèse tardive > 1 an après pose : • Amoxicilline–acide clavulanique 4 à 6 g/j + amoxicilline 4–6 g/j + gentamicine 3 mg/kg/j ou vancomycine + gentamicine ± C3G
Sandford Guide 2012	Valve native, non toxicomane IV • Pénicilline G 20 millions ou ampicilline 12 g + nafcilline ou oxacilline 12 g + gentamicine 3 mg/kg/j Valve native, toxicomanie ± endocardite droite • Vancomycine 1 g/12 heures, si > 100 kg 1,5 g/12 heures Prothèse (précoce et tardive) • Vancomycine 15 mg/kg/12heures + gentamicine 3 mg/kg + rifampicine 600 mg/j
British Society of Antimicrobial Chemotherapy	Endocardite sur valve native avec présentation « indolente » : • Amoxicilline 12 g + (optionnel) gentamicine 1 mg/kg de poids actuel Endocardite sur valve native, sepsis sévère (sans facteurs de risque pour entérobactérie ou <i>Pseudomonas</i>) : • Vancomycine + gentamicine 1 mg/kg de poids idéal/12 heures Endocardite sur valve native, sepsis sévère avec facteurs de risque pour entérobactérie multirésistante ou <i>Pseudomonas</i> : • Vancomycine + méropénem 2 g/8 heures Endocardite sur prothèse : • Vancomycine + gentamicine 1 mg/kg/12 heures + rifampicine 300–600 mg/12 heures
C3G, céphalosporines de troisième génération de type céfotaxime ou ceftriaxone	

correspondaient à une endocardite associée aux soins. Le traitement antifongique initial était une association dans 40 % des cas (principalement amphotéricine B + flucytosine, fluconazole + flucytosine, caspofongine + flucytosine). Un remplacement valvulaire a été effectué chez 43 % des patients. La mortalité a été de 67 % pour un suivi médian d'un an (cinq mois à quatre ans), elle était moindre chez les toxicomanes et

les patients de moins de 60 ans. Chez tous les patients ayant bénéficié d'une recherche d'anticorps (mananne-anti-mannane et 1,3-b-D glucanes), celle-ci a été positive, en revanche la PCR en temps réel n'a été positive que chez deux tiers des patients évalués.

Les nouveautés en matière de chirurgie sont sans conteste dominées par l'étude coréenne EASE (Early Surgery versus

Conventional Treatment in Infective Endocarditis) publiée en 2012 [53]. En effet, si une intervention chirurgicale précoce (dans les heures ou les premiers jours suivant l'admission) n'est pas discutable en présence d'une mutilation valvulaire responsable d'une insuffisance cardiaque [1,54], l'indication opératoire est beaucoup plus difficile à poser devant une atteinte valvulaire se traduisant essentiellement par des grosses végétations sans destruction valvulaire. Le dilemme est alors d'intervenir pour prévenir le risque embolique alors qu'on se trouve dans une période où l'inflammation et l'infection sont encore actives. Cette étude monocentrique a bénéficié d'un dessin très exceptionnel au cours de cette pathologie puisqu'elle était randomisée. Elle a comparé les résultats d'une intervention chirurgicale très précoce, posée essentiellement sur la présence de grosses végétations associées à une régurgitation sévère, aux résultats d'un traitement conventionnel avec une intervention éventuelle et plus tardive, décidée devant l'apparition de complications telles qu'une mutilation des valves responsable d'une insuffisance cardiaque ou des embolies septiques à répétition, ou encore une extension périvalvulaire de l'infection. L'étude a inclus un petit nombre de patients ($n = 76$), entre septembre 2006 et mars 2011. Tous présentaient une endocardite infectieuse certaine due à un streptocoque viridans (30 % des cas), à un autre streptocoque (30 %) ou à un *S. aureus* (11 %), une atteinte valvulaire aortique ou mitrale avec des végétations d'au moins 10 mm. Tous les patients étaient sous antibiotiques et ont été randomisés dans les 24 heures suivant leur admission. Les patients assignés dans le bras intervention rapide ($n = 37$) étaient opérés entre la 7^e et la 45^e heure suivant la randomisation. Parmi les patients du bras conventionnel ($n = 39$), 30 (77 %) ont finalement été opérés, 27 pendant l'hospitalisation initiale et trois au cours du suivi. Le critère composite principal de l'étude (décès hospitalier ou événement embolique survenu dans les six semaines suivant la randomisation) est survenu chez un patient (3 %) du bras chirurgie précoce vs neuf patients (23 %) du bras traitement conventionnel (hasard ratio [HR] = 0,10 ; intervalle de confiance à 95 % de 0,01 à 0,82 ; $p = 0,03$). Aucun patient des deux groupes n'est décédé dans les 30 jours. À six semaines, le taux d'embolie était de 0 % dans le groupe chirurgie précoce vs 21 % ($p = 0,005$) dans le groupe traitement conventionnel. Après un suivi de six mois, aucune différence de mortalité n'était trouvée entre les deux groupes (3 % après chirurgie précoce vs 5 %, $p = 0,59$). En revanche, l'incidence du critère composite associant décès de toute cause, embolie et récurrence de l'endocardite était de 3 % après chirurgie précoce vs 28 % dans l'autre groupe (HR = 0,08 ; IC 95 % de 0,01 à 0,65 ; $p = 0,02$). Cet essai randomisé suggère fortement qu'une intervention chirurgicale très précoce en présence d'une EI compliquée d'une atteinte valvulaire du cœur gauche associée à de volumineuses végétations (≥ 10 mm) améliore significativement le pronostic à court et moyen ter-

mes en réduisant significativement la survenue d'embolies systémiques, en particulier cérébrales.

L'impact favorable de la chirurgie à la phase active a déjà été rapporté dans d'autres situations telle l'insuffisance cardiaque moyenne à sévère. Il a encore été confirmé par une étude récente issue de la base ICE [55]. Dans cette base de plus de 4 000 endocardites, un tiers présentait une insuffisance cardiaque. Parmi ce sous-groupe, les deux tiers, soit 906 malades, avaient une insuffisance cardiaque en classes III ou IV de la NYHA. Au cours de leur hospitalisation, 839 d'entre eux (61,7 %) ont bénéficié d'une chirurgie valvulaire. La mortalité intrahospitalière des opérés était de 20,6 vs 44,8 % pour les malades traités médicalement ($p < 0,001$). À un an, la différence restait très significative (29,1 vs 58,4 %). La mortalité à un an, dans un modèle de Cox avec un score de propension ajusté sur la chirurgie, était associée à l'âge > 70 ans, au diabète, à une infection associée aux soins, à l'agent causal (*S. aureus* ou champignon), à une insuffisance cardiaque stade III ou IV, à un accident vasculaire cérébral (AVC) et à une atteinte paravalvulaire. En revanche, la chirurgie réalisée durant l'hospitalisation index avait un effet protecteur.

Sur le plan de la technique chirurgicale, il n'y a pas eu d'avancée spectaculaire. Le mode de chirurgie (remplacement vs réparation), le type de prothèse (mécanique vs biologique) n'ont aucune influence sur la mortalité opératoire bien que la réparation, quand elle est réalisable, offre des avantages à long terme avec moins de complications notamment de rechute et surtout ne nécessite pas la prise d'anticoagulants au long cours. Les homogreffes sont intéressantes dans les endocardites aortiques avec des dégâts périannulaires mais ne sont pas toujours disponibles et sont sources de complications tardives. La transplantation cardiaque n'est considérée que dans des cas extrêmes d'endocardites sur prothèse multiopérées.

Sans prendre en compte l'indication de chirurgie très précoce proposée par l'équipe coréenne, la chirurgie est généralement réalisée avant que les dégâts ne soient trop importants, voire irréparables, comme c'était le cas il y a encore deux décennies, obligeant à des prouesses techniques dont les résultats à moyen terme étaient décevants. Bien que la chirurgie soit devenue moins complexe, elle demande une expertise difficile à acquérir en raison de la relative rareté de cette maladie. Comme pour les autres pathologies valvulaires, des techniques mini-invasives ou l'utilisation d'anneau biodégradable au niveau de la mitrale ou de la tricuspide sont en cours d'évaluation [56,57].

Les résultats de la chirurgie présentés récemment par la Cleveland Clinic affichaient une mortalité hospitalière de 10 %, avec une survie à un an de 82 % pour les endocardites sur valve native et de 77 % pour les endocardites sur prothèse [58]. À cinq ans, la survie estimée était autour de 70 % pour les endocardites sur valve native et de 65 % pour les

prothèses. Les endocardites à *S. aureus* étaient associées à une mortalité significativement plus élevée, hospitalière (15 vs 8 %, $p < 0,05$) et à un an (28 vs 18 %, $p < 0,02$). La mortalité à 30 jours postopératoire était plus élevée pour les endocardites sur prothèse (13 vs 5,1 %, $p < 0,01$). Les complications postopératoires étaient fréquentes avec un séjour moyen en réanimation supérieur à sept jours, une insuffisance respiratoire dans 17,5 %, une complication infectieuse dans 12,9 %, une insuffisance rénale dans 7,2 %, une hémorragie nécessitant une reprise au bloc dans 7,5 % et un AVC dans 3,3 %. Des séries antérieures rapportaient des complications postopératoires sérieuses dans 40 à 55 % des cas. Dans une base de données nord-américaine comportant plus de 19 000 malades opérés pour une endocardite entre 2002 et 2008, la mortalité opératoire était de 8 % et le taux de complications de 53 % [59]. Le but de cette étude était de développer un score prédictif de mortalité à partir de facteurs préopératoires. Les facteurs les plus prédictifs étaient une intervention en urgence ou une intervention de sauvetage ou un état de choc cardiogénique, venaient ensuite une défaillance rénale, l'utilisation de produits inotropes ou un ballon de contre-pulsion, enfin une intervention à la phase active, une atteinte multivalvulaire, un diabète insulino-dépendant, une arythmie, une chirurgie cardiaque antérieure, un état critique mais sans choc cardiogénique, un diabète non insulino-dépendant, une hypertension et une bronchopathie chronique. La mortalité était moindre quand une valve avait pu être réparée.

Endocardites sur stimulateur cardiaque et défibrillateur

Les infections impliquant des matériels électroniques implantés sont de plus en plus fréquentes. Elles représentaient 6,4 % des 2 760 endocardites issues de la base ICE [60]. Une atteinte valvulaire coexistait dans 37,3 % des cas, touchant la tricuspide dans deux tiers des cas. Ces infections se caractérisent par des patients plus âgés (médiane à 72 ans), une prépondérance des staphylocoques (deux tiers des cas) avec autant de *S. aureus* que de SCN et une forte prévalence d'infections associées aux soins (45,8 %). L'ablation du matériel lors de l'hospitalisation index est associée à une moindre mortalité à un an : elle était de 19,9 vs 38,2 % dans l'étude d'Athan et al., venant confirmer les études précédentes tant sur le plan épidémiologique que sur la nécessité d'extraire le matériel infecté pour améliorer le pronostic à moyen et long termes.

Antibioprophylaxie

Des bouleversements considérables sont survenus durant ces dix dernières années. Bien que jamais démontrée chez l'homme, une antibioprophylaxie était recommandée chez tous les patients porteurs d'une valvulopathie ou d'une pro-

thèse dès lors qu'un geste considéré à risque de bactériémie était réalisé, avec en premier lieu les soins dentaires mais aussi des gestes médicaux qualifiés d'invasifs. Ces recommandations ont été reconduites de 1954 jusqu'en 2002 sans grande modification. Cependant, plusieurs études rétrospectives cas témoins n'avaient pas montré un lien fort entre soins dentaires et survenue d'une endocardite. De plus, la fréquence des bactériémies lors d'activités quotidiennes (brossage des dents, mastication) est apparue bien supérieure à la fréquence des bactériémies en rapport avec des procédures occasionnelles. En 2002, la Société française de cardiologie a commencé à restreindre les indications de la prophylaxie, suivie par l'American Heart Association (AHA). En 2008, le National Institute of Clinical Excellence (NICE) britannique ne recommandait plus d'antibioprophylaxie, qu'il s'agisse d'un geste dentaire ou extradentaire, mais insistait en revanche sur l'importance de traiter toute infection chez un sujet à risque d'endocardite avec un antibiotique couvrant les organismes habituellement responsables [61]. Finalement, en 2009, l'ESC a publié dans ces recommandations de prise en charge de l'endocardite, une antibioprophylaxie limitée à certaines interventions dentaires (touchant la gencive, la région apicale de la dent ou une perforation de la muqueuse) chez des patients à haut risque (porteurs de valve prothétique, de cardiopathie congénitale, d'antécédent d'endocardite) [1]. Ces modifications drastiques de l'antibioprophylaxie ne semblent pas avoir fait augmenter l'incidence des endocardites. Ainsi, dans l'étude de Duval et al., il n'y avait pas de modification d'incidence de l'endocardite entre les deux enquêtes conduites en France en 1999 (avant) et en 2008 (six ans après les nouvelles recommandations) [2]. Actuellement, l'ensemble des sociétés savantes privilégie les mesures d'hygiène non spécifiques par rapport aux antibiothérapies prophylactiques.

L'antibioprophylaxie lors de la mise en place des stimulateurs cardiaques et des défibrillateurs est en revanche clairement définie. Son intérêt a été montré dans un essai américano-brésilien, publié en 2009, qui comparait céfazoline IV vs placebo [62]. Cet essai a dû être prématurément arrêté devant la diminution significative des infections dans le bras expérimental (0,64 vs 3,28 %, risque relatif [RR] = 0,19, $p = 0,016$). Cette étude a été suivie d'une mise à jour des recommandations par l'AHA l'année suivante [63].

Pièges

Les pièges sont principalement diagnostiques. Le diagnostic d'endocardite peut être difficile à établir et donc tardif. Les signes caractéristiques décrits par Osler sont actuellement plus rares, et leur importance dans les livres pédagogiques devrait être revue. En ce qui concerne les critères de Duke modifiés, ils avaient initialement pour but de clarifier les

études sur les endocardites. Utilisés en clinique, ils assurent une haute spécificité mais une sensibilité plus faible. Cela signifie qu'un malade peut avoir une endocardite même si les critères de certitude de Duke et Li ne sont pas réunis. Ces critères ne remplacent pas le jugement clinique.

L'examen diagnostique clé est l'échocardiographie, mais bien que très performant, il n'atteint pas une sensibilité et une spécificité de 100 %. Un seul examen négatif n'élimine pas le diagnostic si la suspicion prétest est forte. Les végétations représentent la lésion la plus caractéristique. Typiquement, elles sont attachées à la face d'amont des valves : côté auriculaire pour la mitrale et la tricuspide, et ventriculaire pour la valve aortique. Elles vibrent dans le flux avec une mobilité indépendante des structures sur lesquelles elles sont implantées. Elles sont de taille et de forme variables. Malgré ces caractéristiques, elles sont parfois difficiles à différencier d'une autre masse telle que thrombus, rupture de cordage, tumeur, filaments de fibrine ou calcification. Il n'est pas rare de recevoir un patient adressé pour endocardite, alors qu'il s'agit d'un syndrome de rupture de cordage mitral associant un œdème pulmonaire aigu fébrile, un souffle et à l'échographie une masse mobile (le cordage rompu) faussement interprétée comme une possible végétation. Le recours à l'ETO doit être large.

Par ailleurs, une échocardiographie doit être pratiquée chez tous les patients développant une bactériémie à *S. aureus* en raison de l'insuffisance de la clinique et de la prévalence des endocardites dans cette population, atteignant 13 % dans une étude américaine et 22 % dans une étude européenne [64,65]. La prévalence est encore plus forte (51 %) chez les porteurs de valves [66].

Sur le plan du diagnostic microbiologique, il est toujours possible, quelle que soit la situation clinique, de prélever au moins une hémoculture avant d'injecter la première dose d'antibiotique. Particulièrement pour un malade admis en réanimation, les recommandations traditionnelles préconisant la réalisation de multiples hémocultures avant de débiter l'antibiothérapie sont devenues obsolètes. En pratique, devant un état de choc septique ou un sepsis sévère, deux paires d'hémocultures réalisées à une heure d'intervalle suffisent avant de débiter une antibiothérapie probabiliste. Dans les autres situations, il est toujours possible de faire prélever trois paires d'hémocultures recueillies à six heures d'intervalle. Enfin, devant une endocardite à hémocultures négatives, les sérologies *Coxiella* et *Bartonella* sont prioritaires par rapport aux recherches de *Legionella*, de *Mycoplasma* ou de *Brucella* qui sont extrêmement rares.

Concernant les techniques de biologie moléculaire appliquées aux valves extraites lors de la chirurgie ou sur matériel embolique, elles ne sont pas devenues la panacée universelle, avec en particulier pour les PCR conventionnelles des limitations techniques déjà mentionnées. Les traitements

antibiotiques doivent tenir compte de ces incertitudes en s'aidant des diverses recommandations et avis spécialisés.

Enfin, deux diagnostics différentiels sont parfois à évoquer devant un tableau évoquant en première analyse une endocardite : les endocardites thrombotiques non bactériennes (ETNB) et les fistules atrio-œsophagiennes.

Les ETNB, encore appelées endocardites marastiques, se manifestent au cours de maladies cancéreuses et de certaines maladies chroniques telles que des connectivites, en particulier le lupus avec présence d'anticorps antiphospholipides, l'infection VIH... [67]. Ce diagnostic différentiel se pose principalement devant des complications emboliques, l'incidence de la maladie étant faible d'après les études autopsiques (comprise entre 0,3 et 9,3 %).

Les fistules atrio-œsophagiennes après radiofréquence se manifestent essentiellement sous la forme d'un tableau neurologique fébrile correspondant à de multiples embolies septiques [68]. La notion d'ablation de fibrillation auriculaire par radiofréquence dans les jours ou semaines précédents et le scanner thoracique permettent de faire le diagnostic de cette complication très rare mais très grave. L'ETO est évidemment contre-indiquée dans cette circonstance.

Controverses

Les controverses portent notamment sur la nécessité, ou non, d'un bilan extensif des localisations septiques en utilisant des techniques d'imagerie plus ou moins invasives ou potentiellement délétères, sur le délai optimal pour opérer une endocardite en fonction de l'indication, sur les limites des contre-indications opératoires en cas de complications neurologiques, sur les schémas antibiotiques et l'antibioprophylaxie.

Faut-il réaliser des examens d'imagerie systématiquement alors qu'il n'existe pas de symptomatologie clinique ?

La question se pose en particulier quand une chirurgie est discutée, alors que nombre de localisations emboliques sont cliniquement silencieuses. De notre point de vue, en particulier pour les malades nécessitant une prise en charge en réanimation, certains examens sont peu dangereux et peuvent apporter des informations importantes pour la prise en charge, tels les examens tomodensitométriques, cérébral et abdominothoracique. Leur indication devrait être très large à la condition qu'ils n'induisent pas un risque d'événement indésirable grave tel que le transport d'un malade instable sur le plan hémodynamique ou respiratoire, l'injection d'un produit de contraste chez un patient à la fonction rénale déjà altérée.

Concernant l'IRM cérébrale, en l'absence de signes neurologiques, les données de la littérature sont encore insuffisantes pour rendre son indication systématique [17,18].

Également en cas de chirurgie, une coronarographie est théoriquement recommandée chez les hommes de plus de 40 ans, les femmes ménopausées et les patients ayant une histoire coronarienne et/ou des facteurs de risque d'athérome. Les risques semblent en effet limités d'après une série portant sur 36 patients [69]. Cependant, elle est déconseillée en cas de volumineuses végétations aortiques ou en cas de chirurgie urgente. Le scanner peut éliminer une atteinte coronaire significative.

Quelles endocardites doivent être opérées très rapidement ?

Il faut tout d'abord définir les différents délais possibles et les indications de la chirurgie potentiellement bénéfiques pour le devenir des patients. Les publications distinguent habituellement trois délais : la chirurgie immédiate ou de sauvetage, dans les 24 heures (*emergency surgery* des Anglo-Saxons) ; la chirurgie urgente, dans les sept premiers jours (*urgent surgery*), et enfin élective, généralement au-delà du 15^e jour soit pendant l'hospitalisation index, soit au décours dans un délai variable [1,54]. Les indications potentielles de la chirurgie sont résumées dans le Tableau 3. Bien que toujours controversé, le recours à la chirurgie au cours de la phase active a augmenté ces dernières années, réalisé chez environ 50 % des patients, quasi exclusivement pour des endocardites du cœur gauche [70]. Plusieurs études de cohortes utilisant des analyses statistiques plus ou moins sophistiquées avec des modèles de Cox, des ajustements multiples et des scores de propension ont montré, pour la majorité d'entre elles, un bénéfice de la chirurgie à la phase active en termes de survie à six mois ou à un an dans des indications telles que l'insuffisance cardiaque moyenne à sévère, des fuites importantes même en l'absence de signe d'insuffisance cardiaque clinique, l'extension paravalvulaire, un sepsis non contrôlé, la présence de grosses végétations mobiles ou des embolies septiques à répétition. Delahaye a analysé neuf études récentes, utilisant toutes un score de propension et incluant au total 4 199 malades soit opérés, soit traités médicalement, afin de déterminer l'influence de la chirurgie à la phase active [71]. La chirurgie était significativement bénéfique dans six études, sans effet dans deux études et non bénéfique dans une étude. En fait, lorsque des modèles statistiques appropriés étaient utilisés, la chirurgie telle qu'elle était indiquée et réalisée par les médecins de ces études était associée à une réduction de la mortalité à long terme. Les résultats les plus bénéfiques étaient obtenus chez les patients qui correspondaient aux recommandations d'intervention chirurgicale habituellement retenues (embolie, insuffisance cardiaque, abcès intracardiaque).

La deuxième question correspond à la définition du « timing » optimal. Si l'insuffisance cardiaque congestive et le choc cardiogénique dus aux lésions valvulaires sont des indications urgentes reconnues depuis un demi-siècle, le timing optimal de toutes les autres indications peut être discuté. Les controverses les plus importantes concernent la prévention de nouvelles embolies en particulier cérébrales. Certaines équipes se fondant sur des travaux rétrospectifs qui montraient une diminution importante du risque d'embolie dès la première semaine d'un traitement antibiotique approprié [72] défendent une stratégie plus attentiste, lorsqu'il n'existe pas d'autre indication que la présence de végétations. D'autres équipes, fondant leur stratégie sur des données échocardiographiques montrant un lien entre la taille et la mobilité des végétations et le risque de nouvelle embolie notamment cérébrale, prônent une attitude plus volontariste avec une chirurgie très précoce, dans les 24–48 premières heures. Des études rétrospectives supportent cette stratégie [31,73] qui semble encore confortée par l'essai randomisé coréen [53]. Au moins trois facteurs doivent tempérer cet activisme : le terrain avec en particulier la présence de comorbidités sévères qui assombrissent le pronostic à court et moyen termes, la présence d'une complication neurologique responsable d'une défaillance neurologique [34] et le risque de rechutes et de dysfonction de prothèse plus fréquentes lorsque l'antibiothérapie est inférieure à sept jours comme l'a suggéré une étude monocentrique fondée sur des analyses statistiques utilisant des scores de propension [74]. Dans cette étude, la chirurgie précoce (< 7 jours) ne conférait pas d'avantage en termes de survie par rapport à une chirurgie plus tardive ; cependant, dans un sous-groupe de patients plus jeunes, avec une endocardite à *S. aureus*, une insuffisance cardiaque congestive et de grosses végétations, la chirurgie précoce semblait apporter un bénéfice en termes de survie à six mois.

La chirurgie n'est pas le traitement du choc septique. Avec toutes les limites et toutes les incertitudes pour définir dans un choc à la phase initiale d'une endocardite infectieuse ce qui revient à l'état septique et ce qui revient au cœur, une étude multicentrique italienne et néerlandaise s'est intéressée à l'impact respectif de ces chocs sur le pronostic à court terme dans la chirurgie réalisée en urgence pour endocardite sur valve mitrale native [75]. Le choc cardiogénique était défini selon les critères cliniques et hémodynamiques classiques. Le choc septique était défini selon les critères de l'American College of Chest Physicians et de la Society of Critical Care Medicine. Dans les cas litigieux, les auteurs disent avoir retenu le diagnostic de choc septique en présence :

- d'un index d'aire télédiastolique ventriculaire gauche inférieure à 5,6 cm²/m² ;
- d'une dimension de veine cave inférieure à 2 cm avec un index respiratoire supérieur à 50 % ou un taux plasmatique de procalcitonine supérieur à 10 ou les deux.

Tableau 3 Indications chirurgicales dans l'endocardite à la phase active [54]	
Indication	Commentaires
Insuffisance cardiaque congestive	• Due à une insuffisance valvulaire aortique ou mitrale, beaucoup plus rarement à une obstruction valvulaire par des végétations • Insuffisance aortique aiguë ou mitrale sévère avec des signes échographiques suggérant une élévation de la pression télédiastolique du VG ou une HTAP significative • En rapport avec une obstruction ou une déhiscence de prothèse
Extension paravalvulaire	• La plupart des patients avec abcès ou fistule
Embolie systémique	• Embolie récurrente malgré une antibiothérapie appropriée • Grosses végétations (> 10 mm) après un (ou plusieurs) événement embolique, y compris cliniquement silencieux, après initiation de l'antibiothérapie • Grosses végétations et d'autres facteurs prédisant une évolution compliquée • Très grosses végétations (> 15 mm) sans complication embolique, en particulier si une chirurgie réparatrice est vraisemblable (reste controversée)
Complications cérébrovasculaires	• Complication neurologique silencieuse ou accident ischémique transitoire et une autre indication chirurgicale • AVC ischémique et une autre indication chirurgicale, hémorragie exclue et complication neurologique non sévère (c'est-à-dire le malade n'est pas comateux)
État septique persistant	• Fièvre ou hémocultures positives plus de 5 à 7 jours malgré une antibiothérapie appropriée, avec des végétations persistantes ou des lésions requérant une chirurgie et qu'une source extracardiaque de sepsis a été exclue • Rechute en particulier par un organisme autre qu'un streptocoque sensible ou chez les patients avec prothèse valvulaire
Organismes difficiles à traiter	• <i>S. aureus</i> sur prothèse et la plupart des cas impliquant une valve du cœur gauche • Endocardite due à d'autres organismes agressifs tels que <i>Brucella</i> ou <i>Staphylococcus lugdunensis</i> • Endocardite due à des organismes multirésistants (<i>S. aureus</i> méticilline résistant, entérocoque vancomycine résistant) et de rares infections dues à des BGN • Endocardite à <i>Pseudomonas</i> • Endocardite fongique • Fièvre Q et une indication relative pour la chirurgie
Endocardite sur prothèse	• Virtuellement toutes les endocardites précoces sur prothèse • Virtuellement tous les cas d'endocardites à <i>S. aureus</i> sur prothèse • Les endocardites tardives avec insuffisance cardiaque causée par une déhiscence ou une obstruction de prothèse, ou une autre indication chirurgicale
VG : ventricule gauche ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; BGN : bacille à Gram négatif.	

La mortalité périopératoire était de 65,8 % dans le groupe choc septique, de 19,5 % dans le groupe choc cardiogénique ($p < 0,001$) et de 14,6 % dans le groupe sans choc ($p < 0,001$). De même, le risque de complications postopératoires était quatre fois plus important dans le groupe des patients opérés en choc septique par rapport aux patients opérés en choc cardiogénique ou sans choc. Cette étude confirme qu'une intervention rapide chez les patients en choc cardiogénique donne des résultats à court et long termes satisfaisants, mais il n'en est pas de même pour les patients en choc septique où les résultats postopératoires sont mauvais.

Quoi qu'il en soit, dans la pratique quotidienne, toutes ces tentatives pour conseiller une chirurgie immédiate, urgente ou élective, apparaissent quelque peu artificielles. En réalité, c'est une équipe pluridisciplinaire qui doit décider au cas par cas le meilleur moment en fonction des indications définies dans la littérature et de l'état du patient lors de la décision. Si les indications indiscutables de chirurgie précoce, telles que l'insuffisance cardiaque sévère, l'extension paravalvulaire ou la déhiscence de prothèse sont établies depuis longtemps, il devient clair que les endocardites à risque élevé d'embolies systémiques, par exemple avec de grosses végétations

sur la valve mitrale, doivent être désormais considérées comme pouvant bénéficier d'une chirurgie très précoce.

Chirurgie en présence de complications neurologiques

À titre de rappel, les complications cérébrovasculaires sont essentiellement des AVC ischémiques dus à des embolies à partir des végétations — 65 % des embolies systémiques touchent le système nerveux central —, plus rarement ce sont des AVC hémorragiques d'emblée (rupture d'anévrisme) ou secondaires (transformation hémorragique d'un AVC ischémique). Les autres complications neurologiques sont moins fréquentes : méningites ou réactions méningées et abcès (2 à 20 %), convulsions et encéphalopathie septique. Les complications cérébrales semblent aussi fréquentes que l'endocardite soit mitrale ou aortique. L'incidence des AVC parlant cliniquement varie de 9 à 40 % en fonction des études, mais les explorations d'imagerie, notamment les IRM récentes, ont montré la présence de lésions dans un pourcentage de cas bien plus élevé [17,18]. Le risque de complications neurologiques est plus fréquent avec certains micro-organismes (*S. aureus* et *S. viridans*) et en présence d'une anticoagulation (malade sous antivitaminiques K).

L'innocuité de la circulation extracorporelle (CEC) chez les patients ayant des complications cérébrales vasculaires constitue un débat très ancien. L'anticoagulation pendant la CEC augmente le risque de saignement d'une lésion déjà hémorragique ou la transformation hémorragique d'un AVC ischémique. De plus, si une valve mécanique est implantée, elle impose une anticoagulation postopératoire efficace. Par ailleurs, des épisodes d'hypoperfusion (hypotension, bas débit) peuvent survenir durant la chirurgie et aggraver les lésions neurologiques préexistantes. L'ensemble de ces éventualités avaient conduit les équipes dans les années 1990 à retarder la chirurgie de deux à quatre semaines en cas d'AVC ischémique et de quatre semaines en cas d'hémorragie. Ainsi, dans une étude rétrospective multicentrique japonaise, parmi 2 523 patients, 112 avaient été identifiés comme ayant un infarctus cérébral et 34 une hémorragie [76]. Une corrélation significative avait été trouvée en fonction du délai de la chirurgie : parmi les opérés dans les 24 heures, la mortalité atteignait 66 %, entre 48 heures et 7 jours, elle tombait à 31 %, enfin au-delà du premier mois, elle n'était plus que de 7 %. L'analyse entre l'intervalle et l'exacerbation des lésions neurologiques montrait une aggravation dans 44 % des cas pour les malades opérés la première semaine, elle n'était plus que de 2,3 % à 28 jours. Plusieurs études publiées à cette époque allaient dans le même sens, mais cette attitude prudente n'est pas toujours possible. Lorsqu'il existe une indication chirurgicale urgente, une attitude plus agressive est alors envisageable. Elle a été confortée par les résultats de plusieurs études publiées dans les années 2000. Ainsi, dans une étude pilote, la survie était meilleure quand les patients étaient

opérés avant le huitième jour comparés aux patients opérés au-delà, mais cette série n'avait inclus que 48 patients avec une endocardite sur prothèse [77]. Dans une série de 214 patients opérés, 61 avaient un AVC confirmé par le scanner ou l'IRM. Chez ces patients, une chirurgie précoce (médiane quatre jours) n'était pas associée à plus de nouveaux événements neurologiques comparés aux patients opérés plus tardivement, le pourcentage de guérison était identique. La comparaison des patients avec et sans AVC et en ajustant sur l'âge montrait cependant que le risque de mortalité péri-opératoire était 1,7 fois supérieur et le risque de mortalité à long terme 1,23 fois supérieur chez les patients avec AVC [78]. Dans cette même étude, la récupération neurologique dépendait du statut préopératoire : si le National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) était inférieur à 9, il était bon dans 80 % des cas ; mais si le NIHSS était supérieur à 15, l'évolution était satisfaisante dans seulement 35 % des cas [78]. Une autre étude allait dans le même sens, montrant qu'il était possible d'opérer en urgence des malades ayant fait un AVC avec un risque faible d'aggravation (6 %), ce risque de détérioration neurologique paraissait même très faible en cas d'AVC silencieux [79]. Dans l'étude de Sonnevile et al., les 52 patients avec complications neurologiques ont été opérés dans un délai médian de dix jours. Parmi ceux-ci, dix (19 %) ont présenté un nouvel accident neurologique après la chirurgie et 33 (63 %) ont survécu avec un bon devenir fonctionnel [34]. Dans une étude récente basée sur 720 endocardites opérées précocement au sein d'un collectif de 1 552 endocardites, les auteurs ont examiné le rôle de la chirurgie précoce sur le pronostic en utilisant des scores de propension pour appareiller les malades [80]. Dans un sous-groupe de patients avec un AVC ou d'autres phénomènes emboliques, la chirurgie précoce conférait un bénéfice en termes de survie avec une réduction absolue du risque de mortalité intrahospitalière de 13 %. Finalement, les dernières recommandations de l'ESC proposent les stratégies suivantes [1] :

- après une embolie cérébrale ou un accident ischémique transitoire, il est possible de réaliser une chirurgie sans délai s'il existe une indication ;
- après un AVC, la chirurgie ne devrait pas être retardée si elle est indiquée pour insuffisance cardiaque, une infection non contrôlée, un abcès ou un risque élevé persistant d'embolie ;
- après une hémorragie intracrânienne, la chirurgie devrait être retardée d'au moins un mois.

Les traitements antibiotiques proposés dans les différentes *guidelines* ne sont pas strictement identiques, dépendant des pratiques locales et des opinions d'experts [1,36]. Ainsi, les Britanniques ne recommandent plus l'adjonction initiale systématique de gentamicine dans l'endocardite à *S. aureus* alors que les Américains et les autres Européens proposent un traitement additionnel initial de trois à cinq jours de

gentamicine. Il existe en effet des arguments pour une toxicité rénale même avec des doses relativement limitées de gentamicine [81]. De même pour le traitement des endocardites à SARM, la société britannique recommande une association vancomycine + rifampicine alors que la société européenne de cardiologie préconise une association vancomycine + gentamicine. La daptomycine est devenue l'alternative recommandée en cas d'intolérance à la vancomycine ou de bactérie résistante. En ce qui concerne les streptocoques, les Britanniques favorisent la pénicilline par rapport à l'amoxicilline afin de réduire le risque d'infection à *Clostridium difficile*. Pour les endocardites à entérocoques, si les deux sociétés recommandent une association amoxicilline + gentamicine, les Britanniques encouragent un traitement par gentamicine plus court en raison de résultats non différents par rapport à une bithérapie prolongée six semaines.

Antibioprophylaxie

Les modifications et les propositions différentes d'une société savante à l'autre ont déjà été abordées. Elles ont donné lieu à de nombreux commentaires dans la littérature médicale, en particulier sur les recommandations britanniques. Les détracteurs opposés à ces recommandations soulignent qu'elles ne s'appuient pas sur des études randomisées et insistent sur l'innocuité de la prescription de 3 g d'amoxicilline avant des soins dentaires chez un patient porteur de cardiopathie à risque. Si de nouvelles recommandations de prophylaxie (autres que celles concernant la mise en place des stimulateurs cardiaques) devaient être établies, elles devraient tenir compte des modifications épidémiologiques, en particulier la fréquence des staphylocoques et le rôle des soins chez des personnes âgées avec de multiples comorbidités ou porteurs de matériels.

Une controverse plus anecdotique concerne le délai permettant de distinguer les endocardites sur prothèses précoces et tardives. Initialement, la distinction avait été établie au deuxième mois postopératoire, mais la distribution des agents pathogènes plaide en faveur d'un délai d'un an après la chirurgie [82].

Conclusion

L'épidémiologie, la présentation et la prise en charge de l'endocardite infectieuse ont considérablement évolué depuis deux décennies. En particulier, l'endocardite est devenue une maladie plus souvent associée aux soins, intra- ou extrahospitaliers, avec une proportion plus importante de *S. aureus*. Le tableau est également devenu plus aigu, et le diagnostic de certitude est posé plus souvent grâce à l'échocardiographie. Malgré de nouveaux outils microbiologiques, en particulier de biologie moléculaire, les hémocultures demeurent l'exa-

men bactériologique clé. Les examens d'imagerie permettent de diagnostiquer plus précisément les localisations septiques, en particulier l'IRM cérébrale qui a montré la très grande fréquence d'embolies, alors même qu'il n'y a pas de traduction clinique. Si les antibiotiques les plus anciens constituent toujours les bases du traitement, des schémas nouveaux sont proposés. Une chirurgie valvulaire à la phase active est proposée plus souvent et plus précocement. Outre les indications bien établies, des arguments échographiques et un essai randomisé suggèrent qu'une chirurgie très précoce en cas de végétations volumineuses diminue significativement le risque d'embolies systémiques en particulier cérébrales. L'antibioprophylaxie a été complètement réévaluée, avec des indications très réduites. Finalement, les médecins ont la « mal- » (?) chance de disposer d'un nombre très important de recommandations diagnostiques et thérapeutiques, censées améliorer la prise en charge souvent difficile de ces patients.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al (2009) Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 30:2369–413
2. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al (2012) Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guidelines modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 59:1968–76
3. Sy RW, Kritharides L (2010) Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 31:1890–7
4. Federspiel JJ, Stearns S, Peppercorn A, et al (2012) Increasing US rates of endocarditis with *Staphylococcus aureus*: 1999–2008. *Arch Intern Med* 172: 363–5
5. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, et al (2012) Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 54:1230–9
6. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al (2011) 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 58:1001–6
7. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, et al (2007) Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 167:669–75
8. Murdoch DR, Corey R, Hoen B, et al (2009) Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century. The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Arch Int Med* 169:463–73
9. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, et al (2005) *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 293:3012–21
10. Fernandez Guerrero ML, Alvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G (2012) Infective endocarditis at autopsy. A review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine* 91:152–64

11. Saad R, Yamada AT, Pereira da Rosa FH, et al (2007) Comparison between clinical and autopsy diagnoses in a cardiology hospital. *Heart* 93:1414–9
12. Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al (2012) Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 379:965–75
13. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, et al (2009) Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J* 43:318–23
14. Hansalia S, Biswas M, Dutta R, et al (2009) The value of live/real time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of valvular vegetations. *Echocardiography* 26:1264–73
15. Feuchtnner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al (2009) Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 53:436–44
16. Klein I, Iung B, Labreuch J, et al (2009) Cerebral microbleeds are frequent in infective endocarditis. A case control-study. *Stroke* 40:3461–5
17. Duval X, Iung B, Klein I et al (2010) Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Ann Intern Med* 152:497–504
18. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, et al (2009) Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 120: 585–91
19. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, et al (2010) (18) F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:1189–97
20. Vind SH, Hess S (2010) Possible role of PET/CT in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 17: 516–9
21. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, et al (2011) Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm* 8:1478–81
22. Erba P, Conti U, Lazzeri E et al (2012) Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 53:1235–43
23. Kietselaer BL, Narula J, Hofstra L (2007) The Annexin code: revealing endocarditis. *Eur Heart J* 28:948
24. Rouzet F, Dominguez Hernandez M, Hervatin F, et al (2008) Technetium 99m-labeled annexin V scintigraphy of platelet activation in vegetations of experimental endocarditis. *Circulation* 117:781–9
25. Vollmer T, Piper C, Horstkotte D, et al (2010) 23S rDNA real-time polymerase chain reaction of heart valves: a decisive tool in the diagnosis of infective endocarditis. *Eur Heart J* 31:1105–13
26. Casalta JP, Gouriet F, Roux V, et al (2009) Evaluation of the LightCycler Septifast test in the rapid etiologic diagnostic of infectious endocarditis *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:569–73
27. Fenollar F, Raoult D (2007) Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 30(Suppl 1):S7–S15
28. Fenollar F, Goncalves A, Esterni B, et al (2006) A serum protein signature with high diagnostic value in bacterial endocarditis: results from a study based on surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Infect Dis* 194:1356–66
29. Ferroni A, Suarez S, Beretti JL, et al (2010) Real-time identification of bacteria and *Candida* species in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 48:1542–8
30. Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, et al (2004) Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive care med* 30:2046–52
31. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, et al (2005) Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography. *Circulation* 112:69–75
32. Sy RW, Chawantanpipat C, Richmond DR, Kritharides L (2009) Development and validation of a time-dependent risk model for predicting mortality in infective endocarditis. *Eur Heart J* 32:2016–26
33. Lopez J, Fernandez-Hidalgo N, Revilla A, et al (2011) Internal and external validation of a model to predict adverse outcomes in patients with left-sided infective endocarditis. *Heart* 97:1138–42
34. Sonnevile R, Mirabel M, Hagage D, et al (2011) Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically-ill patients: the ENDOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 39:1474–81
35. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, et al (2010) Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 106:1011–5
36. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al (2012) Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Antimicrob Chemother* 67:269e89
37. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S. et al (2003) Gram stain, culture and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases* 36:697–704
38. Olaison L, Schadewitz K, Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis (2002). Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 34:159–66
39. Lodise TP, Graves J, Evans A et al (2008) Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrobial Agents Chem* 52:3315–20
40. Walraven CJ, North MS, Marr-Lyon L, et al (2011) Site of infection rather than vancomycin MIC predicts vancomycin treatment failure in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 66:2386–92
41. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN (2008) Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 52:2463–7
42. Lauridsen TK, Bruun LE, Rasmussen RV, et al (2012) Linezolid as rescue treatment for left-sided infective endocarditis: an observational, retrospective, multicenter study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:2567–74
43. LaPlante KL, Woodmansee S (2009) Activities of daptomycin and vancomycin alone and in combination with rifampicin and gentamicin against biofilm-forming methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an experimental model of endocarditis. *Antimicrobial Agents Chemother* 53:3880–6
44. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al (2006) Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 355:653–65
45. Levine DP, Lamp KC (2007) Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 120: S28–S33
46. Gonzalez-Ruiz A, Beiras-Fernandez A, Lehmkuhl H, et al (2011) Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years *J Antimicrob Chemother* 66:912–9
47. Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton M, Lamp KC (2009) Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (8 mg/kg) daptomycin therapy. *Ann Pharmacother* 43:1211–9
48. Jacqueline C, Amador G, Batard E, et al (2011) Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental

- rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 66:863–6
49. Gavalda J, Len O, Miro JM et al (2007) Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Ann Intern Med 146:574–9
 50. Crémieux AC (2012) Du bon usage des antibiotiques. Doin, Wolters Kluwer France, Infections en cardiologie, pp 50–7
 51. Infective endocarditis. In: Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos, GM, Chambers HF, Saag MS (eds) Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012. www.sanfordguide.com
 52. Lefort A, Chartier L, Sendid B, et al (2012) Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. Clin Microbiol Infect 18: E99–E109
 53. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al (2012) Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. N Engl J Med 366:2466–73
 54. Prendergast BD, Tornos P (2010) Surgery for infective endocarditis, who and when? Circulation 121:1141–52
 55. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al (2011) Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. JAMA 306:2239–47
 56. Modi P, Hassan A, Chitwood WR Jr (2008) Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 34:943–52
 57. Pektok E, Sierra J, Cikirikcioglu M, et al (2010) Midterm results of valve repair with a biodegradable annuloplasty ring for acute endocarditis. Ann Thorac Surg 89:1180–5
 58. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, et al (2012) Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. Ann Thorac Surg 93:489–94
 59. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, et al (2011) Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. J Thorac Cardiovasc Surg 141:98–106
 60. Athan E, Chu VH, Tattevin P, et al (2012) Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. JAMA 307:1727–35
 61. NICE (2010) Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. www.nice.org.uk/CG064
 62. de Oliveira JC, Martinelli M, D'Orio Nishioka SA, et al (2009) Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2:29–34
 63. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al (2010) Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 121:458–77
 64. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, et al (2003) Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med 163:2066–72
 65. Rasmussen RV, Host U, Arpi M, et al (2011) Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. Eur J Echocardiogr 12:414–20
 66. El-Ahdab F, Benjamin DK, Wang A, et al (2005) Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. Am J Med 118:225–9
 67. Asopa S, Patel A, Khan OA, et al (2007) Non-bacterial thrombotic endocarditis. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 32: 696–701
 68. Stöllerberger C, Pulgram T, Finsterer J (2009) Neurological consequences of atrioesophageal fistula after radiofrequency ablation in atrial fibrillation. Arch Neurol 66:884–7
 69. Hekimian G, Kim M, Passetfort S, et al (2010) Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. Heart 96:696–700
 70. David TE, Gavra G, Feindel C, et al (2007) Surgical treatment of active infective endocarditis: A continued challenge. J Thorac Cardiovasc Surg 133:144–9
 71. Delahaye F (2011) Is early surgery beneficial in infective endocarditis? A systematic review. Arch Cardiovasc Dis 104:35–44
 72. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al (2007) The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). Am Heart J 154:1086–94
 73. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, et al (2001) The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. Am Heart J 142:75–80
 74. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, et al (2011) The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. Eur Heart J 32:2027–33
 75. Gelsonimo S, Maessen JG, van der Veen F, et al (2012) Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. Ann Thorac Surg 93:1469–76
 76. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al (1995) Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. J Thorac Cardiovasc Surg 110:1745–55
 77. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D (2001) Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. J Heart Valve Dis 10:703–11
 78. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, et al (2006) Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. Stroke 37:2094–9
 79. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al (2007) Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. Eur Heart J 28:1155–61
 80. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, et al (2010) Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment selection bias. Circulation 121:105–13
 81. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, et al (2009) Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. Clin Infect Dis 48:713–21
 82. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, et al (2007) Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. Eur Heart J 28:760–5