



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**ICE-COCA (Intérêt de la Chirurgie des Endocardites avec
Complication Cérébrale Aigue) : analyse du sous-groupe des
patients du CHRU de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2017 à 16 heures
au Pôle Formation
Par Aurélia TOUSSAINT

JURY

Président :

Mademoiselle le Professeur Fabienne SAULNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Francis JUTHIER

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Sébastien PREAU

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Table des matières

1	Introduction	12
2	Matériels et méthodes.....	14
2.1	Plan et lieu de l'étude :	14
2.2	Les patients :	14
2.3	Données recueillies :	15
2.4	Analyse statistique :	16
3	Résultats	17
3.1	Population étudiée	18
3.2	Patients décédés / vivants	20
4	Discussions	25
4.1	L'échantillon total	25
4.2	Facteurs prédictifs de la mortalité à 1 an	26
4.3	Complications neurologiques aiguës et chirurgie.....	28
4.4	Principales limites.....	31
4.5	Perspectives	32
5	Conclusion.....	33
6	Références bibliographiques	34
7	Annexes	37

Liste des abréviations

ATB : Antibiothérapie

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVCi : Accident Vasculaire Cérébral Ischémique

AVCh : Accident Vasculaire Cérébral Hémorragique

BMR : Bactérie Multi Résistante

ESC : *European Society of Cardiology*

EI : Endocardite Infectieuse

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NIHSS : *National Institute of Health Stroke Score*

OR : *Odd Ratio*

SOFA : *Sepsis-related Organ Failure Assessment*

USI : Unité de Soins Intensifs

USIC : Unité de Soins Intensifs Cardiologiques

1 Introduction

Selon l'*European Society of Cardiology* (ESC), l'endocardite infectieuse (EI) se définit par une infection d'une ou plusieurs valves cardiaques, plus rarement une infection de l'endocarde pariétal, par un micro-organisme, bactérie le plus souvent, plus rarement par un germe intracellulaire ou levure.

L'EI est une maladie rare mais grave. Elle constitue un problème de santé publique préoccupant. Au cours de ces vingt dernières années, ni son incidence, ni sa mortalité n'ont régressé (1). Son incidence se situerait entre 1,4 et 7,9 cas pour 100 000 individus et par an, soit environ 1 500 cas chaque année en France (1–3). Sa mortalité intra hospitalière est de 15 à 22% (4,5). L'ensemble de ces données sont stables malgré l'amélioration de la prévention ainsi que du traitement curatif des EI qui auraient pu améliorer le pronostic. En réalité, ces améliorations ont été contre balancées par l'augmentation du vieillissement de la population et l'augmentation des gestes invasifs cardiovasculaires qui ont entraîné une augmentation de l'incidence de l'EI et de la mortalité induite (6).

La présence de complications nécessitant une admission en unité de soins intensifs (USI) ou de réanimation définit les patients porteurs d'une EI « grave » et sont liés à des micro-organismes extrêmement virulents. Leur mortalité hospitalière est plus élevée de l'ordre de 40% (5). L'évolution microbiologique en faveur du staphylocoque est en partie à l'origine de tableaux plus aigus liés notamment à des dégâts valvulaires importants et précoces parfois compliqués de chocs cardiogéniques (6). L'insuffisance cardiaque étant la première cause de mortalité de l'EI à la phase aiguë (60% de décès) (7), et nécessite le plus souvent une prise en charge chirurgicale urgente (dans les jours qui suivent) ou de sauvetage (dans les 24h). Les complications neurologiques, sont la deuxième cause de mortalité au cours des EI. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont des complications fréquentes et graves, avec une incidence de 10 à 35% (8,9) et une mortalité associée qui varie de 20 à 58% (10) selon les études. Leur mécanisme est le plus souvent embolique, et la présence d'un coma ou d'une hémorragie cérébrale sont des facteurs pronostiques très péjoratifs (11).

La prise en charge chirurgicale des patients présentant une EI grave et des complications neurologiques reste controversée. On sait que les patients présentant

une indication chirurgicale de remplacement valvulaire de sauvetage (choc cardiogénique, œdème aigue du poumon réfractaire d'origine cardiogénique), selon les recommandations de l'ESC, mais non opérés, du fait de la présence de complications neurologiques, ont un pronostic extrêmement péjoratif avec un taux de mortalité intra-hospitalière de 85% et un taux de mortalité à long terme de 90% (12). L'évaluation du risque hémorragique per et post opératoires est peu standardisée et repose principalement sur les données d'imagerie cérébrale (scanner ou imagerie par résonance magnétique (IRM)).

L'ensemble des études de grandes cohortes préconisent un report de l'intervention chirurgicale pendant 2 à 4 semaines après un AVC ischémique (AVCi) et de au moins 4 semaines pour un AVC hémorragique (AVCh) (13–15). Cependant les données actuelles ne représentent que très peu la population des USI ou de réanimation. La thérapie antimicrobienne, associée à une chirurgie très précoce (c'est-à-dire de sauvetage ou urgente) chez les patients nécessitant une hospitalisation en USI, est indiquée chez plus des deux tiers des patients atteints d'EI grave. Les indications, et surtout le choix du moment éventuel de la chirurgie valvulaire sont peu codifiés et sont le fruit d'une coopération étroite entre réanimateurs, biologistes, infectiologues, cardiologues, radiologues, anesthésistes et chirurgiens.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer les facteurs prédictifs de mortalité à un an des patients atteints d'une EI grave du cœur gauche, compliquée d'une ou de plusieurs lésions cérébrales aiguës, avec une indication chirurgicale, lors de leur hospitalisation en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) ou en réanimation au sein du CHRU de Lille.

2 Matériels et méthodes

2.1 Plan et lieu de l'étude

Notre étude s'inscrit dans un travail de recherche national orchestré par l'équipe du CHU de Bordeaux portant le nom de ICE-COCA (Intérêt de la Chirurgie des EI avec Complication Cérébrale Aigue). Ainsi, ce travail de Thèse est une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, des patients hospitalisés en réanimation médicale ou en USIC au sein du CHRU de Lille, de janvier 2011 à décembre 2015 pour une EI grave du cœur gauche compliquée d'une ou plusieurs lésions cérébrales, avec une indication chirurgicale. Ce projet de recherche a été approuvé par la commission d'éthique de la SRLF (référence CE SRLF 15-54).

2.2 Les patients

Les patients éligibles étaient ceux atteints d'une EI aigue du cœur gauche selon les critères modifiés de la Duke University (16) (**Annexe 1**) acquise avant ou pendant l'hospitalisation, admis en réanimation ou en USIC avec une indication chirurgicale à un degré d'urgence classé selon les recommandations de l'ESC de 2015 (17) allant de la « chirurgie de sauvetage » (dans les 24 heures suivant le diagnostic) en passant par la « chirurgie urgente » (dans les jours suivants le diagnostic), à la chirurgie élective (qui aura lieu au cours de l'hospitalisation) (**Annexe 2**).

Seuls pouvaient être inclus, les patients présentant au cours de leur hospitalisation, une complication neurologique à type d'AVCi ou d'AVCh, d'anévrisme mycotique, d'abcès cérébral ou d'encéphalite, de façon clinique ou infra-clinique (sans retentissement mais détecté par une imagerie cérébrale). Les patients devaient avoir une EI grave, c'est-à-dire qu'ils devaient être hospitalisés en réanimation ou en USIC avec la présence d'une ou plusieurs défaillances d'organes définie par avec un score *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) > 3 (18) (**Annexe 3**).

Ne pouvaient être inclus les patients mineurs ou les patients présentant une EI uniquement du cœur droit ou une EI marastique, sans indication chirurgicale. Etaient exclus les patients présentant un AVC massif potentiellement malin (volume cérébral

supérieur à 140 cm³) ou les patients avec complications neurologiques diagnostiquées uniquement en post opératoire d'une chirurgie cardiaque pour EI.

2.3 Données recueillies :

Les informations ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, rendus anonymes. Pour chaque patient, nous avons recueilli des données démographiques (âge, sexe), les comorbidités préexistantes (antécédent d'EI, de prothèse valvulaire, de toxicomanie intraveineuse, de diabète, d'insuffisance rénale chronique, d'immunodépression), la présence d'un pacemaker, ainsi que le type d'atteinte valvulaire (mitrale, aortique et cœur droit).

Une évaluation par échographie cardiaque devait être relevée (la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)), une détermination de l'atteinte valvulaire, la taille de la végétation la plus grande, le grade de la fuite valvulaire la plus sévère ainsi qu'un score d'insuffisance cardiaque, le score Killip (19) (**Annexe 4**).

Nous avons relevé des données microbiologiques comme la porte d'entrée infectieuse suspectée, le résultat des hémocultures, si le patient bénéficié d'une chirurgie cardiaque, le résultat de la culture de valve était récupéré, ainsi que des sérologies et de la biologie moléculaire.

Le type d'antibiothérapie préopératoire et sa durée ont également été relevées.

Le bilan d'extension était relevé avec la détermination des lésions cérébrales vues au scanner ou à l'IRM permettant de préciser leur type (ischémique, hémorragique, anévrysmes mycotiques, abcès), la localisation, la taille, la présence d'un remaniement hémorragique (lors d'AVCi), un effet de masse ou la présence d'œdème. La présence des lésions secondaires non cardiaques et non cérébrales (rénales, hépatiques, spléniques, osseuses, coronaires ou ophtalmiques) étaient également relevées.

Si le patient bénéficiait d'une chirurgie cardiaque, les données suivantes étaient recueillies :

- la date de chirurgie par rapport au diagnostic d'EI, à l'admission enUSIC ou en réanimation,
- la durée de circulation extra corporelle et celui du clampage aortique.

- en pré et post chirurgie : un score d'évaluation globale du handicap par l'échelle de Rankin modifiée (20) (**Annexe 5**), le nombre de jours d'amines, de ventilation mécanique, et d'épuration extra rénale en cas de nécessité.

Des données essentielles ont été relevées, comme la date de diagnostic de l'EI, la date d'entrée enUSIC ou en réanimation, le délai de diagnostic, le délai de chirurgie, la date de chirurgie, la date de décès, le décès intrahospitalier, le décès à un an, le score de défaillances d'organes SOFA, le pourcentage de mortalité du risque de décès exprimé par l'Euroscore II (score pronostique de mortalité péri-opératoire à 30 jours) (21) (**Annexe 6**).

2.4 Analyse statistique :

Après avoir récolté les données, nous avons réalisé une analyse descriptive des patients. Les variables continues ont été rapportées comme médianes (intervalle interquartile) et les variables qualitatives sous forme de fréquences (pourcentages). La distribution normale des variables continues était recherchée au moyen d'un test de Shapiro-wilk.

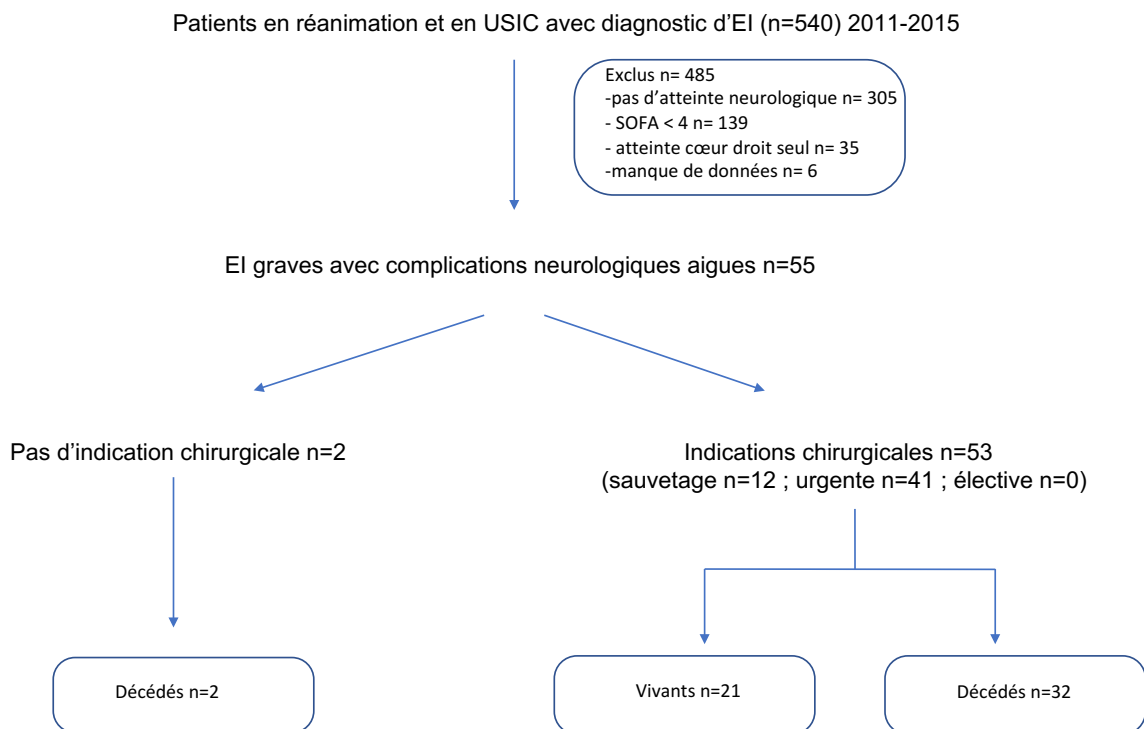
Les comparaisons de moyennes étaient réalisées au moyen d'un test de Student pour variables non appariées, en cas de distribution normale des variables et au moyen d'un test de Wilcoxon pour variables non appariées sinon. Les comparaisons de fréquences étaient réalisées au moyen d'un test de Fisher. Un risque alpha $\leq 0,05$ était considéré comme significatif.

Une analyse multivariée par régression logistique a été effectuée pour identifier les facteurs de risque de mortalité à un an. Les variables ont été incluses dans le modèle multivarié lorsque $p \leq 0,05$ dans l'analyse univariée. Les rapports de cotes ou *Odd ratios* (OR) ont été calculés. L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel du logiciel SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, IL).

3 Résultats

Entre janvier 2011 et décembre 2015, 540 patients ont été hospitalisés enUSIC ou en réanimation médicale au CHRU de Lille, avec comme diagnostic final une EI. Parmi eux, 55 patients étaient porteurs d'une EI grave du cœur gauche avec complications cérébrales aiguës et deux patients ne nécessitaient pas de prise en charge chirurgicale. Au total, nous avons inclus 53 patients hospitalisés en réanimation ou enUSIC, avec une EI grave du cœur gauche, compliquée de complications neurologiques aiguës, avec une indication chirurgicale (**Figure 1**).

Figure 1 : Diagramme de flux.



EI : Endocardite Infectieuse ; SOFA : Sepsis-Related Organ Failure Assessment ;USIC : Unité de Soins Intensifs Cardiologiques

3.1 Population étudiée

Au total, nous avons inclus 53 patients présentant une EI grave SOFA >3, avec une indication chirurgicale de sauvetage ou urgente, compliquée d'une ou plusieurs complications cérébrales aiguës.

L'âge médian était de 65 (61 ; 73) ans, il y avait 31 hommes (59%) pour 22 femmes.

Les principales comorbidités retrouvées dans notre échantillon étaient la présence d'un diabète pour 19 (36 %) patients, d'une immunodépression pour 8 (15%) patients, la présence de bactérie multi résistante (BMR) pour 8 (15%) patients et la présence de sondes de pacemaker pour 7 (13%) patients.

Neuf (17%) patients avaient un d'antécédent de valve mécanique, et 6 (12%) un antécédent de valve biologique.

Onze (21%) patients avaient une insuffisance rénale chronique modérée, 1 (2%) patient une insuffisance rénale sévère et 3 (6%) patients une insuffisance rénale terminale dialysée.

Du point de vue microbiologique, le germe le plus souvent documenté dans les hémocultures était le *Staphylococcus aureus* pour 23 (44%) patients, suivi des Entérobactéries pour 14 (27%) patients.

La porte d'entrée n'était pas retrouvée pour 35 (66%) patients.

Trente-huit (72%) patients avaient une atteinte de la valve mitrale. Lorsqu'elles étaient présentes les végétations mitrales mesuraient 14mm (10 ; 25), et les régurgitations mitrales étaient de grade 2 (1 ; 4). Vingt-sept (51%) patients présentaient une atteinte aortique. Lorsqu'elles étaient présentes les végétations aortiques mesuraient 9mm (7 ;11) et les régurgitations aortiques étaient de grade 1 (1 ; 2). Parmi l'ensemble des patients, 12 (23%) d'entre eux présentaient une atteinte aortique et mitrale et seulement 3 (6%) patients étaient porteurs d'une EI du cœur droit associée.

Concernant la gravité, 17 (32%) patients présentaient un choc septique à leur admission et 14 (26%) patients un choc cardiogénique associé à un score KILLIP médian à 1 (1 ; 3). On retrouvait un Euroscore II médian à 11 (6 ; 27). Le score de défaillance d'organe SOFA était de 7 (5 ; 9).

Trente (57%) patients étaient décédés au cours de l'hospitalisation initiale et 32 (60%) à un an du diagnostic d'EI.

Concernant les complications neurologiques aiguës, pour l'ensemble de la population, on retrouvait un score de Glasgow minimal à 12 (8 ; 15). Quarante-six (87%) patients ont présenté un AVCi : atteinte multiple pour 34 patients, extension minimale pour 29 patients, transformation hémorragique pour 12 patients et un effet de masse visible en imagerie cérébrale pour 1 patient. Dix-huit (34%) patients ont développé un AVCh : multiple pour 12 (67%) patients, extension minimale à modérée pour 11 patients, effet de masse visible en imagerie cérébrale pour 6 patients. Trois patients ont présenté une méningite associée, pour deux d'entre eux à un AVCi et pour le dernier à un AVCh. Un patient a développé un anévrisme mycotique symptomatique (score de Glasgow à 12) non associé à un AVCi ou un AVCh.

Il est à noter que 36 (68%) patients ont présentés des embolies rénaux, 11 (21%) des embolies spléniques, 5 (9%) une spondylodiscite.

Concernant le traitement mis en place, 46 (87%) patients ont bénéficié d'une antibiothérapie (ATB) avant le diagnostic d'EI avec une médiane de délai d'initiation par rapport au diagnostic d'EI de 0 jour (-10 ; 0). Il s'agissait dans tous les cas d'une bi-antibiothérapie.

Douze (23%) patients avaient une indication de chirurgie de sauvetage, 41 (77%) une indication de chirurgie urgente et aucun n'avait d'indication élective. La principale indication était la nécessité de prévention d'embolie chez 23 (45%) patients, la présence d'une fuite valvulaire de haut grade avec mauvaise tolérance hémodynamique chez 13 (25%) patients, un sepsis non maîtrisé chez 7 (13%) patients et un choc cardiogénique chez 5 (9%) patients. Dix-huit (34%) patients ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque au cours de leur hospitalisation. Le délai médian entre le diagnostic d'EI et la chirurgie cardiaque était de 9 (4 ; 15) jours. La chirurgie était réalisée en moyenne à 7 (1 ; 15) jours d'un diagnostic d'AVCi chez 17 patients et à 16 (11 ; 26) jours d'un diagnostic d'AVCh chez 4 patients. Parmi les 18 patients opérés, il est à noter que 2 patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale diagnostique qui retrouvait un AVC ischémique compliqué d'un ramollissement hémorragique minimal. Ils ont pu bénéficier d'une chirurgie de remplacement valvulaire à J11 et J57 et ont survécu à un an. De plus un patient présentant uniquement un AVC hémorragique occipital droit sévère, diagnostiqué la veille de

son EI mitrale à Staphylocoque aureus sensible à la métiline (SAMS), a été opéré à J9 et a survécu à un an.

3.2 Patients décédés / vivants

Dans notre étude, sur 53 patients, 32 (60%) sont décédés à un an.

L'analyse comparative univariée des deux groupes est récapitulée dans le **tableau 1 (a, b, c et d)**. Seuls, une EI à streptocoque oral, un score Killip ≥ 2 et un score SOFA ≥ 9 ont été retenus pour l'analyse multivariée. Le score de Rankin et la durée totale de l'antibiothérapie n'étaient pas retenus. Le score de Rankin n'était relevé que pour les patients opérés d'une chirurgie valvulaire. La durée de l'antibiothérapie qui était plus courte chez les patients décédés précocement comportait un biais de confusion évident.

Les facteurs indépendants de mortalité à 1 an étaient : une EI à Streptocoque orale OR=0,063 (IC95% 0,004 – 0,94 ; p=0,045) et un score SOFA ≥ 9 OR=11,9 (IC95% 1,04 – 136,5 ; p=0,046).

La réalisation d'une chirurgie cardiaque en cours d'hospitalisation (10 (48%) opérés chez les survivants versus 8 (25%) chez les décédés ; (p=0,08)) n'était pas associée à la mortalité à un an.

Tableau 1a : Analyse univariée, des facteurs associés à la mortalité hospitalière à 1 an, chez les patients hospitalisés en réanimation ou en soins intensifs cardiologiques (USIC) avec une endocardite infectieuse (EI) du cœur gauche et des complications neurologiques aiguës associées.

	Vivants n=21	Décédés n=32	p value
Âge	65 (58;76)	65 (61;73)	0,84
Sexe féminin	10 (48%)	12 (37%)	0,4
Délai diagnostic EI	0 (-6;7)	0 (0;0)	0,92
Antécédents:			
Diabète	13 (62%)	20 (63%)	1
Immunodépression	1 (5%)	7 (21%)	0,13
BMR	1 (5%)	7 (19%)	0,13
Sondes PM	2 (10%)	4 (12%)	1
EI	2 (10%)	1 (3%)	0,55
Toxicomanie IV	1 (5%)	2 (6%)	1
Insuffisance rénale chronique :			
Aucune	17 (81%)	22 (69%)	0,32
Modérée	2 (10%)	9 (32%)	0,17
Sévère	0 (0%)	1 (3%)	1
Terminale/dialyse	1 (5%)	2 (6%)	1
Type de valve :			
Aucune	13 (62%)	22 (69%)	0,74
Mécanique	3 (14%)	6 (19%)	1
Biologique	3 (14%)	2 (6%)	0,36
Porte d'entrée EI :			
Digestive	0 (0%)	4 (12%)	0,15
Cutanée	1 (5%)	2 (6%)	1
Pulmonaire	1 (5%)	1 (3%)	1
Urinaire	1 (5%)	3 (9%)	1
Catheter	1 (5%)	2 (6%)	1
Dentaire	0 (0%)	1 (3%)	1
Prothèse	0 (0%)	1 (3%)	1
Non retrouvée	16 (76%)	16 (50%)	0,07
Microbiologie :			
SAMS	9 (43%)	13 (41%)	1
SARM	1 (5%)	3 (9%)	1
Streptocoque oraux	6 (29%)	1 (3%)	0,01
Streptocoque digestifs	0 (0%)	2 (6%)	0,51
Pseudomonas	0 (0%)	2 (6%)	0,51
Enterobactéries	4 (19%)	10 (31%)	0,52
E, Coli BLSE	0 (0%)	2 (6%)	0,52
Candida	0 (0%)	2 (6%)	0,52
Non retrouvée			
Atteinte valvulaire :			
Mitrale	12 (57%)	26 (81%)	0,12
Aortique	10 (48%)	16 (50%)	1
Cœur droit	1 (5%)	2 (6%)	1

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale ; BMR : Bactérie Multi Résistante ; BLSE : Bêta-lactamase à spectre élargi ; EI : Endocardite infectieuse ; IV : intraveineux ; PM : pacemaker ; SAMS : staphylocoque aureus sensible à la méticilline ; SARM : staphylocoque aureus résistant à la méticilline. Variables exprimées sous forme de fréquences (pourcentages) et médiane (25^{ème} -75^{ème} percentiles).

Tableau 1b : Analyse univariée, des facteurs associés à la mortalité à 1 an, chez les patients hospitalisés en réanimation ou soins intensifs cardiologiques (USIC) avec une endocardite infectieuse (EI) du cœur gauche et des complications neurologiques aiguës associées.

	Vivants n=21	Décédés n=32	p value
Gravité :			
SOFA	5 (4;7)	8 (6;11)	0,001
≥ 5	13 (62%)	29 (91%)	0,02
≥ 6	8 (38%)	26 (81%)	0,003
≥ 7	7 (33%)	23 (72%)	0,01
≥ 8	3 (14%)	17 (53%)	0,008
≥ 9	1 (5%)	13 (41%)	0,004
≥ 10	0 (0%)	11 (34%)	0,002
Euroscore	9 (4;21)	13 (6;30)	0,24
KILLIP	1 (1;3)	2 (1;3)	0,04
≥ 2	6 (29%)	19 (59%)	0,048
≥ 3	5 (24%)	14 (44%)	0,16
= 4	0 (0%)	4 (13%)	0,14
FEVG	60 (43;70)	58 (41;68)	0,55
Complications :			
Atteinte valvulaire :			
Taille végétation mitrale	15 (9;27)	14 (10;23)	0,64
Grade IM	1 (0;3)	1 (0;4)	0,24
IM sévère	5 (25%)	11 (34%)	0,55
Taille végétation aortique	8 (6;12)	10 (7;17)	0,39
Grade Iao	0 (0;1)	0 (0;1)	0,96
IAo sévère	2 (10%)	3 (9%)	1
Atteinte neurologique :			
Glasgow le plus bas	14 (12;15)	12 (6;15)	0,13
Asymptomatique	8 (30%)	8 (25%)	0,5
Symptomatique	13 (70%)	24 (75%)	0,53
Type d'atteinte :			
Anevrisme mycotique	1 (5%)	0 (0%)	0,39
Méningite	1 (5%)	2 (6%)	1
AVCi :			
Simple	5 (24%)	14 (44%)	0,24
Multiple	15 (71%)	18 (56%)	0,24
Extension :			
Modérée-sevère-massive	4 (19%)	5 (16%)	0,72
Sévère-massive	1 (5%)	1 (3%)	1
Massive	0 (0%)	0 (0%)	1
Ramollissement	3 (14%)	6 (19%)	1
Effet de masse	0 (0%)	1 (3%)	1
AVCh :			
Simple	15 (71%)	25 (78%)	1
Multiple	5 (24%)	7 (25%)	1
Extension :			
Modérée-sevère-massive	5 (24%)	6 (19%)	0,73
Sévère-massive	2 (10%)	3 (9%)	1
Massive	0 (0%)	2 (6%)	0,51
Ramollissement	1 (5%)	1 (3%)	1
Effet de masse	1 (5%)	3 (9%)	1
Atteinte embolique :			
embols spléniques	5 (24%)	6 (19%)	0,74
embols rénaux	3 (14%)	5 (16%)	1
embols coronaires	1 (5%)	3 (9%)	1
embols oculaires	1 (5%)	1 (3%)	1
spondilodiscites	2 (10%)	3 (9%)	1

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale ; FEVG fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IAO : Insuffisance Aortique ; IM : insuffisance mitrale ; SOFA : Sepsis-related organ failure assessment score.

Variables exprimées sous forme de fréquences (pourcentages) et médiane (25^{ème} -75^{ème} percentiles).

Tableau 1c : Analyse univariée, des facteurs associés à la mortalité à 1 an, chez les patients hospitalisés en réanimation ou en soins intensifs cardiologiques (USIC) avec une endocardite (EI) grave du cœur gauche avec complications neurologiques aigues associés.

	Vivants n=21	Décédés n=32	p value
Traitement :			
Antibiothérapie			
Avant le diagnostic	18 (86%)	29 (91%)	1
Délai EI et début ATB	(-1 (-9;0)	0 (-15;0)	0,59
n jours ABT	7 (7;13)	7 (4;9)	0,37
Durée totale ABT	56 (42;70)	23 (14;42)	0,001
Hémoc positives	20 (100)	29 (91%)	0,28
Culture valve positive	2 (10%)	6 (19%)	1
amoxicilline	7 (33%)	7 (25%)	0,35
amoxicilline + acide clavulanique	1 (5%)	2 (6%)	1
cloxacilline	1 (5%)	0 (0%)	0,39
pipéracilline + tazobactam	1 (5%)	3 (9%)	1
oxacilline	6 (29%)	8 (38%)	0,75
daptomycine	1 (5%)	4 (12%)	0,64
imipénem	0 (0%)	1 (3%)	1
méro pénem	0 (0%)	1 (3%)	1
céfotaxime	0 (0%)	2 (6%)	0,52
ceftriaxone	2 (10%)	3 (9%)	1
ceftazidime	1 (5%)	1 (3%)	1
vancomycine	3 (14%)	2 (6%)	0,36
gentamycine	16 (76%)	17 (53%)	0,08
tobramycine	1 (5%)	1 (3%)	1
lévofloxacine	0 (0%)	4 (12%)	0,15
ciprofloxacine	0 (0%)	3 (9%)	0,28
fosfomycine	1 (5%)	0 (0%)	0,39
colimicine	0 (0%)	1 (3%)	1
rovamycine	0 (0%)	1 (3%)	1
rifampicine	1 (5%)	2 (6%)	1
teicoplanine	0 (0%)	1 (3%)	1
caspofungine	0 (0%)	1 (3%)	1
Chirurgie :			
Chirurgie (en cours d'hospitalisation)	10 (48%)	8 (25%)	0,08
Degré d'urgence :			
Emergency	5 (16%)	7 (22%)	0,53
Urgente	16 (76%)	25 (78%)	0,53
Elective	0 (0%)	0 (0%)	
Indication :			
Choc septique	5 (24%)	11 (34%)	0,55
Choc cardiogénique	3 (14%)	2 (6%)	0,36
OAP réfractaire	2 (10%)	5 (16%)	0,69
Insuffisance cardiaque	8 (38%)	11 (34%)	0,77
Prévention embolie	11 (52%)	14 (44%)	0,57
Fuite de haut grade	1 (5%)	10 (31%)	0,11
Sepsis non maîtrisé	1 (5%)	7 (22%)	0,13
Abcès sur prothèse	1 (5%)	1 (3%)	1
Végétation > 10mm	9 (43%)	13 (42%)	0,72
Délai entre diagnostic EI et chirurgie	13 (3;31)	8 (3;11)	0,17
Délai entre AVC et chirurgie			
Délai entre AVCi et chirurgie	15 (3;35)	5 (0;12)	0,15
Délai entre AVCh et chirurgie	16 (10;35)		
Décès intra-hospitalier	0 (0%)	30 (94%)	
Décès post-hospitalisation	0 (0%)	2 (6%)	
Durée d'hospitalisation Réa-USIC	20 (4;24)	14 (6;20)	0,61
Delai diag EI - iAVCi	5 (0;11)	0 (0;3)	0,11
Delai diag EI - AVCh	0 (-3;5)	0 (-2;6)	0,67

ATB : antibiotiques ; AVCi : accident vasculaire cérébrale ischémique ; AVCh : accident vasculaire cérébrale hémorragique ; Délai diag EI- AVCi : délai entre le diagnostic de l'endocardite infectieuse et l'accident vasculaire cérébrale ischémique ; Délai diag EI-AVCh : délai le diagnostic entre l'endocardite infectieuse et l'accident vasculaire cérébrale hémorragique ; EI : endocardite infectieuse ; Hémoc : hémocultures ; n jours ATB : nombres de jours d'antibiothérapie ; Réa : réanimation,USIC : unité de soins intensifs cardiologiques ; OAP : œdème Aigue Pulmonaire Variables exprimées sous forme de fréquences (pourcentages) et médiane (25^{ème} -75^{ème} percentiles).

Tableau 1d : Analyse univariée, des facteurs associés à la mortalité à 1 an, chez les patients hospitalisés en réanimation ou en soins intensifs cardiologiques (USIC) avec une EI grave du cœur gauche et des complications neurologiques aiguës associées.

	Vivants n=10	Décédés n=8	p value 0,08
Durée CEC	115 (83;184)	154 (105;183)	0,52
Durée clampage	72 (50;148)	126 (79;153)	0,2
EER pré CHIR	3 (30%)	2 (25%)	1
n jours VM pré CHIR	0 (0;0)	0 (0;2)	0,74
n jours VM post CHIR	1 (1;6)	7 (1;49)	0,17
n jours amines pré CHIR	0 (0;4)	0 (0;3)	0,89
n jours amines post CHIR	3 (1;6)	6 (1;13)	0,32
Délai entre diagnostic EI et chirurgie	13 (3;31)	8 (3;11)	0,17
Délai entre AVC et chirurgie			
Délai entre AVCi et chirurgie	15 (3;35)	5 (0;12)	0,15
Délai entre AVCh et chirurgie	16 (10;35)	aucune valeur	
Echelle Rankin :			
avant chirurgie	4 (4;5)	5 (5;5)	0,05
après chirurgie	1 (0;2)	5 (3;5)	0,006

AVC : accident vasculaire cérébrale ; AVCi : accident vasculaire cérébrale ischémique ; AVCh : Accident Vasculaire Cérébrale Hémorragique
 CEC : circulation extracorporelle ; EER : épuration extra rénale ; n jours VM pré chir : nombres de jours de ventilation mécanique avant la chirurgie ;
 n jours VM post chir : nombre de jours de ventilation mécanique post-chirurgicale ; n jours amines pré chir : nombres de jours d'amines pré chirurgicale ;
 n jours d'amines post chir : nombres de jours d'amines post chirurgicale ; OAP : œdème aigue pulmonaire.
 Variables exprimées sous forme de fréquences (pourcentages) et médiane (25^{ème} -75^{ème} percentiles).

4 Discussions

4.1 L'échantillon total

A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant spécifiquement aux patients atteints d'EI graves nécessitant une hospitalisation en réanimation ou en USIC associant une complication cérébrale aiguë à une indication de chirurgie cardiaque. L'équipe de Sonnevile et al. (12) a néanmoins publié en 2011 les résultats d'une étude prospective observationnelle sur les facteurs pronostiques de mortalité à 3 mois chez 198 patients de réanimation ou d'USIC avec une EI grave du cœur gauche, dont 108 avaient présenté une complication neurologique aiguë et 52 avaient bénéficié d'une chirurgie valvulaire au cours de leur hospitalisation.

La mortalité de notre échantillon total est très importante, et s'élève à 60% à un an. La mortalité intra-hospitalière est quasiment similaire à 57%. Celle-ci est similaire aux taux de mortalité à courts termes allant de 30% à 66% retrouvés dans différentes études (12,22–24) menées chez des patients atteints d'EI du cœur gauche en réanimation ou en USIC. La présence d'une défaillance multiviscérale et tout particulièrement une défaillance neurologique sont des facteurs prédictifs de mortalité bien établis chez les patients de réanimation ou d'USIC (12,23,24). Nos patients présentaient tous, durant leur hospitalisation une complication neurologique aiguë associée, et par conséquent avaient un score de Glasgow le plus bas à 12 (8 ; 15) et un score SOFA élevé à 7 (5 ; 9). Ces scores sont comparables à ceux de Sonnevile et al. (12) dont le taux de mortalité à 3 mois était de 57%.

Comme dans plusieurs études précédentes, nous avons retrouvé une majorité d'EI à *Staphylococcus aureus* (44%) (25,26). Ce taux est plus élevé que celui de 38% retrouvé par Leroy et al. chez les patients atteints d'EI du cœur gauche et hospitalisés en réanimation ou en USIC dans les Hauts de France (24). Néanmoins, comme une EI à *Staphylococcus aureus* est un facteur associé à des complications neurologiques en raison du grand pouvoir emboligène de ce pathogène (12), il n'est pas surprenant de retrouver un taux élevé d'EI à *Staphylococcus aureus* dans notre étude.

Le taux de patients bénéficiant d'une chirurgie durant leur hospitalisation est de 34% dans notre étude. Ce taux est plus faible que celui retrouvé dans l'étude de

Sonneville et al. (52%) ou dans l'étude de Mourvillier et al. (46%) (12,27). Ceci pourrait probablement être lié au fait que l'ensemble de nos patients présentaient une complication cérébrale aiguë et qu'il existait une réticence à une prise en charge chirurgicale en raison du risque hémorragique per et post opératoire. En effet il existe à court terme un risque de transformation hémorragique lié aux doses d'anticoagulations utilisés lors de la CEC et à moyen terme pour l'utilisation d'anticoagulation en post-opératoire pour entourer le geste chirurgical (risque plus élevé sur les prothèses mécaniques que bioprothèses en raison de la nécessité de mise sous anticoagulation efficace) (13). Malgré tout, le taux de chirurgie cardiaque en cours d'hospitalisation chez les patients avec une complication neurologique aiguë était de 48% dans l'étude de Sonneville et al. (12). Nos échantillons de patients étant relativement semblables, nous n'avons pas d'explication claire pour expliquer un taux de chirurgie cardiaque plus faible dans notre étude.

4.2 Facteurs prédictifs de la mortalité à 1 an

Nous avons mis en évidence que la présence d'une défaillance multiviscérale est un facteur associé à la mortalité à 1 an et qu'au contraire la présence d'une EI à Streptocoque oral est un facteur protecteur. Nous avons choisi d'étudier la mortalité à 1 an car certaines études, ciblant une population semblable comme celle de Mirabell et al. (23) ont retrouvé une mortalité très stable entre 1 et 5 ans, avec une majorité des décès survenant dans les 6 mois suivant le diagnostic d'EI.

Selon l'ESC de 2015 (17), le pronostic des patients porteur d'EI est influencé par plusieurs facteurs principaux que sont : l'âge avancé, et certaines comorbidités comme un diabète ou une immunosuppression ; la présence de complications cardiaques (insuffisance cardiaque, choc cardiogénique), la présence de complications neurologique (AVCi modéré à sévère ou AVCh) ; le microorganisme impliqué (SAMS ou BMR) et les résultats échocardiographiques (atteinte périannulaire ou végétation de grande taille). La présence de trois de ces facteurs donneraient un risque de décès de 79% (28). Néanmoins, les caractéristiques bien particulières des patients atteints d'EI et hospitalisés en réanimation ou enUSIC

permet d'expliquer le fait que leur facteurs pronostiques soient différents des facteurs pronostiques généraux.

La présence d'une EI à Streptocoque oral est un facteur protecteur chez nos patients et à l'inverse, Sonnevile et al. retrouvaient qu'une EI à Staphylocoque aureus était un facteur de risque indépendant de mortalité à 3 mois chez les patients atteints d'EI du cœur gauche hospitalisés en réanimation ou en USIC (12). Ceci est probablement lié au fait que microbiologiquement, la virulence des streptocoques oraux est inférieure à la virulence des staphylocoques aureus. De plus, la présence d'une infection à Streptocoque oral entraîne contrairement au Staphylocoque aureus moins d'embolies et moins de délabrement valvulaire qui sont des facteurs pronostiques de mortalité des patients atteints d'EI non sélectionnés. De même, une infection à SARM est un autre facteur pronostique décrit, qui n'est pas retrouvé dans notre étude. L'étude de O.Leroy et al. (24) le retrouvait comme un facteur de mauvais pronostique probablement lié au fait qu'une antibiothérapie initiale non adaptée entraînerait un retard de traitement efficace et augmenterait la prolifération de l'inoculum.

Notre étude montre que la présence d'une défaillance multiviscérale, se traduisant par un score SOFA supérieur à 8, est un facteur prédictif de mortalité. De plus les patients qui présentent une défaillance multiviscérale grave, avec un score SOFA supérieur à 8 ou 9 ont un risque de mortalité à un an de 90% ou 100%, respectivement. L'utilisation de ce score a préalablement été retrouvé comme facteur prédictif de mortalité à court terme dans les études de Sonnevile et al. et Leroy et al. (12,24) chez les patients de réanimation ou d'USIC. Ce facteur pronostique est effectivement très particulier à ces patients qui, par définition, sont hospitalisés dans ces unités du fait de la présence d'une ou plusieurs défaillances d'organes. Chez les patients présentant une EI du cœur gauche grave avec complications neurologiques aiguës, les deux principales défaillances retrouvées sont la défaillance neurologique et la défaillance cardiovasculaire avec la présence d'un choc cardiogénique et/ou septique. La défaillance cardiovasculaire est évaluée dans le score SOFA par l'utilisation d'amines vasopressives. L'équipe de Nadji et al. retrouvait que la présence d'une insuffisance cardiaque congestive était la première cause de mortalité chez les patients atteints d'EI sur valve native et la présence de cette complication était un facteur prédictif indépendant de mortalité intra hospitalière et à un an (29). La présence d'une insuffisance cardiaque modérée à sévère est un

facteur de risque prédictif de mortalité et malgré la défaillance cardiovasculaire, la prise en charge chirurgicale d'EI du cœur gauche grave réduisait la mortalité de 51 à 14% à 6 mois dans l'étude de Vikram et al. (30). La défaillance neurologique était évaluée dans l'étude de Sonnevile et al. (12) par le calcul du score de Glasgow qui était un facteur prédictif de mortalité à 3 mois. Dans notre étude, l'utilisation de ce même score ne nous permet d'en faire un facteur prédictif de mortalité à un an. Cependant, nous retrouvons que les patients décédés présentaient un score de Glasgow plus bas (12 ((6 ; 15)) que les vivants (14 (12 ; 15)) mais de façon non significative probablement lié à un manque de puissance. L'utilisation du score SOFA pourrait être particulièrement intéressante dans le choix du délai de la réalisation d'une chirurgie cardiaque lorsqu'elle est indiquée. Les patients présentant une EI avec défaillance multiviscérale grave (score SOFA >14) le jour de l'indication chirurgicale, présentent un risque majeur de décéder après la chirurgie quel qu'en soit les délais ou les thérapeutiques mises en place (23). Ainsi, chez les patients avec défaillance multiviscérale grave, il pourrait être intéressant de retarder le geste chirurgical le temps d'améliorer les conditions opératoires et les chances de survie, d'autant plus qu'il existe des complications neurologiques aiguës susceptibles de saigner.

4.3 Complications neurologiques aiguës et chirurgie

Dans notre étude, l'indication de prise en charge chirurgicale existait pour l'ensemble des patients, 12 patients nécessitaient une prise en charge de sauvetage et 41 une indication urgente, mais seulement 18 patients ont bénéficié d'une chirurgie de remplacement valvulaire dont 14 au cours de la première semaine et 5 dans les 24 premières heures. En effet la présence d'une complication neurologique aiguë engendre de nombreuses interrogations quant au moment de la réalisation d'une chirurgie valvulaire réparatrice en phase aiguë de l'EI. Le risque hémorragique est lié à l'anticoagulation nécessaire à court terme lors de la CEC et à plus ou moins long terme en curatif pour la mise en place du matériel prothétique. Dans les années 95, en dehors de la réanimation, il était reconnu d'attendre un délai de deux semaines entre la survenue d'un AVCi et une chirurgie cardiaque afin de diminuer le risque d'aggravation neurologique lié aux remaniements hémorragiques (13,14).

Cependant récemment, certains auteurs ont démontré qu'une chirurgie d'EI en phase aiguë d'un AVCi est associée à un meilleur pronostic que le traitement médical seul ou associé à une chirurgie « à froid » chez des patients atteints d'EI à haut risque de récurrence embolique (15). Une étude publiée en 2006, (31) a montré que les patients ayant subi une intervention chirurgicale précoce dans les 4 jours suivant un AVCi ne développaient pas significativement plus de complications neurologiques par rapport aux patients bénéficiant d'une chirurgie décalée. Les patients atteints d'AVC compliqués (méningite, hémorragie ou abcès cérébral) avaient cependant un taux de mortalité périopératoire plus élevé (38,9% vs 8,5%, $p=0,007$), mais avec un taux de complications neurologiques non supérieur à celui des AVCi non compliqués. La récupération neurologique complète avait alors été obtenue chez 35 survivants de l'EI (70%, IC à 95%, 55% à 82%). Une autre étude a retrouvé chez des patients porteurs d'une EI et bénéficiant d'une chirurgie cardiaque, 9% d'hémorragies intracérébrales et 1% de saignements sous arachnoïdiens en post opératoire (32). Cependant, dans le cas des AVC de l'artère cérébrale moyenne, la récupération n'était que de 50% et était significativement plus faible par rapport aux AVC qui ne concernaient pas l'artère cérébrale moyenne ($p=0,012$) (31).

Dans notre étude, 3 patients ont bénéficié d'un remplacement valvulaire malgré un risque hémorragique élevé. Il s'agissait de deux patients avec un AVCi compliqué d'un ramollissement hémorragique et d'un patient avec un AVCh. Concernant les AVCi, il s'agissait d'un patient de 72 ans sans antécédent, présentant une EI mitrale native à SAMS traité par OXACILLINE et GENTAMYCINE, compliqué à J4 d'AVCi multiples sus et sous tentoriels, avec plusieurs remaniements hémorragiques et rupture de la barrière hémato-encéphalique. Il bénéficierait à J26 d'une chirurgie de remplacement valvulaire de type bioprothèse d'évolution favorable sans séquelle. Le deuxième patient était une femme de 65 ans avec comme principal antécédent un diabète de type II et une obésité, présentant initialement un déficit de l'hémicorps droit. L'IRM réalisée retrouvait un AVCi sylvien superficiel gauche avec aggravation secondaire avec apparition d'une lame d'hémorragie sous arachnoïdienne en regard de la lésion et de nouvelles lésions ischémiques dans le territoire cérébral postérieur droit. Une ETT confirmait le diagnostic d'EI mitrale à SAMS et elle bénéficiait de la mise en place d'une prothèse biologique 10 jours plus tard d'évolution secondairement favorable. Concernant l'AVCh, il s'agissait d'une femme de 64 ans

sans antécédent, présentant une crise d'épilepsie sur un hématome occipital droit. A J1 on découvrait qu'il s'agissait d'une EI mitrale native à SAMS (traitée par BRISTOPEN et TAVANIC), compliquée d'emboles septiques multiples (splénique, rénale, hépatique, articulaire). Elle bénéficiait d'une chirurgie de remplacement valvulaire mécanique à J10 de son AVC, d'évolution post-opératoire favorable sans déficit. Aucun des trois patients n'est décédé à un an et ils présentaient tous un handicap minime ou absent (Score Rankins <2). Le risque hémorragique secondaire à une chirurgie cardiaque n'a pas semblé peser sur le devenir de ces 3 patients.

D'une manière plus globale, la prise en charge chirurgicale au cours de l'hospitalisation est un facteur plutôt protecteur dans notre étude (même si non significative : 10 (48%) opérés chez les survivants versus 8 (25%) chez les décédés ($p=0,08$) tout comme dans la méta analyse de 2016 (33). Ceci suggère la nécessité de prendre en charge chirurgicalement les patients atteints d'EI grave du cœur gauche avec indication chirurgicale malgré la présence de complications neurologiques aiguës associées. En revanche, malgré des indications de chirurgie cardiaques urgentes de sauvetages, une chirurgie trop précoce par rapport à la survenue d'un AVCi est associée de manière non significative à une surmortalité dans notre étude (15 (3 ; 35) jours vs 5 (0 ;12) jours ; $p=0,15$). Ce résultat est concordant avec Sonnevile et al. qui montraient qu'un délai allongé entre une complication neurologique et la réalisation d'une chirurgie était associé à une meilleure survie à 3 mois (16 (8 ; 21) jours versus 2 (2 ; 8) jours ; $p=0,13$) (12). Sachant que le délai médian de la réalisation de la chirurgie cardiaque chez nos patients était de 9 (3 ; 11) jours et que le délai médian de décès était de 25 (10 ; 62) jours, il est envisageable de proposer une chirurgie cardiaque entre 7 et 21 jours après la survenue d'un AVCi malgré l'urgence de l'indication chirurgicale, et ce d'autant plus qu'il existe un syndrome de défaillance multiviscérale. Cependant nous ne sommes pas en mesure de proposer une attitude différentielle selon les caractéristiques des lésions cérébrales.

Enfin, il est bon de rappeler qu'il n'est peut-être pas raisonnable, compte tenu du pronostic neurologique défavorable, de décider d'une prise en charge chirurgicale lourde pour un patient présentant un AVCi massif avec des troubles graves de la conscience (35). La présence d'un déficit neurologique à l'admission doit être évalué par le score *National Institute of Health Stroke Score* (NIHSS). Pour les patients

ayant un déficit modéré (NIHSS < 9), la récupération complète est d'environ 80%, en cas d'hémiplégie massive (NIHSS>15), la récupération n'est plus que de 35% (34). Nous n'avons pas retrouvé de calcul de ce score pour nos 3 patients survivants.

On pourrait imaginer que la présence d'une EI à *Staphylococcus aureus* avec une végétation supérieur à 10mm compliqué d'un AVCi non massif avec un déficit neurologique NUHSS<9, et un score SOFA < 9 pourrait bénéficier d'une chirurgie de remplacement valvulaire urgente, précoce.

4.4 Principales limites

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, l'ensemble du recueil des données a donc été effectué à partir des courriers d'hospitalisation et des dossiers médicaux. Il existe donc une part d'erreur dans l'encodage de certaines données. Concernant l'imagerie cérébrale, elle permettait le diagnostic certain de lésions neurologiques aiguës de type anévrisme mycotique, d'AVCi ou d'AVCh mais était réalisée de façon non standardisée. Les patients pouvaient bénéficier le plus souvent en première intention d'une imagerie scannographique complétée ou non par une IRM. Cette dernière permettant une analyse cérébrale plus fine du cortex avec une évaluation précise du volume cérébral atteint par l'AVC, ou la présence d'infarctus de petite taille. L'IRM permet aussi une visualisation du tronc cérébrale (très difficile au scanner). De récentes études prospectives ont montré que chez 4 à 30% des patients, certaines lésions neurovasculaires étaient silencieuses et étaient uniquement détectées par l'utilisation systématique et répétée d'une imagerie cérébrale type scanner ou IRM (35,36) dans le bilan d'extension d'une EI.

Des patients présentant l'ensemble des critères d'inclusions ont été exclus devant l'absence de réalisation d'une imagerie cérébrale pouvant affirmer avec certitude la présence d'une complication neurologique aiguë. Il n'existe pas à l'heure actuelle de protocole standardisé intégrant la réalisation d'une imagerie cérébrale de préférence de type IRM afin de limiter pour une prochaine étude, un biais de recrutement et ne pas exclure à tort des patients neurologiquement asymptomatiques mais porteurs de lésions cérébrales. Parallèlement, l'un des critères d'exclusion de ce travail était la présence d'un AVC massif > 145cm³ potentiellement malin, les patients avec des

lésions cérébrales graves n'ont donc pas été inclus. Ces patients exclus probablement décédés ne permettent donc pas de mettre en évidence qu'un AVC grave est un facteur de risque de mortalité.

La principale limite de notre étude est bien sur le manque d'effectif devant cette pathologie rare mais grave. Les résultats de l'étude nationale initiée par le centre hospitalier universitaire de Bordeaux pourrait permettre de valider certains de nos résultats ainsi que nos hypothèses.

4.5 Perspectives

Nous sommes actuellement dans l'attente des résultats de l'étude multicentrique rétrospective, nationale, initié par l'équipe du centre hospitalier universitaire de Bordeaux. Nous espérons que l'effectif de cette étude permettra de mettre en évidence l'ensemble des facteurs pronostiques de mortalité au sein de la population desUSIC ou de réanimation. Une analyse fine des séquences d'imageries pourra mieux permettre d'établir un « classement » des complications neurologiques aiguës en particulier des AVC afin d'établir un algorithme de prise en charge précis pour ce type de patient.

Enfin, il serait intéressant de réaliser une étude multicentrique, prospective, nationale, qui permettrait d'étudier l'impact et le délai d'attente de la chirurgie de remplacement valvulaire chez les patients avec une indication de chirurgie cardiaque urgente ou de sauvetage. Cette étude pourrait mieux rendre compte de la mortalité à court et à long terme ainsi que la qualité de vie des patients avec ce type de pathologie.

5 Conclusion

Notre étude confirme que dans les services de réanimation ou dans lesUSIC, les patients atteints d'une EI gauche sévère avec la présence d'une complication neurologique aigue ont un taux de mortalité à un an extrêmement élevée. La présence d'un SOFA score supérieur à 9 est associé à une mortalité de 93% et la présence d'une infection à Streptocoque oral donne 16 fois plus de chance au patient de survivre. Ces facteurs pourraient permettre de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une chirurgie cardiaque au cours de leur hospitalisation lorsqu'elle est indiquée.

6 Références bibliographiques

1. Delahaye F, Goulet V, Lacassfn F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991: A 1-year survey. *Eur Heart J*. 1 mars 1995;16(3):394-401.
2. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing Profile of Infective Endocarditis: Results of a 1-Year Survey in France. *JAMA*. 3 juill 2002;288(1):75-81.
3. Hogevis H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 74(6):324-39.
4. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications: Three Successive Population-Based Surveys. *J Am Coll Cardiol*. 29 mai 2012;59(22):1968-76.
5. Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):784-5.
6. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis*. 1 mai 2012;54(9):1230-9.
7. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, et al. Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. *Circulation*. 22 déc 1998;98(25):2936-48.
8. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 9 mars 2009;169(5):463-73.
9. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. juill 1978;57(4):329-43.
10. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G, et al. Influence of the Timing of Cardiac Surgery on the Outcome of Patients With Infective Endocarditis and Stroke. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2013;56(2):209-17.
11. Sonnevile R, Klein I, Bouadma L, Mourvillier B, Regnier B, Wolff M. Complications neurologiques des endocardites infectieuses. *Réanimation*. 1 oct 2009;18(7):547-55.
12. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: The Endocardite en Réanimation prospective multicenter study*. *Crit Care Med*. 1 juin 2011;39(6):1474-81.
13. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg*. avr 1996;61(4):1125-1129; discussion 1130.
14. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1 déc 1995;110(6):1745-55.
15. Piper C, Wiemer M, Schulte H, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 1 nov

2001;10:703-11.

16. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1 avr 2000;30(4):633-8.
17. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 21 nov 2015;36(44):3075-128.
18. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça AD, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1 juill 1996;22(7):707-10.
19. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* oct 1967;20(4):457-64.
20. Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J.* 1 mai 1957;2(5):200-15.
21. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 avr 2012;41(4):734-45.
22. Samol A, Kaese S, Bloch J, Görlich D, Peters G, Waltenberger J, et al. Infective endocarditis on ICU: risk factors, outcome and long-term follow-up. *Infection.* 1 juin 2015;43(3):287-95.
23. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J.* 7 mai 2014;35(18):1195-204.
24. Leroy O, Georges H, Devos P, Bitton S, De Sa N, Dedrie C, et al. Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. *Ann Intensive Care.* 1 déc 2015;5:45.
25. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Régnier B, Vachon F. Prosthetic Valve Endocarditis in the ICU. *CHEST.* 1 sept 1995;108(3):688-94.
26. Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, Brochet E, Trouillet J-L, et al. The Changing Clinical Aspects of Infective Endocarditis: Descriptive Review of 90 Episodes in a French Teaching Hospital and Risk Factors for Death. *J Infect.* 1 nov 2002;45(4):246-56.
27. Mourvillier B, Trouillet J-L, Timsit J-F, Baudot J, Chastre J, Régnier B, et al. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med.* 1 nov 2004;30(11):2046-52.
28. Román JAS, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, et al. Prognostic Stratification of Patients with Left-Sided Endocarditis Determined at Admission. *Am J Med.* 1 avr 2007;120(4):369.e1-369.e7.
29. Nadji G, Rusinaru D, Rémedi J-P, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail.* 1 juill 2009;11(7):668-75.
30. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of Valve Surgery on 6-Month Mortality in Adults With Complicated, Left-Sided Native Valve Endocarditis: A Propensity Analysis. *JAMA.* 24 déc 2003;290(24):3207-14.
31. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevchik O, Höfer D, Poewe W, et al. Neurological Outcome of Septic Cardioembolic Stroke After Infective Endocarditis. *Stroke.* 1 août 2006;37(8):2094-9.
32. Wilbring M, Irmischer L, Alexiou K, Matschke K, Tugtekin S-M. The impact of

preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 juin 2014;18(6):740-7.

33. Narayanan MA, Haddad TM, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 11 févr 2016;heartjnl-2015-308589.

34. Røoder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Møller N, Skinhøj P, Rosdahl VT. Neurologic Manifestations in Staphylococcus aureus Endocarditis: A Review of 260 Bacteremic Cases in Nondrug Addicts. *Am J Med.* 1 avr 1997;102(4):379-86.

35. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö Å, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular Complications in Patients with Left-Sided Infective Endocarditis Are Common: A Prospective Study Using Magnetic Resonance Imaging and Neurochemical Brain Damage Markers. *Clin Infect Dis.* 1 juill 2008;47(1):23-30.

36. Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta J-P, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 1 mai 2007;28(9):1155-61.

7 Annexes

Annexe 1. Critères modifiés de Duke

Table 4. Definition of terms used in the proposed modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis (IE), with modifications shown in boldface.

Major criteria

Blood culture positive for IE

Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:
Viridans streptococci, *Streptococcus bovis*, HACEK group, *Staphylococcus aureus*; or
Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or
Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures, defined as follows:
At least 2 positive cultures of blood samples drawn >12 h apart; or
All of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart)

Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or antiphase I IgG antibody titer >1 : 800

Evidence of endocardial involvement

Echocardiogram positive for IE (**TEE recommended in patients with prosthetic valves, rated at least “possible IE” by clinical criteria, or complicated IE [paravalvular abscess]; TTE as first test in other patients**), defined as follows :

Oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or
Abscess; or
New partial dehiscence of prosthetic valve
New valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur not sufficient)

Minor criteria

Predisposition, predisposing heart condition or injection drug use
Fever, temperature $>38^{\circ}\text{C}$
Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway’s lesions
Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler’s nodes, Roth’s spots, and rheumatoid factor
Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above^a or serological evidence of active infection with organism consistent with IE

Echocardiographic minor criteria eliminated

NOTE. TEE, transesophageal echocardiography; TTE, transthoracic echocardiography.

^a Excludes single positive cultures for coagulase-negative staphylococci and organisms that do not cause endocarditis.

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

Annexe 2. Indications et délais de chirurgie pour les endocardites infectieuses du cœur gauche (valve native et valve prothétique).

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

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* and *Kingella denitrificans*; HF = heart failure; IE = infective endocarditis; NVE = native valve endocarditis; PVE = prosthetic valve endocarditis.
^aEmergency surgery: surgery performed within 24 h; urgent surgery: within a few days; elective surgery: after at least 1–2 weeks of antibiotic therapy.
^bClass of recommendation.
^cLevel of evidence.
^dReference(s) supporting recommendations.
^eSurgery may be preferred if a procedure preserving the native valve is feasible.

Source: Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-128

Annexe 3. Score “Sepsis-related organ failure assessment score” (SOFA)

Table 3 The SOFA score

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200 —— with respiratory support ——	< 100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (> 204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Source: Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça AD, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1 juill 1996;22(7):707-10.

Annexe 4. Score Killip

Class Clinical signs

- I no clinical signs of heart failure
- II crackles, S3 gallop and elevated jugular venous pressure
- III frank pulmonary oedema
- IV cardiogenic shock - hypotension (systolic < 90 mmHg) and evidence of peripheral vasoconstriction (oliguria, cyanosis, sweating)

Source: *Killip T, and Kimball JT : Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit : a two year experience of 250 patients. American Journal of Cardiology 1967 ; 20 : 457-464*

Annexe 5. Modified Rankin Scale

Rater Name: _____

Date: _____

Score Description

- 0 No symptoms at all
- 1 No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
- 2 Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
- 3 Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
- 4 Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
- 5 Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
- 6 Dead

TOTAL (0–6): _____

Source: Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60." *Scott Med J* 1957;2:200-15 Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988 Dec;19(12):1497-1500

Annexe 6. Euroscore II

EuroScore Calculator

Patient-related factors			Cardiac-related factors		
Age (years)	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	Unstable angina ⁶	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>
Gender	<input type="text" value="Select"/>	<input type="text" value="0"/>	LV function	<input type="text" value="Select"/>	<input type="text" value="0"/>
Chronic pulmonary disease ¹	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>	Recent MI ⁷	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>
Extracardiac arteriopathy ²	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>	Pulmonary hypertension ⁸	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>
Neurological dysfunction ³	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>	Operation-related factors		
Previous Cardiac Surgery	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>	Emergency ⁹	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>
Creatinine > 200 µmol/L	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>	Other than isolated CABG	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>
Active endocarditis ⁴	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>	Surgery on thoracic aorta	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>
Critical preoperative state ⁵	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>	Post infarct septal rupture	<input type="text" value="No"/>	<input type="text" value="0"/>
Standard EuroSCORE <input type="text" value="0"/>					
Note: Logistic is now default calculator			<input type="button" value="Calculate"/> <input type="button" value="Clear"/>		

Source: Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Jun;15(6):816-22; discussion 822-3.

Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003 May;24(9):882-3

AUTEUR : Nom : TOUSSAINT

Prénom : Aurélia

Date de Soutenance : 31 octobre 2017

Titre de la Thèse : ICE-COCA (Intérêt de la Chirurgie des Endocardites avec Complication Cérébrale Aigue) : analyse du sous-groupe des patients du CHRU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Cardiologie, Infectiologie, Réanimation, Neurologie, Radiologie

DES + spécialité : Anesthésie Réanimation

Mots-clés : Endocardite infectieuse grave, réanimation, soins intensifs cardiologiques, accident vasculaire cérébraux, mortalité à un an.

Objectif : Etudier la mortalité à un an et les facteurs pronostiques associés chez les patients atteints d'endocardite infectieuse (EI) grave du cœur gauche avec lésions cérébrales associées.

Méthodes : étude observationnelle, rétrospective, entre janvier 2011 et décembre 2015, de 53 patients hospitalisés en réanimation ou aux soins intensifs cardiologiques (USIC) au sein du CHRU de Lille. Les patients étaient porteurs d'une EI grave (Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) >3) du cœur gauche avec au moins une complication neurologique aiguë et une indication chirurgicale.

Résultats : La mortalité à un an était de 60%. Tous les patients avaient une indication chirurgicale urgente ou de de sauvetage.

Pour l'ensemble des patients, les deux variables indépendantes associées à la mortalité à un an avec $p < 0,05$ étaient le SOFA ≥ 9 avec un *Odd Ratio* à 11,9 (IC 95% 1,04 ; 136,5) et une infection à streptocoque oral avec un *Odd Ratio* à 0,063 (IC95% 0,004 ; 0,94). Des scores SOFA ≥ 9 et ≥ 10 étaient associés à une mortalité à un an respectivement de 93% et 100% ($p < 0,01$). La réalisation d'une chirurgie cardiaque en cours d'hospitalisation n'était pas associée à la mortalité (10 (48%) vivants vs 8 (25%) décédés ; $p = 0,08$).

Conclusion : Les patients de réanimation et d'USIC atteints d'EI grave avec complications cérébrales aiguës et indications chirurgicales ont un taux de mortalité à un an extrêmement élevé. L'absence de défaillance multiviscérale ou une EI à streptocoque oral sont des facteurs prédictifs de survie à long terme chez ses patients. Ces facteurs pourraient permettre de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une chirurgie cardiaque au cours de leur hospitalisation lorsqu'elle est indiquée.

Composition du Jury :

Président : Mademoiselle le Professeur Fabienne SAULNIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO, Monsieur le Professeur Francis JUTHIER,

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sébastien PREAU