



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Claire FEDERSPIEL

Le 17 octobre 2012

**CARACTERISTIQUES ET IMPACT THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIQUE DES
COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE**

Examineurs de la thèse:

M. Le Professeur E. ALIOT

Président

M. Le Professeur T. MAY

Juge

M. Le Professeur Y. JUILLIERE

Juge

M. Le Professeur X. DUCROCQ

Juge

Mme Le Docteur C. SELTON-SUTY

Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseeurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE Jean
FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

- 2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*
 Professeur Bernard FOLIGUET
- 3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
 Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD
- 43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**
- 1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
 Professeur Gilles KARCHER – Professeur Jean-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
- 2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
 Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT
 Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
 Professeur René ANXIONNAT
- 44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**
- 1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
 Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Pierre-Yves OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
- 2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*
 Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT
- 3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*
 Professeur Ali DALLOUL
- 4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*
 Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT – Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT
- 45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**
- 1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
 Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI
- 3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
 Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD
- 46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**
- 1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
 Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN
 Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
- 2^{ème} sous-section : *(Médecine et santé au travail)*
 Professeur Christophe PARIS
- 3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
 Professeur Henry COUDANE
- 4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
 Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON
- 47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**
- 1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
 Professeur Pierre BORDIGONI – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER
- 2^{ème} sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
 Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
 Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
- 3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*
 Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
- 4^{ème} sous-section : *(Génétique)*
 Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP
- 48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
- 1^{ère} sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*
 Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
 Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER
- 2^{ème} sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*
 Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
 Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
- 3^{ème} sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
 Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
- 4^{ème} sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
 Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD – Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE – Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER – Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY – Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie ; cancérologie (type mixte : biologique)*

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : *(Rhumatologie)*

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY
Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Michel BOULANGÉ – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

A notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Etienne ALIOT,

Professeur de Cardiologie et Pathologies Vasculaires.

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de présider ce jury.

Nous avons profité au cours de nos études de la rigueur de votre enseignement et de l'étendue de vos connaissances en cardiologie.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Thierry MAY,

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales.

Nous vous sommes reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de juger ce travail.

Vos compétences en Maladies Infectieuses font de votre présence un honneur pour nous.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Yves JUILLIERE,

Professeur de Cardiologie et Pathologies Vasculaires.

Nous vous sommes reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de juger ce travail.

Nous avons apprécié vos connaissances dans le domaine de l'insuffisance cardiaque tout au long de notre formation.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Xavier DUCROCQ,

Professeur de Neurologie.

Nous vous sommes reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de juger ce travail.

Vos compétences en Neurologie font de votre présence un honneur pour nous.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Juge,

Madame le Docteur Christine SELTON-SUTY,

Docteur en Cardiologie et Pathologies Vasculaires.

Nous sommes très honorés de te compter parmi les membres de ce jury.

Nous te remercions de la confiance que tu nous as accordée en nous confiant ce travail et en acceptant la direction de cette thèse.

Ta disponibilité et ton soutien durant sa préparation ont grandement contribué à son aboutissement.

Nous avons apprécié tes compétences en échocardiographie tout au long de ces années d'internat.

Puisse ce travail exprimer notre gratitude et notre profond respect.

A nos Maîtres d'internat :

- Monsieur le Docteur Bernard HUTTIN
- Monsieur le Docteur Khalife KHALIFE
- Monsieur le Docteur Michel BEMER
- Monsieur le Docteur Jean-François POUSSEL

A nos aînés qui ont participé à notre formation :

- Messieurs les Docteurs M. HALACHI, R. TANAZACQ
- Messieurs les Professeurs C. DE CHILLOU, N. SADOUL, F. ZANNAD
- Mesdames les Docteurs B. BREMBILLA-PERROT, I. MAGNIN-POULL
- Messieurs les Docteurs M. ANDRONACHE, J-F. BRUNTZ, K. DJABALLAH, H. BLANGY, M. ANGIOI, B. POPOVIC, F. MOULIN, L. GROBEN, P-Y. ZINZIUS, S. LEMOINE, O. HUTTIN, O. MARCON, J. SCHWARTZ, J-M. SELLAL, C. CHRISTOPHE
- Madame le Docteur A. ZANUTTO
- Messieurs les Docteurs J. BERTRAND, M. BOURSIER, J-D. LUPORSI, M. YASSINE, M. VALLA
- Madame le Docteur B. SCHNITZLER
- Messieurs les Docteurs S. GETTE, G. LOUIS, Y. PICARD, E. TOMASSINI
- Messieurs les Docteurs G. ABBOUD, G. STEINBACH

A mes parents,

A mes sœurs : Agnès, Aude, Anne, Elisabeth et Marie,

A Ombeline et Sabrina,

A mes cointernes, et plus particulièrement Ronan, Vladimir, Sylvain, Olivier, Anaïs, Damien, Thibault, Gilles, Hadi, Claire, Jérémie, Céline, Arnaud, Julien D., Julien B., Maxime, Jean, Sébastien, Romain, Georgia, Charles-Henry et François,

Pour tous les bons moments passés ensemble dans mes différents stages,

Au personnel paramédical des services de Neurologie à Epinal, de Cardiologie et de Réanimation à Bel-Air à Thionville, de Cardiologie et de Réanimation à Bon-Secours à Metz et de Cardiologie à Brabois à Nancy,

Pour également tous les bons moments passés ensemble dans mes différents stages,

Merci au Pr François Alla, à Marie-Line Erpelding et à Catherine Campagnac, du service Epidémiologie du CHU de Nancy, pour leur aide dans la réalisation de ce travail.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

1. GENERALITES SUR L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE.....	23
1.1 Epidémiologie.....	23
1.2 Classification de l'EI en fonction du mode d'acquisition.....	23
1.2.1 Définitions	23
1.2.1.1 EI liées aux soins	24
1.2.1.2 EI communautaires	24
1.2.1.3 EI liées à une toxicomanie IV active	24
1.2.2 Epidémiologie	24
1.3 Cardiopathie sous-jacente	25
1.4 Microbiologie	25
1.5 Critères de Duke modifiés par Li pour le diagnostic d'EI	26
1.6 Pronostic.....	27
1.6.1 Taux de mortalité	27
1.6.2 Facteurs associés à une augmentation de la mortalité.....	27
2. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE.....	28
2.1 Epidémiologie.....	28
2.2 Facteurs pronostiques de survenue des complications emboliques en général et des complications neurologiques toutes confondues.....	30
2.2.1 Facteurs pronostiques de survenue des complications emboliques.....	30
2.2.2 Facteurs pronostiques de survenue des complications neurologiques	30
2.3 Délai de survenue des complications emboliques en général et des complications neurologiques toutes confondues.....	31
2.3.1 Délai de survenue des complications emboliques	31
2.3.2 Délai de survenue des complications neurologiques.....	32

2.4	Description	32
2.4.1	AVC ischémiques et AIT	32
2.4.1.1	Physiopathologie	32
2.4.1.2	Diagnostic	33
2.4.1.3	Epidémiologie	33
2.4.2	Hémorragies cérébrales.....	34
2.4.2.1	Définition et physiopathologie	34
2.4.2.2	Diagnostic	34
2.4.2.3	Epidémiologie	35
2.4.3	Anévrismes mycotiques cérébraux	35
2.4.3.1	Epidémiologie	35
2.4.3.2	Physiopathologie	35
2.4.3.3	Diagnostic	35
2.4.3.4	Evolution	36
2.4.4	Méningites.....	36
2.4.4.1	Epidémiologie	36
2.4.4.2	Physiopathologie	36
2.4.4.3	Diagnostic	37
2.4.5	Abscès cérébraux	37
2.4.5.1	Epidémiologie	37
2.4.5.2	Physiopathologie	37
2.4.5.3	Diagnostic	37
2.4.6	Microbleeds.....	38
2.5	Prise en charge thérapeutique	39
2.5.1	Traitement médicamenteux	39
2.5.1.1	Antibiothérapie.....	39
2.5.1.2	Management du traitement antithrombotique.....	40

2.5.2	Traitement chirurgical	40
2.5.2.1	Indications d'un traitement chirurgical dans les endocardites sur valve native ou sur prothèse valvulaire afin de prévenir les complications emboliques.....	40
2.5.2.2	Spécificités du traitement chirurgical chez les patients présentant une endocardite infectieuse compliquée d'un AVC ischémique ou hémorragique	41
2.5.3	Autres traitements.....	42
2.5.3.1	Traitement neurochirurgical des abcès cérébraux.....	42
2.5.3.2	Traitement neurochirurgical ou par voie endovasculaire des anévrismes mycotiques	42
2.6	Pronostic.....	43
2.6.1	Taux de mortalité chez les patients avec complication neurologique	43
2.6.2	Taux de mortalité en fonction du caractère symptomatique ou non de la complication neurologique et en fonction du type de complication neurologique	43
2.6.3	Facteurs pronostiques de mortalité chez les patients présentant une complication neurologique	44
3.	ANALYSE RETROSPECTIVE DES DONNEES CONCERNANT LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE ET RECUEILLIES LORS DE L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE 2008	44
3.1	Objectifs de l'étude	44
3.2	Matériel et méthodes.....	45
3.2.1	Critères d'inclusion	45
3.2.2	Définition des complications neurologiques.....	46
3.3	Analyse statistique	47
3.4	Résultats	48
3.4.1	Description	48
3.4.1.1	Taux de patients présentant au moins une complication neurologique.....	48
3.4.1.2	Nombre de patients chez lesquels une imagerie cérébrale (TDM cérébral sans/avec injection et/ou IRM cérébrale) a été réalisée	48
3.4.1.3	Répartition des différents types de complications neurologiques	50

3.4.1.4	Répartition des complications neurologiques symptomatiques et asymptomatiques	52
3.4.1.5	Délai de survenue des complications neurologiques symptomatiques	52
3.4.1.6	Description des patients ayant un anévrisme mycotique cérébral	53
3.4.1.7	Description des patients ayant une méningite	53
3.4.2	Comparaison.....	54
3.4.2.1	Comparaison des caractéristiques cliniques, bactériologiques et échocardiographiques, des patients avec complication(s) neurologique(s) versus les patients sans complication neurologique	54
3.4.2.2	Comparaison des caractéristiques cliniques, bactériologiques et échocardiographiques, des patients avec complication(s) neurologique(s) symptomatique(s) versus les patients avec complication(s) neurologique(s) asymptomatique(s)	55
3.4.2.3	Comparaison des caractéristiques cliniques, bactériologiques et échocardiographiques, des patients sans complication neurologique versus les patients avec complication(s) neurologique(s) asymptomatique(s)	59
3.4.2.4	Comparaison des taux de mortalité intrahospitalière et à 1 an	59
3.4.2.5	Caractéristiques cliniques, bactériologiques et échocardiographiques des patients chez lesquels une imagerie cérébrale a été réalisée versus ceux chez lesquels une imagerie cérébrale n'a pas été réalisée, chez les patients sans complication neurologique	62
3.4.3	Facteurs pronostiques	64
3.4.3.1	Facteurs pronostiques de survenue des complications neurologiques toutes confondues (symptomatiques et asymptomatiques)	64
3.4.3.2	Facteurs associés à une augmentation de la mortalité intrahospitalière et à 1 an parmi les patients avec complication neurologique	67
3.4.4	Modalités de réalisation d'une chirurgie valvulaire chez les patients avec complication neurologique	67
3.4.4.1	Nombre de patients avec une indication chirurgicale	67
3.4.4.2	Nombre de patients chez lesquels une chirurgie a effectivement été réalisée et dans quel délai.....	68
3.4.4.3	Nombre de patients présentant une indication chirurgicale et qui n'ont pas été opérés et raison pour laquelle ils n'ont pas été opérés.....	69
3.4.4.4	Evolution sur le plan neurologique des patients présentant une complication neurologique et opérés	69

3.4.4.5 Taux de mortalité intrahospitalière et à 1 an des patients présentant une complication neurologique et opérés.....	70
4. DISCUSSION	71
4.1 Taux de patients avec complication neurologique	72
4.2 Endocardites infectieuses droites et complications neurologiques.....	72
4.3 Imagerie cérébrale optimale non réalisée systématiquement	72
4.4 Répartition des différents types de complications neurologiques	74
4.5 Caractère multiple des complications neurologiques chez un même patient	74
4.6 Délai de survenue des complications neurologiques.....	75
4.7 Facteurs associés à la survenue d'une complication neurologique	75
4.8 Facteurs associés à une augmentation de la mortalité et courbes de survie	79
4.9 Pronostic neurologique et global des patients avec une complication neurologique opérés en phase aiguë	80
4.10 Intérêts de l'étude	81
4.11 Limites de l'étude	82
CONCLUSION	
BIBLIOGRAPHIE	

ABREVIATIONS :

AEPEI : Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse

AIT : accident ischémique transitoire

AVC : accident vasculaire cérébral

CEC : circulation extra-corporelle

DAI : défibrillateur automatique implantable

EI : endocardite infectieuse

ETO : échocardiographie par voie transoesophagienne

ETT : échocardiographie par voie transthoracique

HIP : hématome intraparenchymateux

HNF : héparine non fractionnée

HR : hazard ratio

IC95% : intervalle de confiance à 95%

ICE : the International Collaboration on Endocarditis

LCR: liquide céphalorachidien

OR : odds ratio

PM : pace-maker

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

SCN : Staphylocoque à coagulase négative

INTRODUCTION

Les complications neurologiques de l'endocardite infectieuse constituent un groupe très polymorphe. Elles comprennent les AVC ischémiques constitués et les AIT, les hémorragies cérébrales, les abcès cérébraux, les méningites et les anévrysmes mycotiques.

Elles sont fréquentes notamment si on les recherche ! En effet de nombreux patients présentent des complications neurologiques asymptomatiques. Une étude récente (1) lors de laquelle une IRM cérébrale a été réalisée de manière systématique a retrouvé des lésions cérébrales chez 82% des patients avec initialement 12% des patients qui présentaient des symptômes neurologiques. Or, le diagnostic d'une complication neurologique peut contribuer au diagnostic d'endocardite infectieuse et peut modifier la prise en charge thérapeutique.

L'existence d'une complication neurologique est, en général, considérée comme un facteur de mauvais pronostic (2-5). Or, le pronostic est très différent suivant le type de complication neurologique et suivant le caractère symptomatique ou non de la complication neurologique (6;7).

L'indication et le timing d'une chirurgie valvulaire restent difficiles à poser chez ces patients compte-tenu de l'équilibre à trouver entre l'indication théorique chirurgicale, qui peut être urgente, notamment pour prévenir d'autres événements emboliques, et le risque des complications hémorragiques potentielles de la CEC chez ces patients avec une atteinte neurologique.

Les objectifs de cette étude sont de décrire les caractéristiques des différentes complications neurologiques de l'endocardite infectieuse, d'évaluer les facteurs associés à la survenue de complications neurologiques ainsi que les facteurs associés à une augmentation de la mortalité intrahospitalière et à 1 an, et enfin de décrire les modalités de réalisation d'une chirurgie valvulaire chez les patients ayant une complication neurologique. Nous nous sommes également intéressés aux modalités de réalisation d'une imagerie cérébrale (TDM et/ou IRM cérébral(e)) chez les patients présentant une endocardite infectieuse.

Pour cela, nous avons exploité de manière rétrospective des données recueillies lors d'une étude épidémiologique concernant l'endocardite infectieuse en général, qui a inclus, de manière prospective, les patients présentant une endocardite infectieuse certaine et hospitalisés en 2008 dans les centres hospitaliers de 7 régions administratives françaises (2).

Auparavant, dans une première partie, nous décrirons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et bactériologiques ainsi que le pronostic de l'endocardite infectieuse en général.

Puis dans une deuxième partie, nous nous focaliserons sur les différentes complications neurologiques de l'endocardite infectieuse avec notamment leurs caractéristiques épidémiologiques, physiopathologiques et diagnostiques, ainsi que leur prise en charge thérapeutique et leur pronostic.

1. GENERALITES SUR L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

1.1 Epidémiologie

L'étude française réalisée en 2008 dans 7 régions françaises (2) retrouve une incidence annuelle de 33.8 cas/million d'habitants (IC95% : [30.8-36.9]).

L'étude de X. Duval *et al.* (8) qui compare les 3 études françaises réalisées en 1991, 1999 et 2008, dans 3 régions françaises (Paris, Lorraine et Rhône-Alpes, ce qui représente 11 millions d'habitants, soit 24% de la population âgée de plus de 20 ans), retrouve une incidence annuelle stable :

- 35 cas/million d'habitants (IC95% : [31-39]) en 1991,
- 33 cas/million d'habitants (IC95% : [30-37]) en 1999, et
- 32 cas/million d'habitants (IC95% : [28-35]) en 2008.

L'incidence de l'endocardite infectieuse varie fortement en fonction de l'âge et du sexe des individus.

L'incidence augmente avec l'âge avec un pic d'incidence chez les hommes âgés entre 75 et 79 ans à 194 cas/million d'habitants dans l'étude française de 2008 (2).

L'étude française de 2008 retrouve un sex-ratio homme/femme > 2 avec une incidence chez les hommes estimée à 50.7 cas/million d'habitants et une incidence chez les femmes estimée à 15.9 cas/million d'habitants.

1.2 Classification de l'EI en fonction du mode d'acquisition

1.2.1 Définitions (2;9-11)

On distingue 3 types d'endocardite infectieuse en fonction du mode d'acquisition : les EI liées aux soins, les EI communautaires et les EI liées à une toxicomanie IV active.

1.2.1.1 EI liées aux soins

On distingue, au sein du groupe des EI liées aux soins, les EI nosocomiales et les EI non nosocomiales.

- Les EI liées aux soins et nosocomiales correspondent aux EI dont les symptômes ont débuté plus de 48 heures après l'hospitalisation et moins de 30 jours après la sortie de l'hôpital (délai majoré à 1 an après l'implantation d'une prothèse valvulaire et à 3 ans pour les EI à SCN survenant après l'implantation d'un dispositif intracardiaque (PM ou DAI)).
- Les EI liées aux soins et non nosocomiales correspondent aux EI dont les symptômes ont débuté avant ou moins de 48 heures après l'hospitalisation, chez un patient ayant eu un contact avec le système de soins défini comme :
 - . soins réalisés à la maison, traitement IV, hémodialyse, chimiothérapie IV moins de 30 jours avant le début de l'EI, ou
 - . hospitalisation dans un service de court séjour moins de 90 jours avant le début de l'EI, ou
 - . résidence dans une maison de retraite ou dans un service de long séjour.

1.2.1.2 EI communautaires

Les EI communautaires correspondent aux EI dont les symptômes ont débuté avant ou moins de 48 heures après l'hospitalisation chez un patient ne remplissant pas les critères d'infection liée aux soins.

Les EI liées à des soins dentaires sont considérées comme des EI communautaires.

1.2.1.3 EI liées à une toxicomanie IV active

Les EI liées à une toxicomanie IV active correspondent aux EI survenant chez des patients consommateurs de drogue par voie IV, sans autre étiologie possible d'infection.

1.2.2 Epidémiologie

L'enquête française réalisée en 2008 (2) retrouve, parmi les 497 patients présentant une EI certaine, 67.4% (335/497) d'EI communautaires, 24.5% (122/497) d'EI liées aux soins parmi lesquelles 88.5% (108/122) d'EI nosocomiales et 11.5% (14/122) d'EI non nosocomiales, 5.8% (29/497) d'EI liées à une toxicomanie active et 2.2% (11/497) d'EI d'origine indéterminée.

1.3 Cardiopathie sous-jacente

L'enquête française réalisée en 2008 (2) retrouve :

- 20.9% (104/497) de patients porteurs d'au moins une prothèse valvulaire,
- 26.4% (131/497) de patients présentant une cardiopathie préalablement connue sans prothèse valvulaire, et
- 52.7% (262/497) de patients ne présentant pas de cardiopathie préalablement connue.

Dans cette étude, 13.3% (66/497) des patients sont porteurs d'un dispositif intracardiaque (pace-maker ou défibrillateur).

L'étude de X. Duval *et al.* (8) qui compare les 3 études françaises réalisées en 1991, 1999 et 2008, dans 3 régions françaises, note :

- une augmentation du taux de patients ne présentant pas de cardiopathie préalablement connue entre 1991 (34%) et 1999 (49%), ce taux étant stable entre 1999 et 2008 (47%) ($p=0.002$),
- une augmentation du taux de patients porteurs de prothèse(s) valvulaire(s) entre 1999 (17.5%) et 2008 (24.8%) ($p=0.065$), et
- une augmentation du taux de patients porteurs d'un pace-maker entre 1999 (6.3%) et 2008 (15%) ($p<0.001$).

1.4 Microbiologie

Dans les pays industrialisés, *S. aureus* est devenu le premier microorganisme responsable d'endocardite infectieuse devant notamment les streptocoques oraux (1;2;12-14).

Dans l'étude française de 2008 (2), on retrouve la répartition suivante des principaux microorganismes responsables d'endocardite infectieuse :

- *S. aureus* : 26.6%,
- SCN : 9.7%,
- streptocoques oraux : 18.7%,
- streptocoques du groupe D : 12.5%, et
- entérocoques : 10.5%.

Toujours dans cette étude (2), les streptocoques oraux et les streptocoques du groupe D sont plus fréquemment responsables d'EI communautaires, tandis que *S. aureus* et les SCN sont plus fréquemment responsables d'EI liées aux soins.

L'étude de X. Duval *et al.* (8) qui compare les 3 études françaises réalisées en 1991, 1999 et 2008, dans 3 régions françaises, retrouve :

- une augmentation du taux d'endocardites infectieuses liées à *S. aureus* : 16% en 1991, 21% en 1999 et 26% en 2008 ($p=0.010$),
- une augmentation du taux d'EI liées à des SCN : 4.3% en 1991, 6% en 1999 et 10.3% en 2008 ($p=0.007$),
- une diminution du taux d'EI liées à des streptocoques oraux entre 1991 (23.8%) et 2008 (20.6%) ($p=0.232$), et
- une diminution du taux d'EI liées à des streptocoques du groupe D entre 1991 (16.7%) et 2008 (11.8%) ($p<0.001$).

L'augmentation du taux d'EI liées à des staphylocoques est probablement liée à l'augmentation du nombre d'EI liées aux soins (10), avec notamment l'augmentation du nombre de patients porteurs de prothèse valvulaire ou de pace-maker (8).

1.5 Critères de Duke modifiés par Li pour le diagnostic d'EI (15)

Critères majeurs :

- **Hémocultures positives :**
 - Micro-organisme habituellement responsable d'EI dans 2 hémocultures séparées : streptocoque α -hémolytique, *Streptococcus gallolyticus*, bactérie du groupe HACCEK, *Staphylococcus aureus*, ou entérocoque d'origine communautaire (en l'absence d'autre foyer infectieux évident)
 - ou**
 - Positivité de plusieurs hémocultures à un micro-organisme pouvant être responsable d'EI : au moins 2 hémocultures positives prélevées à 12 heures d'intervalle ou positivité de l'ensemble des 3 hémocultures prélevées ou de la majorité des hémocultures si 4 ou plus ont été prélevées (l'intervalle de temps entre la première et la dernière hémoculture devant être d'au moins 1 heure)
 - ou**
 - Positivité d'une hémoculture à *Coxiella burnetti* ou titre d'anticorps IgG de phase I >1:800 en immunofluorescence
- **Anomalies de l'endocarde :**
 - Arguments échographiques pour une EI : végétation, abcès, apparition d'une désinsertion de valve prothétique
 - Nouvelle insuffisance valvulaire

Critères mineurs :

- Facteur de risque : cardiopathie ou valvulopathie à risque d'EI, toxicomanie IV
- Fièvre > 38°C
- Phénomènes vasculaires : embolie artérielle, embolie pulmonaire septique, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale, placard érythémateux de Janeway
- Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, nodules d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde
- Argument microbiologique : hémoculture positive ne satisfaisant pas un critère majeur, argument sérologique en faveur d'une infection active avec une bactérie responsable d'EI

Le diagnostic d'EI est **certain** en présence de : 2 critères majeurs, **ou** 1 critère majeur et 3 critères mineurs, **ou** 5 critères mineurs.

Le diagnostic d'EI est **possible** en présence de : 1 critère majeur et 1 critère mineur, **ou** 3 critères mineurs.

1.6 Pronostic

1.6.1 Taux de mortalité

Il s'agit d'une pathologie grave avec des taux de mortalité intra-hospitalière et à 5 ans respectivement de 20% et 40% (2;12;16-18).

L'étude de X. Duval *et al.* (8) qui compare les 3 études françaises réalisées en 1991, 1999 et 2008, dans 3 régions françaises, retrouve un taux de mortalité intrahospitalière stable entre 1991 (20.7%) et 2008 (21.2%) (p=0.110).

1.6.2 Facteurs associés à une augmentation de la mortalité

Les facteurs associés à une augmentation de la mortalité intrahospitalière et/ou à 3 ou 6 mois ou à 1 an, chez les patients présentant une endocardite infectieuse sont :

- Terrain-ATCD :

- . Age (2;19;20),
- . Sexe féminin (19),
- . Existence de comorbidités sévères avec score de Charlson ≥ 2 (7;21),
- . Diabète (18) et notamment Diabète insulino-requérant (22;23),
- . EI sur prothèse valvulaire (24),
- . EI liée aux soins (2;25),

- Caractéristiques cliniques, bactériologiques et échocardiographiques de l'EI :
 - . Troubles de la conscience avec score de Glasgow pathologique (7;21;22),
 - . EI à *S. aureus* (2;7;18-21;26;27) ou à entérocoque (20;21),
 - . FEVG < 50% (parmi les patients ayant bénéficié d'une chirurgie valvulaire) (28),
 - . Longueur de la végétation > 15mm (19),
- Complications de l'EI :
 - . Complications emboliques (18),
 - . Complications neurologiques (2;14) avec notamment AVC (4;6) ischémique ou hémorragique (22),
 - . Insuffisance cardiaque (2;19;22;27),
 - . Insuffisance rénale (19),
 - . Complications périannulaires (27),
 - . Choc septique (22), et
- Traitement médical avec absence de réalisation d'une chirurgie valvulaire (4;20;21).

2. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

2.1 Epidémiologie

Le taux de patients présentant une complication neurologique varie suivant les études entre **9.6%** et **82%** (1;6;7;14) (Tableau 1).

Il dépend tout d'abord de la définition des complications neurologiques utilisée : par exemple, le taux de complications neurologiques est plus élevé si tous les types de complications neurologiques (AVC ischémique constitué, AIT, hémorragie cérébrale, méningite, abcès cérébral, anévrysme mycotique cérébral et encéphalopathie) sont pris en compte (1;7;14).

Ensuite, il dépend également des moyens employés pour diagnostiquer les complications neurologiques : par exemple, le taux de complications neurologiques est plus élevé si tous les patients inclus ont bénéficié de la réalisation d'une IRM cérébrale, qui est un examen beaucoup plus sensible que le TDM cérébral pour le diagnostic des complications neurologiques de l'endocardite infectieuse (1).

Etudes	Anderson <i>et al.</i> (29)	Thuny <i>et al.</i> (6)	Heiro <i>et al.</i> (14)	Sonneville <i>et al.</i> (7)	X. Duval <i>et al.</i> (1)	Cooper HA. <i>et al.</i> (4)
Définition des complications neurologiques utilisée	AVC, ischémique constitué ou hémorragique, et symptomatique	AVC ischémique, constitué ou transitoire, AVC hémorragique	AVC ischémique constitué, AIT, hémorragie cérébrale, méningite, abcès cérébral, encéphalopathie et céphalées	AVC ischémique, hémorragie cérébrale, méningite, abcès cérébral et anévrisme mycotique cérébral	AVC ischémique constitué, hémorragie cérébrale, abcès cérébral, anévrisme mycotique cérébral et microbleeds	AVC ischémique
Imagerie cérébrale réalisée pour diagnostiquer les complications neurologiques	TDM cérébral ou IRM cérébrale	TDM cérébral	TDM cérébral	TDM cérébral ou IRM cérébrale	IRM cérébrale systématique	IRM cérébrale systématique
Type de patients inclus	EI possible ou certaine, gauche et/ou droite	endocardite infectieuse certaine, endocardites sur pace-maker exclues	endocardite infectieuse possible ou certaine, gauche et/ou droite	endocardite infectieuse certaine, gauche ou bilatérale, chez patients hospitalisés en réanimation	endocardite infectieuse gauche et/ou droite	endocardite infectieuse gauche
Taux de patients présentant une complication neurologique	9.6%	22%	25%	55%	82%	80%
AVC ischémique constitué	6.9%	13.5%	6%	40%	52%	80%
AIT		6%	4.6%			
Hémorragie cérébrale	2.4%	4%	1.8%	27%	16%	
Abcès cérébral			0.5%	6%	6%	
Méningite			4.1%	21%		
Anévrisme mycotique cérébral		1.8%		5%	8%	
Encéphalopathie			5%			
Céphalées			3.2%			
Microbleeds					58%	

Tableau 1 : Epidémiologie des complications neurologiques de l'endocardite infectieuse dans la littérature

Enfin, il dépend aussi du type de patients inclus dans l'étude : par exemple, le taux de complications neurologiques est plus élevé si les patients inclus sont les patients hospitalisés en réanimation (7).

2.2 Facteurs pronostiques de survenue des complications emboliques en général et des complications neurologiques toutes confondues

2.2.1 Facteurs pronostiques de survenue des complications emboliques

D'après l'étude de Thuny *et al.* concernant les complications emboliques en général de l'endocardite infectieuse (19), les facteurs associés à la survenue d'une complication embolique, parmi les patients présentant une endocardite infectieuse gauche et/ou droite, sont :

- **endocardite infectieuse à *Streptococcus gallolyticus* (ancien *Streptococcus bovis*)** (OR : 3.9 ; IC95% : [1.86-8.21] ; $p < 0.001$), et
- **endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*** (OR : 2.4 ; IC95% : [1.15-4.83] ; $p = 0.002$),

et les facteurs associés à la survenue d'une nouvelle complication embolique, après le début de l'antibiothérapie, sont :

- **longueur de végétation > 10mm** (OR : 9 ; IC95% : [1.98-40.8] ; $p=0.004$), et
- **végétation très mobile** (OR : 2.4 ; IC95% : [1.02-5.42] ; $p=0.04$).

D'après l'étude de Vilacosta *et al.* (30), les facteurs associés à la survenue d'une complication embolique après l'instauration de l'antibiothérapie, parmi les patients présentant une endocardite infectieuse du cœur gauche, sont :

- **la survenue d'une complication embolique avant l'instauration de l'antibiothérapie** (RR : 1.73 ; IC95% : [1.02-2.93] ; $p=0.05$), et
- **une augmentation de la taille de la végétation sous antibiothérapie** (RR : 3.77 ; IC95% : [0.97-12.57] ; $p=0.07$).

2.2.2 Facteurs pronostiques de survenue des complications neurologiques

Les facteurs associés à la survenue de complications neurologiques sont :

- **endocardite infectieuse à *S. aureus*** (4;6;7;14),
- **endocardite infectieuse de localisation mitrale** (6;7;29;31),
- **présence de complications emboliques autres que cérébrales** (7;14), et
- **prise d'un traitement anticoagulant** (32).

A l'opposé, d'après l'étude de Sonnevile *et al.* (7), le facteur « **endocardite infectieuse liée aux soins** » a un effet protecteur (OR : 0.46 ; IC95% : [0.27-0.77]).

L'hypothèse avancée par les auteurs est que les patients présentant une endocardite infectieuse liée aux soins bénéficieraient d'un diagnostic et d'une prise en charge thérapeutique plus précoces.

Dans l'étude de Thuny *et al.* concernant les complications neurologiques de l'endocardite infectieuse (6), le taux d'AVC ischémiques constitués ou transitoires, et symptomatiques, survenant après le début de l'antibiothérapie, est significativement plus élevé chez les patients présentant une **végétation de longueur supérieure à 1 cm**, que chez les patients présentant une végétation de longueur inférieure à 1 cm ($p=0.03$), ce qui rejoint les résultats de leur étude concernant les complications emboliques en général de l'endocardite infectieuse (19) détaillés dans le paragraphe précédent.

2.3 Délai de survenue des complications emboliques en général et des complications neurologiques toutes confondues

2.3.1 Délai de survenue des complications emboliques

La plupart des événements emboliques surviennent avant l'instauration de l'antibiothérapie (9;19;30). Le risque d'un nouvel épisode embolique est alors plus élevé pendant les premiers jours suivant l'instauration de l'antibiothérapie puis décroît rapidement (9;19;30;30;33;34) bien que le risque persiste tant que les végétations sont présentes.

Dans l'étude de Thuny *et al.* concernant les complications emboliques en général de l'EI (19), une complication embolique était présente avant le début de l'antibiothérapie chez 34.1% (131/384) des patients et est survenue après le début de l'antibiothérapie chez 7.3% (28/384) des patients, avec un délai médian de 7 jours (71.4% (20/28) pendant les 15 premiers jours).

De même, dans l'étude de Vilacosta *et al.* (30), une complication embolique symptomatique était présente avant le début de l'antibiothérapie chez 19.8% (43/217) des patients et est survenue après le début de l'antibiothérapie chez 12.9% (28/217) des patients (dont 65% pendant les 15 premiers jours).

Enfin, dans l'étude de Steckelberg *et al.* (34), le taux de complications emboliques qui sont survenues après le début de l'antibiothérapie est passé de 13/1000 jours-patients pendant la première de traitement à moins de 1.2/1000 jours-patients après la fin de la deuxième semaine de traitement ($p<0.001$).

2.3.2 Délai de survenue des complications neurologiques

De même que les complications emboliques en général, la plupart des complications neurologiques surviennent avant l'instauration de l'antibiothérapie (6;14).

Dans l'étude de Thuny *et al.* concernant les complications neurologiques de l'endocardite infectieuse (6), une complication neurologique (AVC ischémique constitué ou transitoire, ou AVC hémorragique) était présente avant le début de l'antibiothérapie chez 15.7% (78/496) des patients et est survenue après le début de l'antibiothérapie chez 6.3% (31/496) des patients.

Dans l'étude de Heiro *et al.* (14), une complication neurologique (AVC ischémique constitué, AIT, hémorragie cérébrale, méningite, abcès cérébral, encéphalopathie ou céphalées) était présente avant le début de l'antibiothérapie chez 19% (42/218) des patients et est survenue après le début de l'antibiothérapie chez 6% (13/218) des patients.

Enfin, de même que les complications emboliques en général, le risque de survenue d'une complication neurologique après l'instauration de l'antibiothérapie est plus élevé pendant les premiers jours puis décroît rapidement (6;33).

Une récente étude du groupe ICE (33) a montré que l'incidence des AVC chez les patients recevant une antibiothérapie adaptée était de 4.8/1000 jours-patients pendant la première semaine d'antibiothérapie puis chutait à 1.7/1000 jours-patients pendant la deuxième semaine et après.

Dans l'étude de Thuny *et al.* (6), une complication neurologique (AVC ischémique constitué ou transitoire, ou AVC hémorragique) est survenue avec un délai médian de 4 jours (1-21) après le début de l'antibiothérapie.

2.4 Description

2.4.1 AVC ischémiques et AIT

2.4.1.1 Physiopathologie

Les AVC ischémiques constitués et transitoires sont de mécanisme embolique et sont secondaires à la fragmentation des végétations valvulaires (35).

2.4.1.2 Diagnostic

Concernant les AVC ischémiques, l'examen clinique retrouve un déficit neurologique focal d'emblée maximal et d'installation brutale, ou des troubles de la conscience en cas de lésions bi-hémisphériques ou du tronc cérébral, ou un patient asymptomatique (36). Le TDM cérébral sans injection retrouve une hypodensité systématisée à un territoire vasculaire. Dans les premières heures suivant l'occlusion artérielle, le TDM cérébral est souvent normal ou subnormal. On peut retrouver une dédifférenciation entre substance blanche et substance grise ou un effacement des sillons de la convexité. L'IRM cérébrale retrouve, dans les premières heures suivant l'occlusion artérielle, la présence d'un hypersignal sur les images de diffusion (figure1) et des séquences FLAIR et T2* normales.

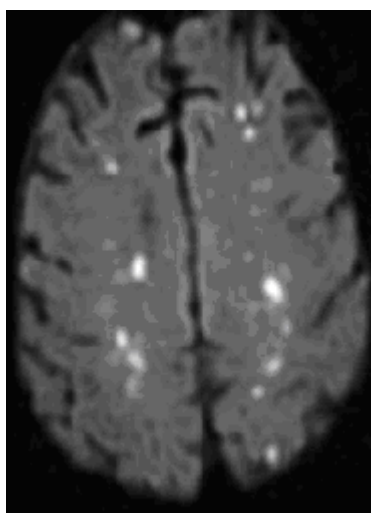


Figure 1 : Multiples petites lésions ischémiques récentes, en hypersignal sur la séquence de diffusion de l'IRM cérébrale.

Concernant les AIT, l'examen clinique retrouve un déficit neurologique focal d'installation brutale et régressif en moins d'une heure, et l'imagerie cérébrale est par définition normale.

2.4.1.3 Epidémiologie

Les embolies cérébrales constituent avec les embolies spléniques les localisations les plus fréquentes des complications emboliques des endocardites infectieuses gauches (9;19;30).

Dans l'étude de Thuny *et al.* concernant les complications emboliques en général de l'endocardite infectieuse (19) dans laquelle quasiment tous les patients ont bénéficié d'un scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien, 34.1% (131/384) des patients

avec une EI certaine, gauche et/ou droite, les EI sur PM étant exclues, présentent au moins une complication embolique. Parmi ces patients, 47.3% (62/131) ont une embolie cérébrale et 37.4% (49/131) ont une embolie splénique.

Les embolies cérébrales correspondent à la complication neurologique la plus fréquente (1;7;14;37;38).

Le taux de patients ayant un AVC ischémique constitué ou un AIT varie suivant les études entre **10.6%** et **80%** (1;4;6;7;14;29). Il dépend, comme le taux de patients présentant une complication neurologique, des moyens employés pour les diagnostiquer et du type de patients inclus dans l'étude (Tableau 1).

2.4.2 Hémorragies cérébrales

2.4.2.1 Définition et physiopathologie

Les hémorragies cérébrales comportent les hématomes intraparenchymateux, les hémorragies méningées et les AVC ischémiques avec transformation hémorragique.

Les hématomes intraparenchymateux et les hémorragies méningées sont secondaires à la rupture d'un anévrysme mycotique ou d'une artère intracérébrale par artérite nécrosante (36;39).

2.4.2.2 Diagnostic

Concernant les hématomes intraparenchymateux, l'examen clinique peut retrouver un déficit neurologique focal d'installation brutale, des céphalées, des troubles de la conscience ou un patient asymptomatique. Le TDM cérébral sans injection retrouve une hyperdensité spontanée homogène et bien limitée. L'IRM cérébrale retrouve dans les premières heures un hypersignal en FLAIR et un hyposignal en T2*.

Concernant les hémorragies méningées, l'examen clinique retrouve un syndrome méningé aigu. Le TDM cérébral retrouve une hyperdensité spontanée au niveau des espaces sous-arachnoïdiens. L'IRM cérébrale retrouve les mêmes anomalies de signal que dans l'hématome intraparenchymateux.

Dans tous les cas, un angioTDM, une angioIRM ou une artériographie cérébrale peuvent être réalisés à visée étiologique à la recherche d'un anévrysme mycotique.

2.4.2.3 Epidémiologie

Le taux de patients qui présentent une hémorragie cérébrale varie suivant les études entre **1.8% et 27%** (1;6;7;14;29). Il dépend, comme les autres types de complications neurologiques, des moyens employés pour les diagnostiquer et du type de patients inclus dans l'étude (Tableau 1).

2.4.3 Anévrysmes mycotiques cérébraux

2.4.3.1 Epidémiologie

Ils sont rares. Le taux de patients ayant un anévrysme mycotique cérébral est **inférieur à 10%** (1;6;7) (Tableau 1).

2.4.3.2 Physiopathologie

Le mécanisme est probablement lié à la survenue de micro-emboles septiques au niveau des vasa vasorum artériels ou de la lumière de l'artère, avec secondairement le développement d'une artérite nécrosante puis la constitution d'un anévrysme (40;41).

2.4.3.3 Diagnostic

Les anévrysmes mycotiques cérébraux sont fusiformes et irréguliers avec un col anévrysmal mal défini. Ils sont souvent de localisation distale et situés au niveau des bifurcations de l'artère cérébrale moyenne (36;40;42) (Figure 2).



Figure 2: Anévrysme mycotique distal aux dépens de l'artère précentrale gauche, qui est une branche de l'artère sylvienne gauche, sur une artériographie cérébrale. (Chapot *et al. Radiology* 2002 (43))

L'angio-TDM cérébral et l'angio-IRM cérébrale sont des examens non invasifs qui permettent de faire le diagnostic d'anévrisme mycotique cérébral avec une sensibilité d'environ 95% pour des anévrysmes supérieurs à 5 mm. L'artériographie cérébrale reste cependant l'examen de référence, notamment pour le diagnostic des petits anévrysmes (41;44).

D'après les recommandations ESC 2009 (9):

- Un anévrisme mycotique cérébral doit être recherché chez les patients présentant une endocardite infectieuse et des symptômes neurologiques, notamment grâce à la réalisation d'un angio-TDM ou d'une angio-IRM (IIaB).
- La réalisation d'une artériographie cérébrale doit être discutée lorsque les examens d'imagerie non invasifs sont négatifs et que la suspicion d'anévrisme mycotique cérébral persiste (IIaB).

2.4.3.4 Evolution (2,24)

Les anévrysmes mycotiques peuvent se développer malgré une antibiothérapie adaptée.

La principale complication des anévrysmes mycotiques cérébraux est la rupture, qui peut survenir avant le diagnostic de l'EI, au cours de l'antibiothérapie adaptée ou, plus rarement, plusieurs mois à plusieurs années après la fin d'un traitement antibiotique bien conduit.

La rupture d'un anévrisme mycotique cérébral provoque une hémorragie intracérébrale, sous-arachnoïdienne ou sous-durale, le plus souvent de très mauvais pronostic.

Les anévrysmes mycotiques cérébraux peuvent également rester asymptomatiques, voire même disparaître sous antibiothérapie adaptée.

2.4.4 Méningites

2.4.4.1 Epidémiologie

Le taux de patients présentant une méningite est compris entre **4%** et **21%** (7;14) (Tableau 1).

2.4.4.2 Physiopathologie (36)

La méningite résulte d'une bactériémie. Le passage de microorganismes dans le liquide céphalorachidien se produit à la faveur d'une brèche vasculaire par artérite nécrosante ou par rupture d'un anévrisme ou d'un micro-abcès.

2.4.4.3 Diagnostic (45)

L'examen clinique retrouve un syndrome méningé fébrile.

La ponction lombaire retrouve une hypercellularité (> 5 cellules/mm³).

Classiquement, la ponction lombaire d'une méningite bactérienne retrouve un liquide trouble, à prédominance de polynucléaires neutrophiles, avec une hyperprotéinorachie supérieure à 1g/L et une hypoglycorachie (rapport glycorachie/glycémie $< 50\%$).

L'examen direct et/ou la culture sont positifs dans les méningites septiques tandis qu'ils sont négatifs dans les méningites aseptiques.

2.4.5 Abscès cérébraux

2.4.5.1 Epidémiologie

Le taux de patients présentant un abcès cérébral est compris entre **0.5 à 6%** (1;1;7;14) (Tableau 1).

2.4.5.2 Physiopathologie (36;45)

L'abcès cérébral se constitue par diffusion hématogène : il est secondaire à la bactériémie ou peut résulter d'une embolie septique qui se collecte secondairement. Il peut également compliquer une méningite purulente.

Précédé d'une étape inflammatoire avec œdème, il se constitue par nécrose purulente avec une paroi ou une capsule de gliose tendant à limiter le processus.

2.4.5.3 Diagnostic (45)

L'examen clinique peut retrouver de la fièvre, des céphalées, des signes de focalisation et des signes d'hypertension intracrânienne.

Le TDM cérébral retrouve une lésion spontanément hypodense ou isodense, une prise de contraste périphérique et un œdème périlésionnel hypodense, à l'origine d'une image « en cocarde ».

L'IRM cérébrale retrouve une lésion en hyposignal T1, avec un rehaussement périphérique « en anneau » après injection de gadolinium (Figure 3). En séquence T2, le centre de la lésion apparaît en hypersignal et la coque en hyposignal.

La ponction-biopsie stéréotaxique neurochirurgicale peut faire partie des prélèvements à visée microbiologique.

Dans le cadre d'une endocardite infectieuse, les abcès cérébraux sont le plus souvent multiples et de faible volume.

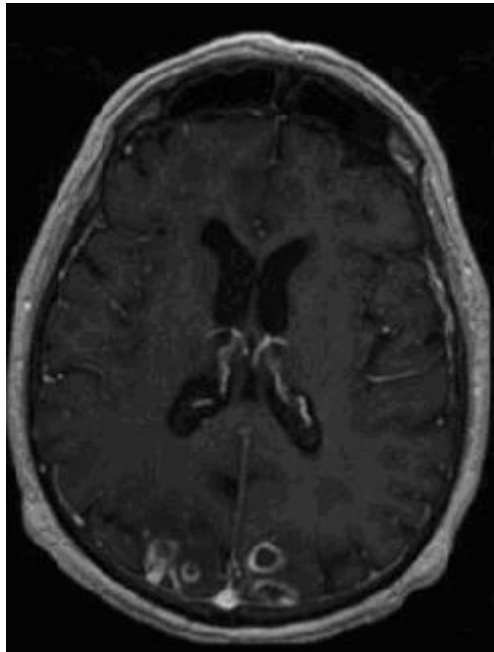


Figure 3 : Petits abcès cérébraux en hyposignal T1 et avec un rehaussement périphérique « en anneau » après injection de gadolinium, sur l'IRM cérébrale.

2.4.6 Microbleeds

Les microbleeds sont des microhémorragies asymptomatiques visibles uniquement sur les séquences T2* de l'IRM cérébrale (Figure 4).

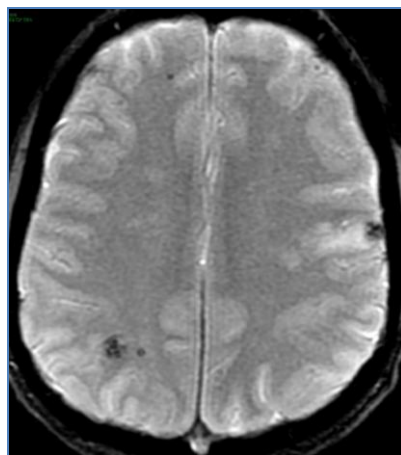


Figure 4 : Microbleeds : petites lésions en hyposignal sur la séquence T2* de l'IRM cérébrale.

Les microbleeds sont associés avec des maladies des petits vaisseaux et sont retrouvés chez des patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, des antécédents d'AVC ou des troubles des fonctions supérieures.

Ils ne font pas partie des complications neurologiques classiques de l'endocardite infectieuse et ne constituent pas un critère diagnostique de l'endocardite infectieuse.

Cependant, une vascularite des petits vaisseaux étant fréquente chez les patients atteints d'endocardite infectieuse, Isabelle Klein et ses collègues (46) ont émis l'hypothèse que les microbleeds constituaient une manifestation de l'endocardite infectieuse. Ils ont réalisé une étude cas-témoins afin d'évaluer la prévalence des microbleeds chez les patients avec endocardite infectieuse et de la comparer à celle des patients du groupe contrôle sans endocardite infectieuse.

Dans cette étude, la prévalence des microbleeds est significativement plus élevée chez les patients avec endocardite infectieuse (57% [n=34]) que chez les patients du groupe contrôle (15% [n=18]) (OR=10.06 ; IC95% : [3.88-26.07]). De plus, la force de l'association entre les microbleeds et l'endocardite infectieuse augmente avec le nombre de microbleeds : chez les patients ayant de 1 à 3 microbleeds, l'OR est de 6.12 (IC95% : [2.09-17.94]) et chez les patients ayant plus de 3 microbleeds, l'OR est de 20.12 (IC95% : [5.20-77.80]).

La présence de microbleeds pourrait ainsi constituer un nouveau critère diagnostique de l'endocardite infectieuse si cette forte association entre microbleeds et endocardite infectieuse est confirmée par d'autres études.

Dans l'étude de X. Duval *et al.* (1), 58% (74/130) des patients avec une endocardite infectieuse gauche et/ou droite présentent des microbleeds.

2.5 Prise en charge thérapeutique

2.5.1 Traitement médicamenteux

2.5.1.1 Antibiothérapie

Il faut tout d'abord rapidement instaurer une antibiothérapie adaptée à fortes doses et par voie intraveineuse.

Elle comporte en général une β -lactamine ou un glycopeptide, en association avec un aminoside pour son activité bactéricide (9).

Elle doit être prolongée : 2 à 6 semaines dans les endocardites sur valve native et au moins 6 semaines dans les endocardites sur prothèse valvulaire (9).

La présence d'un abcès cérébral doit faire associer au traitement classique de l'endocardite infectieuse une molécule à bonne diffusion méningée (par exemple, rifampicine pour les endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus*) et nécessite une antibiothérapie de 6 à 8 semaines (36).

2.5.1.2 Management du traitement antithrombotique

D'après les recommandations ESC 2009 (9):

- Dans les AVC ischémiques sans hémorragie cérébrale, un remplacement du traitement anticoagulant oral par un traitement par HNF pendant 2 semaines est indiqué avec une surveillance rapprochée du TCA. (IC)
- Dans les hémorragies cérébrales, une interruption de tout traitement anticoagulant est recommandée. (IC)
- Chez les patients présentant une hémorragie cérébrale et une valve mécanique, un traitement par HNF doit être réintroduit dès que possible (avec une surveillance rapprochée du TCA) après une discussion multidisciplinaire. (IIaC)
- En l'absence d'AVC, un remplacement du traitement anticoagulant oral par un traitement par HNF pendant 2 semaines doit être envisagé dans le cas d'une endocardite infectieuse à *S. aureus*, avec une surveillance rapprochée du TCA. (IIbC)

Cette dernière recommandation a été élaborée en grande partie à partir de l'étude de Tornos *et al.* (26).

Dans cette étude, chez les patients ayant une endocardite infectieuse gauche à *S. aureus*, les patients avec endocardite sur valve mécanique ont un taux de mortalité significativement plus élevé que les patients avec endocardite sur valve native.

Or, 90% des patients avec endocardite sur valve mécanique prenaient un traitement anticoagulant tandis qu'aucun des patients avec endocardite sur valve native ne prenait de traitement anticoagulant.

De plus, aucun des patients présentant une endocardite sur valve native n'est mort d'une complication neurologique tandis que 73% des patients avec endocardite sur valve mécanique sont morts d'une complication neurologique.

Ces résultats suggèrent que chez les patients avec une endocardite infectieuse gauche à *S. aureus*, la prise d'un traitement anticoagulant est associée à une augmentation de la mortalité due à une complication neurologique.

2.5.2 Traitement chirurgical

2.5.2.1 Indications d'un traitement chirurgical dans les endocardites sur valve native ou sur prothèse valvulaire afin de prévenir les complications emboliques

Selon les recommandations ESC 2009 (9), un traitement chirurgical est indiqué en urgence (dans les premiers jours suivant l'instauration de l'antibiothérapie) afin de prévenir les complications emboliques dans les situations suivantes :

- Endocardite infectieuse aortique ou mitrale avec des végétations de grande taille (> 10mm) après la survenue d'un ou plusieurs épisodes emboliques malgré une antibiothérapie adaptée (IB),
- Endocardite infectieuse aortique ou mitrale avec des végétations de grande taille (> 10mm) et des facteurs de mauvais pronostic (insuffisance cardiaque, syndrome infectieux persistant malgré une antibiothérapie adaptée, abcès) (IC), et
- Végétations de très grande taille (> 15mm) (IIbC).

2.5.2.2 Spécificités du traitement chirurgical chez les patients présentant une endocardite infectieuse compliquée d'un AVC ischémique ou hémorragique

La réalisation d'une chirurgie valvulaire à la phase aiguë de l'endocardite infectieuse et le délai de l'intervention peuvent poser problème en cas de complication neurovasculaire. En effet, il existe un risque hémorragique cérébral, à court terme directement lié à l'héparinisation durant la circulation extracorporelle, et à plus ou moins long terme lié à l'anticoagulation curative souvent nécessaire au décours de l'intervention (36;47). La période d'hypotension artérielle pendant la CEC peut également aggraver des lésions ischémiques neurologiques préexistantes, compte-tenu de la perte d'autorégulation du débit sanguin cérébral.

Les résultats de la littérature sont discordants et ne reposent pas sur des essais contrôlés.

Eishi *et al.* (48) ont constaté un risque d'aggravation neurologique majeur en cas de chirurgie valvulaire précoce (sept premiers jours).

A l'opposé, Piper *et al.* (49) ont montré que le risque d'aggravation neurologique était faible quand la chirurgie valvulaire était réalisée dans les 72 heures (avant l'altération de la barrière hémato-méningée).

De même, Angstwurm *et al.* (50) ont montré que le risque d'aggravation neurologique chez les patients ayant un AVC ischémique était de 20% si la chirurgie valvulaire était réalisée dans les 72 heures, compris entre 20 et 50% entre J4 et J14, inférieur à 10% après J14 et inférieur à 1% après 4 semaines.

Enfin, Thuny *et al.* (6) ont montré que le risque d'aggravation neurologique était faible chez les patients présentant une complication neurologique (6% des patients) et qu'il était nul chez les patients présentant un AVC ischémique asymptomatique ou un AIT.

Et dans l'étude de Ruttman *et al.* (51) lors de laquelle les patients ont bénéficié en postopératoire de la réalisation d'un TDM cérébral pour évaluer la survenue ou non d'une transformation hémorragique de l'AVC ischémique, les patients opérés dans les 4 jours après la survenue de la complication neurologique ne présentaient pas un taux de complications neurologiques postopératoires significativement plus élevé que les patients opérés plus tardivement (3.2% versus 0%, $p=0.32$).

Selon les recommandations ESC 2009 (9) :

- Après une embolie cérébrale asymptomatique ou un AIT, un traitement chirurgical est recommandé sans retard si une indication persiste. (IB)
- Après un AVC, un traitement chirurgical indiqué pour une insuffisance cardiaque, un syndrome infectieux non contrôlé, un abcès, ou un risque embolique persistant ne doit pas être retardé.
Un traitement chirurgical doit être envisagé tant qu'un coma est absent et qu'une hémorragie cérébrale a été éliminée par un TDM cérébral. (IIaB)
- Après une hémorragie cérébrale, un traitement chirurgical doit être retardé d'au moins un mois (IC), compte-tenu du risque de dégradation sur le plan neurologique.

2.5.3 Autres traitements

2.5.3.1 Traitement neurochirurgical des abcès cérébraux

En cas d'endocardite infectieuse compliquée d'un abcès cérébral, le caractère volumineux de celui-ci (diamètre supérieur à 3 cm), sa localisation périventriculaire ou l'existence d'un effet de masse important doivent faire discuter une ponction-aspiration neurochirurgicale (36).

2.5.3.2 Traitement neurochirurgical ou par voie endovasculaire des anévrismes mycotiques

D'après les recommandations ESC 2009 (9), un traitement neurochirurgical ou par voie endovasculaire est indiqué pour les anévrismes mycotiques cérébraux de grande taille ou dont la taille augmente sous traitement médicamenteux, et pour les anévrismes mycotiques cérébraux rompus (recommandation de grade IC).

2.6 Pronostic

2.6.1 Taux de mortalité chez les patients avec complication neurologique

Parmi les patients ayant une endocardite infectieuse, la survenue de complications neurologiques est un facteur associé à une augmentation de la mortalité (6;14).

Dans l'étude de Heiro *et al.* (14), le taux de mortalité à 3 mois était de 24% (13/55) chez les patients avec complication neurologique (AVC ischémique constitué, AIT, hémorragie cérébrale, méningite, abcès cérébral, encéphalopathie ou céphalées), contre 10% (17/163) chez les patients sans complication neurologique ($p < 0.03$).

Dans l'étude de Thuny *et al.* (6), les taux de mortalité cumulés à 6 mois, 1 an et 5 ans étaient respectivement de 22%, 25% et 38% chez les patients avec complication neurologique (AVC ischémique constitué ou transitoire, ou AVC hémorragique), contre 16%, 19% et 31% chez les patients sans complication neurologique (OR : 1.3 ; IC95% : [0.87-1.91] ; $p = 0.20$).

2.6.2 Taux de mortalité en fonction du caractère symptomatique ou non de la complication neurologique et en fonction du type de complication neurologique

Parmi les patients avec complication neurologique, les patients avec une complication neurologique asymptomatique ont un taux de mortalité plus faible que les patients avec une complication neurologique symptomatique (1;29).

Dans l'étude de X. Duval *et al.* (1), parmi les patients ayant une endocardite infectieuse gauche et/ou droite et au moins une lésion cérébrale, le taux de mortalité à 6 mois était de 16% (17/106) avec un taux de mortalité de 31% (5/16) chez les patients présentant des symptômes neurologiques et un taux de mortalité de 13% (12/90) chez les patients asymptomatiques.

Dans l'étude d'Anderson *et al.* (29), parmi les patients ayant une endocardite infectieuse compliquée d'AVC ischémique constitué ou hémorragique, et symptomatique, le taux de mortalité intrahospitalière était de 35% (24/68) et le taux de mortalité à 1 an de 52%.

Dans le même sens, d'après l'étude de Thuny *et al.* (6), les patients présentant un AVC ischémique asymptomatique ou un AIT ont un taux de mortalité similaire aux patients sans complication neurologique (OR : 0.9 ; IC95% : [0.46-1.61] ; $p = 0.64$), tandis que les patients présentant un AVC ischémique symptomatique ou un AVC

hémorragique ont un taux de mortalité significativement plus élevé (OR : 1.6; IC95% : [1.02-2.65] ; p=0.04).

2.6.3 Facteurs pronostiques de mortalité chez les patients présentant une complication neurologique

Dans l'étude de Thuny *et al.* (6), les facteurs associés à une diminution de la mortalité globale chez les patients avec endocardite infectieuse et une complication neurologique (AVC ischémique ou hémorragique) sont :

- **un score de Glasgow élevé** (OR : 0.80 ; IC95% : [0.74-0.87] ; p<0.001), le score de Glasgow reflétant la sévérité des lésions cérébrales, et
- **la réalisation d'une chirurgie valvulaire** (OR : 0.40 ; IC95% : [0.17-0.93] ; p=0.03).

A l'opposé, le facteur «**endocardite infectieuse sur valve mécanique** » est associé à une augmentation de la mortalité d'origine neurologique (OR:15.08 ; IC95% : [2.78-81.82] ; p=0.002), cela pouvant être expliqué par le potentiel effet délétère du traitement anticoagulant chez ces patients.

3. ANALYSE RETROSPECTIVE DES DONNEES CONCERNANT LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE ET RECUEILLIES LORS DE L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE 2008

3.1 Objectifs de l'étude

Les objectifs de notre étude sont de :

- décrire les caractéristiques des complications neurologiques de l'endocardite infectieuse,
- décrire les modalités de réalisation d'une imagerie cérébrale chez les patients présentant une endocardite infectieuse,
- évaluer les facteurs associés à la survenue de complications neurologiques,
- évaluer les facteurs associés à une augmentation de la mortalité intrahospitalière et à 1 an parmi les patients présentant une complication neurologique, et
- décrire les modalités de réalisation d'une chirurgie valvulaire chez les patients présentant une complication neurologique.

3.2 Matériel et méthodes

3.2.1 Critères d'inclusion

Notre étude a consisté en une analyse rétrospective des données recueillies de manière prospective lors d'une étude épidémiologique concernant l'endocardite infectieuse menée en 2008 dans 7 régions françaises administratives : Paris, la Lorraine, la région Rhône-Alpes, la Franche-Comté, la Marne, l'Ille-et-Vilaine et le Languedoc-Roussillon. La population adulte de l'ensemble de ces régions (15.3 millions d'habitants) représente 31.9% de la population française âgée de 18 ans ou plus.

497 patients ont été inclus dans cette étude. Il s'agissait de patients âgés d'au moins 18 ans, présentant une endocardite infectieuse certaine d'après les critères de Duke modifiés par Li, et hospitalisés dans un centre hospitalier (public ou privé) d'une des régions citées ci-dessus pour la prise en charge de cette endocardite infectieuse, entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2008.

Les informations suivantes ont été recueillies :

- Sexe, date de naissance, adresse,
- Antécédents :
 - . existence d'une cardiopathie sous-jacente :
 - . cardiopathie congénitale,
 - . antécédents de chirurgie valvulaire (prothèse mécanique, bioprothèse, valvuloplastie),
 - . antécédents d'une valvulopathie sur valve native (valvulopathie dégénérative, valvulopathie rhumatismale, bicuspidie aortique, prolapsus mitral),
 - . comorbidités (notamment diabète, maladie néoplasique, insuffisance rénale dialysée ou non, immunodépression),
- Prise d'un traitement antithrombotique (antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant),
- Origine de l'infection :
 - . gestes ou situations à risque d'endocardite infectieuse dans les 3 mois précédant le diagnostic,
 - . source présumée de l'infection (communautaire ou liée aux soins),
- Clinique :
 - . date des 1ers symptômes et de la 1ère hospitalisation,
 - . symptômes (notamment score de Glasgow initial et manifestations neurologiques),

- Examens paracliniques :
 - . données microbiologiques,
 - . données échocardiographiques (notamment siège des lésions et type de lésion (végétation avec sa taille, abcès, désinsertion de prothèse)),
 - . résultats d'examens complémentaires (dont scanner cérébral, IRM cérébrale, ponction lombaire, artériographie cérébrale),
- Prise en charge thérapeutique :
 - . traitement médical (notamment date de début de l'antibiothérapie),
 - . traitement chirurgical (notamment indication, date à laquelle l'indication a été retenue, délai de réalisation de la chirurgie, raison pour laquelle la chirurgie n'a pas été réalisée chez les patients présentant une indication chirurgicale et chez lesquels celle-ci n'a pas été réalisée),
- Evolution (notamment décès et dégradation sur le plan neurologique après la chirurgie si celle-ci a été réalisée).

3.2.2 Définition des complications neurologiques

Les différentes complications neurologiques ont été diagnostiquées à partir de l'examen clinique et/ou de l'imagerie cérébrale (TDM cérébral sans et/ou avec injection et/ou IRM cérébrale) et/ou d'une ponction lombaire.

Les différentes complications neurologiques ont ainsi été classées :

- Les embolies cérébrales sont diagnostiquées sur l'imagerie cérébrale.
- Les hémorragies cérébrales regroupent les hématomes intraparenchymateux, les embolies cérébrales avec transformation hémorragique et les hémorragies méningées. Elles sont diagnostiquées sur l'imagerie cérébrale.
- Les AIT correspondent à un déficit neurologique focal d'installation brutale régressif en moins d'une heure associé à une imagerie cérébrale normale.
- Les abcès cérébraux sont diagnostiqués sur l'imagerie cérébrale (TDM cérébral avec injection et/ou IRM cérébrale) qui retrouve une image en cocarde (centre nécrotique, capsule et œdème périlésionnel).
- Les méningites sont diagnostiquées grâce à une ponction lombaire qui retrouve dans le LCR une hypercellularité (> 5 cellules/mm³). On distingue les méningites septiques (présence de germes à l'examen direct et/ou à la culture) des méningites aseptiques (examen direct et culture négatifs).
- Les anévrysmes mycotiques sont diagnostiqués sur un TDM cérébral avec injection, un angioTDM cérébral, une angioIRM cérébrale ou une artériographie cérébrale.
- Les AVC non précisés correspondent aux patients présentant une complication neurologique ne correspondant à aucune des catégories ci-dessus.

Les différentes complications neurologiques ont été classées suivant leur caractère symptomatique ou non.

3.3 Analyse statistique

Les différentes analyses ont été réalisées parmi les patients avec une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale.

Les variables quantitatives sont exprimées à partir de la moyenne $\pm$ écart-type et les variables qualitatives à partir de leur fréquence absolue et relative. La comparaison des caractéristiques a été réalisée à partir d'un test du Chi-2 ou de Fisher pour les variables qualitatives et à partir d'un test de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à $p < 0,05$.

L'analyse des facteurs associés à la survenue de complications neurologiques a été réalisée au moyen d'une régression logistique. Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.1 en modèle bivarié ont été candidates dans le modèle multivarié, puis la méthode de sélection des variables stepwise a été utilisée avec un seuil d'entrée dans le modèle à 0.1 et un seuil de sortie du modèle à 0.05. Les résultats sont indiqués sous forme d'odds-ratios avec leur intervalle de confiance à 95%.

Les analyses pronostiques de survie intrahospitalière et à 1 an ont été réalisées au moyen du modèle de Cox. Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.1 en modèle bivarié ont été candidates dans le modèle multivarié, puis la méthode de sélection des variables stepwise a été utilisée avec un seuil d'entrée dans le modèle à 0.1 et un seuil de sortie du modèle à 0.05. Les variables «choc septique» et «chirurgie valvulaire» ont été utilisées en tant que dépendantes du temps. Un ajustement forcé sur la chirurgie a été réalisé. Les résultats sont indiqués sous forme de hazard ratios avec leur intervalle de confiance à 95%.

Des courbes de survie de Kaplan-Meier ont également été réalisées en fonction du diagnostic d'une complication neurologique ou non, ainsi qu'en fonction du caractère symptomatique ou non des complications neurologiques. Elles ont été comparées en utilisant un test du log-rank.

Les analyses statistiques ont été réalisées sous SAS[®] 9.3.

3.4 Résultats

La figure 5 est un organigramme décrivant les différents sous-groupes de patients.

3.4.1 Description

3.4.1.1 Taux de patients présentant au moins une complication neurologique

Parmi les 497 patients initialement inclus, 399 patients ont une endocardite infectieuse gauche (385 patients) ou bilatérale (14 patients), 29 patients ont une endocardite infectieuse de siège indéterminé et 69 patients ont une endocardite infectieuse droite.

Parmi les 399 patients avec une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale, 135 patients présentent au moins une complication neurologique, soit 33.8%.

Parmi les 29 patients avec une endocardite infectieuse de siège indéterminé, 7 patients présentent au moins une complication neurologique, soit 24%.

Parmi ces 29 patients,

- 6 patients (soit 20.7%) ont une embolie cérébrale,
- 4 patients (soit 13.8%) ont une hémorragie cérébrale,
- 2 patients (soit 6.9%) ont un abcès cérébral,
- 1 patient (soit 3.4%) a une méningite,
- 1 patient (soit 3.4%) a un anévrisme mycotique cérébral rompu.

Parmi les 69 patients avec une endocardite infectieuse droite, 1 patient présente une complication neurologique de type hémorragie méningée.

Le taux de complications neurologiques parmi l'ensemble des patients ayant une endocardite infectieuse gauche et/ou droite est donc de 28.8% (143/497).

3.4.1.2 Nombre de patients chez lesquels une imagerie cérébrale (TDM cérébral sans/avec injection et/ou IRM cérébrale) a été réalisée

Parmi les 399 patients présentant une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale, une imagerie cérébrale (TDM cérébral et/ou IRM cérébrale) a été réalisée chez 282 patients (soit 70.7%). Un TDM cérébral seul a été réalisé chez 180 patients (soit 45.1%), une IRM cérébrale seule a été réalisée chez 34 patients (soit 8.5%) et un TDM cérébral et une IRM cérébrale ont été réalisés chez 68 patients (soit 17%).

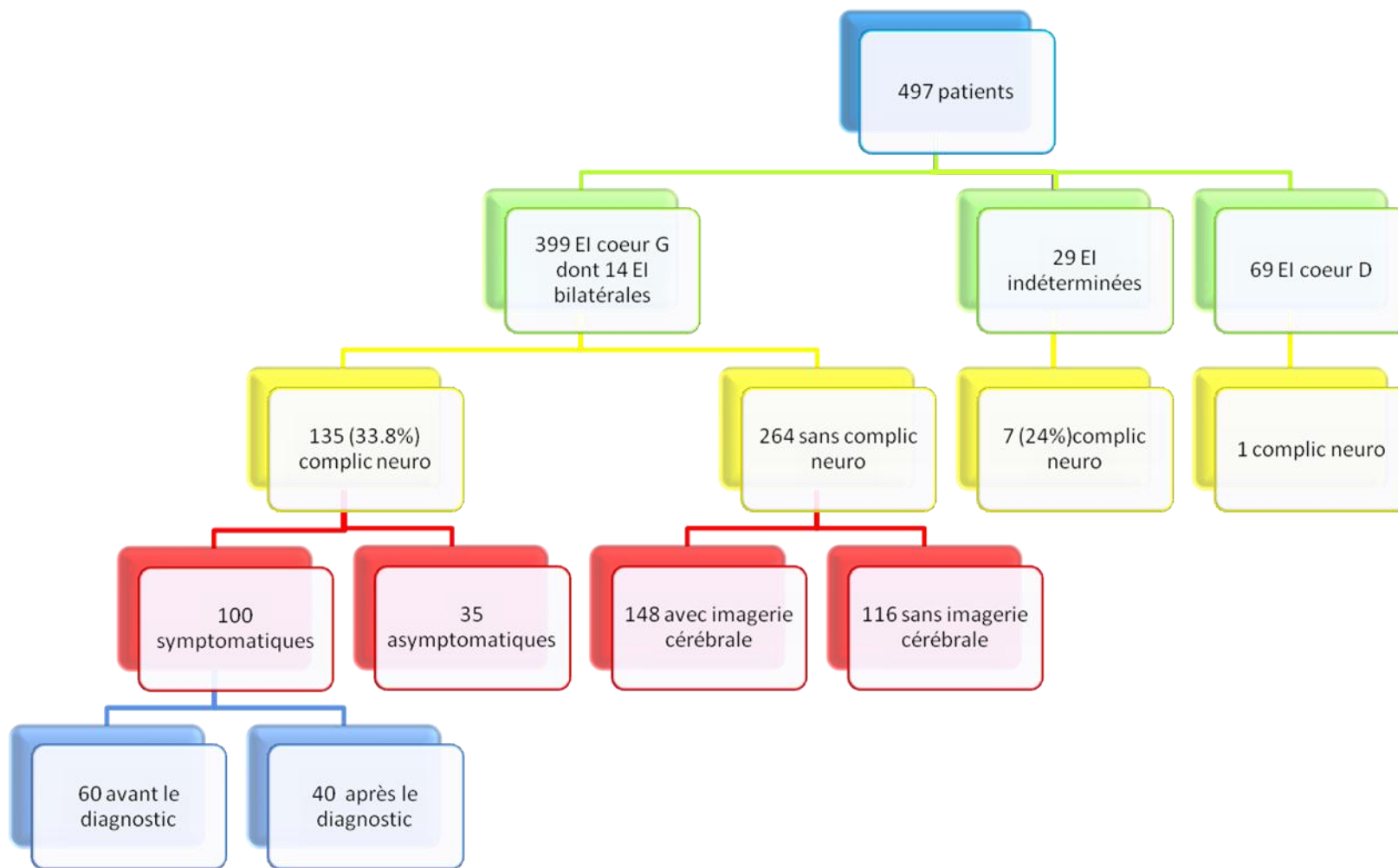


Figure 5 : Organigramme décrivant les différents sous-groupes de patients

Parmi les 29 patients présentant une endocardite infectieuse de siège indéterminé, une imagerie cérébrale (TDM cérébral et/ou IRM cérébrale) a été réalisée chez 14 patients (soit 48.3%). Un TDM cérébral seul a été réalisé chez 10 patients (soit 34.5%), une IRM cérébrale seule a été réalisée chez 1 patient (soit 3.4%) et un TDM cérébral et une IRM cérébrale ont été réalisés chez 3 patients (soit 10.3%).

Parmi les 69 patients présentant une endocardite infectieuse droite, une imagerie cérébrale (TDM cérébral et/ou IRM cérébrale) a été réalisée chez 33 patients (soit 47.8%). Un TDM cérébral seul a été réalisé chez 31 patients (soit 44.9%) et une IRM cérébrale seule a été réalisée chez 2 patients (soit 2.9%).

3.4.1.3 Répartition des différents types de complications neurologiques (Tableau 2)

Parmi les 399 patients avec une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale,

- 98 patients (soit 24.6%) ont un AVC ischémique constitué,
- 9 patients (soit 2.3%) ont un AIT,
- 33 patients (soit 8.3%) ont une hémorragie cérébrale,
- 13 patients (soit 3.3%) ont un abcès cérébral,
- 17 patients (soit 4.3%) ont une méningite,
- 9 patients (soit 2.3%) ont au moins un anévrysme mycotique cérébral, et
- 4 patients (soit 1%) ont un AVC non précisé.

Les 4 patients avec un AVC non précisé sont :

- une patiente chez laquelle une imagerie cérébrale n'a pas été réalisée compte-tenu de son âge (96 ans) et de son pronostic péjoratif à court terme,
- un patient qui a présenté une parésie du membre supérieur gauche et une paralysie faciale gauche avec un TDM cérébral non injecté sans particularité, probablement secondaires à une embolie cérébrale,
- un patient avec une endocardite infectieuse à *S. aureus* et des troubles de la conscience d'installation aiguë, sans déficit systématisé, avec un TDM cérébral sans particularité, probablement secondaires à une encéphalopathie (14;36;52), et
- un patient qui a présenté une vascularite cérébrale, de mécanisme très probablement immunologique. En effet, des lésions de vascularite constituent une des complications possibles de l'endocardite infectieuse et sont secondaires à la libération d'antigènes et de complexes immuns circulants.

Parmi les 135 patients présentant une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale avec complication(s) neurologique(s), 40 patients (soit 29.6%) ont plusieurs types de complications neurologiques (Figure 6). Les 40 patients ne sont pas tous représentés sur cette figure. En effet, celle-ci ne distingue pas les patients présentant un AVC ischémique constitué de ceux présentant un AIT, et les patients ayant un anévrisme mycotique cérébral (9 patients) ou un AVC non précisé (4 patients) ne sont pas représentés.

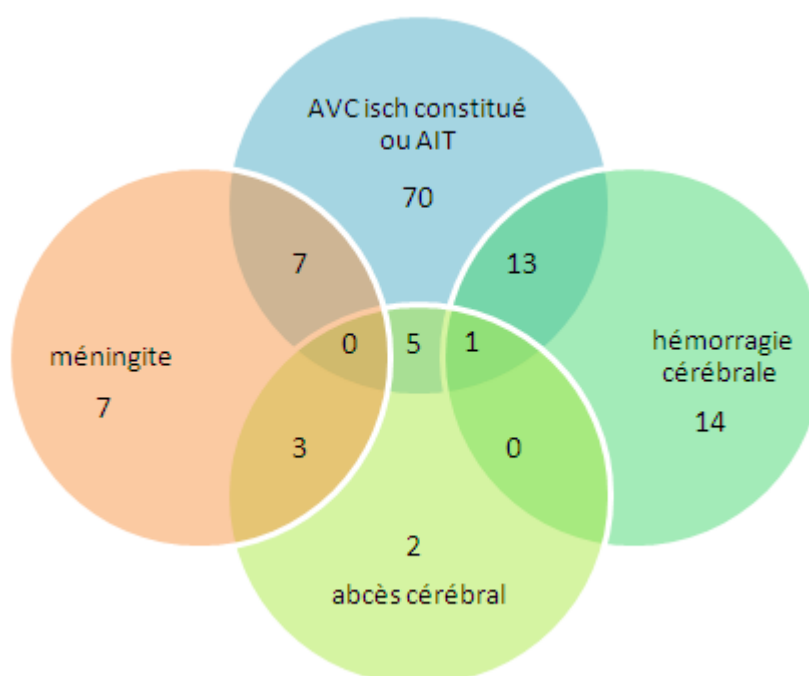


Figure 6 : Répartition des patients ayant plusieurs types de complications neurologiques

3.4.1.4 Répartition des complications neurologiques symptomatiques et asymptomatiques (Tableau 2)

Parmi les 135 patients présentant une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale avec complication(s) neurologique(s), 100 patients (soit 74.1%) ont une complication neurologique symptomatique.

	Total (n,%)	Symptomatique (n,%)	Asymptomatique (n,%)
AVC ischémique constitué	98 (24.6%)	68 (69.4%)	30 (30.6%)
AIT	9 (2.3%)	9	0
Hémorragie cérébrale	33 (8.3%)	26 (78.8%)	7 (21.2%)
Méningite	17 (4.3%)	17	0
Abcès cérébral	13 (3.3%)	10 (76.9%)	3 (23.1%)
Anévrysme mycotique cérébral	9 (2.3%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)
AVC non précisé	4 (1%)	4	0

Tableau 2 : Répartition des complications neurologiques symptomatiques et asymptomatiques

3.4.1.5 Délai de survenue des complications neurologiques symptomatiques

Afin d'évaluer le délai de survenue des complications neurologiques par rapport au début de l'antibiothérapie, seuls les patients avec complication neurologique symptomatique ont été pris en compte. En effet, pour les patients avec complication neurologique asymptomatique, on ne connaît pas la date de survenue de celle-ci mais uniquement la date de diagnostic qui dépend de la date de réalisation de l'imagerie cérébrale.

Parmi les patients avec une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale, une complication neurologique symptomatique était présente avant le début de l'antibiothérapie chez 15% (60/399) des patients et est survenue après le début de l'antibiothérapie chez 10% (40/399) des patients (dont 52.5% (21/40) pendant les premières 48 heures, et 77.5% (31/40) pendant les 2 premières semaines) (Figure 7).

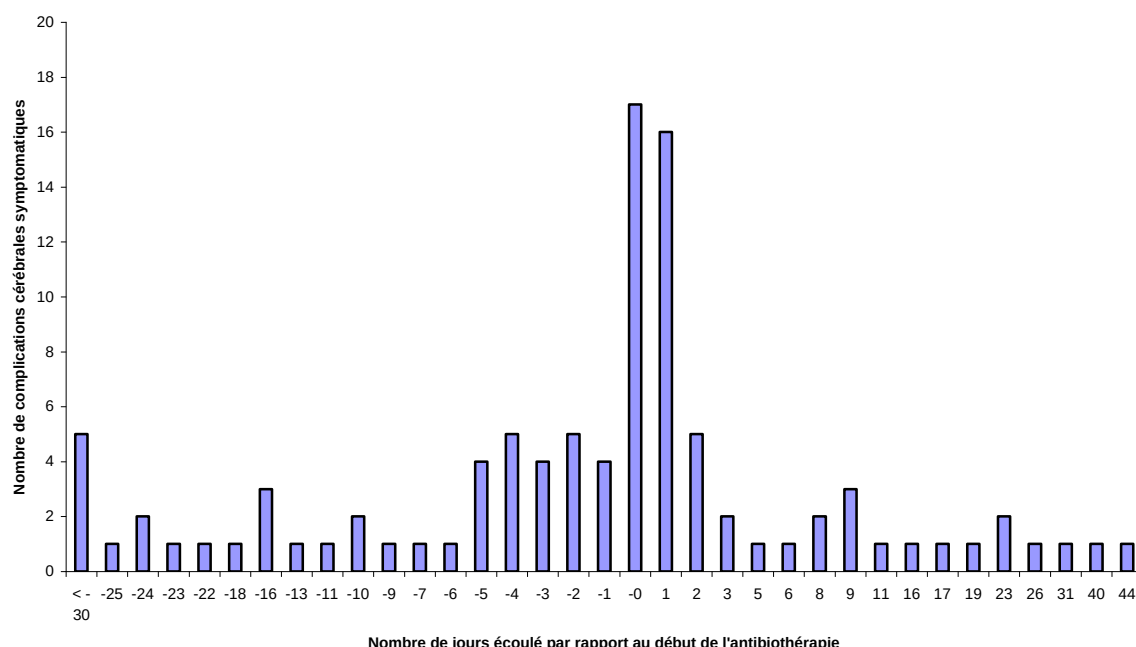


Figure 7 : Délai de survenue des complications neurologiques symptomatiques par rapport au début de l'antibiothérapie

3.4.1.6 Description des patients ayant un anévrisme mycotique cérébral

Parmi l'ensemble des patients avec une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale, 9 patients ont au moins un anévrisme mycotique cérébral.

Parmi ces 9 patients :

- 5 patients ont un anévrisme mycotique asymptomatique, associé (2 patients) ou non (3 patients) à un autre type de complication neurologique,
- 4 patients présentent un hématome intra-parenchymateux et/ou une hémorragie méningée secondaire à une rupture d'anévrisme mycotique.

Parmi les 4 patients ayant un anévrisme mycotique rompu, 3 patients sont décédés directement de cette complication.

3.4.1.7 Description des patients ayant une méningite

Parmi l'ensemble des patients avec une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale, 14 patients ont une méningite septique et 3 patients ont une méningite aseptique.

Parmi les 3 patients avec une méningite aseptique :

- 1 patient présente plusieurs AVC ischémiques associés, et
- 2 patients ont une méningite aseptique sans complication neurologique associée.

Parmi les 14 patients avec une méningite septique :

- 6 patients ont des AVC ischémiques constitués associés,
- 3 patients ont des abcès cérébraux associés, et
- 5 patients ont une méningite septique sans complication neurologique associée.

3.4.2 Comparaison

Dans le tableau 3 figurent les comparaisons des caractéristiques cliniques, bactériologiques, échocardiographiques, de la prise en charge chirurgicale et des taux de mortalité intrahospitalière et à 1 an :

- des patients avec complication(s) neurologique(s) versus les patients sans complication neurologique,
- des patients avec complication(s) neurologique(s) symptomatique(s) versus les patients avec complications neurologique(s) asymptomatique(s), et
- des patients avec complication(s) neurologique(s) asymptomatique(s) versus les patients sans complication neurologique.

Pour la comparaison entre patients avec complication neurologique versus patients sans complication neurologique, nous n'avons retenu parmi les patients sans complication neurologique que ceux qui avaient eu une imagerie cérébrale. En effet, on peut supposer que parmi les patients sans imagerie cérébrale, un certain nombre ont en réalité une complication neurologique asymptomatique, ce qui aurait pu biaiser les résultats.

Nous avons donc exclu les 116 patients qui n'ont pas eu d'imagerie cérébrale et comparé 148 patients sans complication neurologique à 135 patients avec complication neurologique dont 100 symptomatiques et 35 asymptomatiques.

3.4.2.1 Comparaison des caractéristiques cliniques, bactériologiques et échocardiographiques, des patients avec complication(s) neurologique(s) versus les patients sans complication neurologique (Tableau 3)

En analyse univariée, on observe une différence statistiquement significative entre le groupe « présence d'au moins une complication neurologique » et le groupe « absence de complication neurologique » concernant :

- la localisation de l'endocardite sur une prothèse valvulaire (28.1% versus 16.2%, $p=0.015$), avec notamment un taux d'endocardites sur prothèse mécanique plus important chez les patients avec complication neurologique (18.5% versus 7.4%, $p=0.017$),
- la présence d'embolies autres que cérébrales (49.6% versus 27%, $p<0.0001$),
- la survenue d'un choc septique (26.7% versus 10.1%, $p=0.0003$),
- une CRP > 120 (62.8% versus 40%, $p=0.0002$),
- la localisation mitrale de l'endocardite infectieuse (68.1% versus 56.8%, $p=0.048$), avec notamment une localisation sur un anneau mitral calcifié plus fréquente chez les patients avec complication neurologique (6.7% versus 0%, $p=0.001$),
- une végétation de taille > 15mm plus fréquente en cas de complication neurologique (42.6% versus 25.5%, $p=0.009$),
- une FEVG < 45% (34.6% versus 23.8%, $p=0.047$), et
- la survenue d'une fuite valvulaire sévère qui est moins fréquente chez les patients avec complication neurologique (37.9% versus 50%, $p=0.042$).

3.4.2.2 Comparaison des caractéristiques cliniques, bactériologiques et échocardiographiques, des patients avec complication(s) neurologique(s) symptomatique(s) versus les patients avec complication(s) neurologique(s) asymptomatique(s) (Tableau 3)

En analyse univariée, on observe une différence statistiquement significative entre le groupe « présence d'une complication neurologique symptomatique » et le groupe « présence d'une complication neurologique asymptomatique » concernant :

- l'âge, avec des patients plus âgés parmi les patients avec une complication neurologique symptomatique (62.9 ans (± 15.4) versus 56.2 ans (± 16.3), $p=0.032$),
- une CRP > 120 (68.8% versus 45.5%, $p=0.017$),
- la présence d'une fuite valvulaire sévère qui est moins fréquente chez les patients présentant une complication neurologique symptomatique (30.9% versus 57.1%, $p=0.006$), et
- le microorganisme responsable, avec plus d'endocardites à *S. aureus* parmi les patients avec une complication neurologique symptomatique (38% versus 14.3%, $p=0.01$).

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques des patients présentant une complication neurologique ou non, et en fonction de leur caractère symptomatique ou non

	Pas de complication neuro N=148 (52,3%)	Complication neuro N=135 (47,7%)	p	Complication neuro asymptomatique N=35 (25,9%)	Complication neuro symptomatique N=100 (74,1%)	p	p (Pas de complication neuro vs complication neuro asympto)
CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES							
Sexe masculin	106 (71,6)	106 (78,5)	0,181	26 (74,3)	80 (80)	0,479	0,752
Age (en années)	62,1 (±15,1)	61,1 (±15,8)	0,618	56,2 (±16,3)	62,9 (±15,4)	0,032	0,045
Ethylisme chronique	18 (12,8)	21 (15,9)	0,458	5 (14,7)	16 (16,3)	0,824	0,779
Toxicomanie IV active	5 (3,4)	8 (5,9)	0,307	3 (8,6)	5 (5)	0,427	0,18
Tabagisme actif	32 (23)	25 (19,4)	0,467	8 (23,5)	17 (17,9)	0,476	0,95
Diabète	34 (23)	26 (19,3)	0,445	7 (20)	19 (19)	0,897	0,704
Score de Charlson, ≥1 comorbidité	68 (45,9)	59 (43,7)	0,705	14 (40)	45 (45)	0,608	0,525
Traitement anticoagulant à l'entrée	38 (25,7)	49 (36,3)	0,053	10 (28,6)	39 (39)	0,27	0,726
Traitement par aspirine à l'entrée	24 (16,2)	28 (20,7)	0,326	5 (14,3)	23 (23)	0,274	0,779
Valvulopathie sous-jacente			0,041			0,831	0,42
Prothèse	24 (16,2)	38 (28,1)		9 (25,7)	29 (29)		
Anomalies valvulaires natives	44 (29,7)	30 (22,2)		9 (25,7)	21 (21)		
Absence de valvulopathie connue	80 (54,1)	66 (49,6)		17 (48,6)	50 (50)		
EI sur prothèse valvulaire	24 (16,2)	38 (28,1)	0,015	9 (25,7)		0,096	0,046
EI sur prothèse valvulaire			0,017			0,303	0,408
Prothèse mécanique	11 (7,4)	25 (18,5)		4 (11,4)	21 (21)		
Bioprothèse, homogreffe, autogreffe	13 (8,8)	13 (9,6)		5 (14,3)	8 (8)		
Source présumée de l'infection			0,276			0,096	0,046
Communautaire	117 (80,1)	109 (85,2)		33 (94,3)	76 (81,7)		
Liée aux soins	29 (19,9)	19 (14,8)		2 (5,7)	17 (18,3)		
Geste à risque dans les 3 mois précédant l'EI	35 (23,6)	20 (14,8)	0,061	5 (14,3)	15 (15)	1	0,228

	Pas de complication neuro N=148 (52,3%)	Complication neuro N=135 (47,7%)	p	Complication neuro asymptomatique N=35 (25,9%)	Complication neuro symptomatique N=100 (74,1%)	p	p (Pas de complication neuro vs complication neuro asympto)
Embolies autres que cérébrales	40 (27)	67 (49,6)	<0,0001	22 (62,9)	45 (45)	0,069	<0,0001
Choc septique	15 (10,1)	36 (26,7)	0,0003	6 (17,1)	30 (30)	0,139	0,246
Choc septique (avant chirurgie si chirurgie)	6 (4,1)	17 (12,6)	0,009	4 (11,4)	13 (13)	0,809	0,1
CRP > 120 mg/l	58 (40)	80 (62,8)	0,0002	15 (45,5)	66 (68,8)	0,017	0,565
<u>CARACTERISTIQUES ECHOCARDIOGRAPHIQUES</u>							
Taille de la végétation			0,009			0,623	0,184
≤ 15 mm	82 (74,5)	58 (57,4)		16 (61,5)	42 (56)		
>15 mm	28 (25,5)	43 (42,6)		10 (38,5)	33 (44)		
Abcès intracardiaque (écho)	26 (17,6)	32 (23,7)	0,202	13 (37,1)	19 (19)	0,03	0,011
Abcès intracardiaque (écho+chir)	34 (23)	40 (29,6)	0,203	14 (40)	26 (26)	0,119	0,04
Fuite valvulaire sévère	74 (50)	50 (37,9)	0,042	20 (57,1)	30 (30,9)	0,006	0,447
FEVG < 45%	35 (23,8)	46 (34,6)	0,047	9 (26,5)	37 (37,4)	0,249	0,744
EI sur valve aortique	87 (58,8)	67 (49,6)	0,123	17 (48,6)	50 (50)	0,884	0,273
EI sur valve mitrale	84 (56,8)	92 (68,1)	0,048	26 (74,3)	66 (66)	0,365	0,057
EI sur grande valve mitrale	28 (18,9)	28 (20,7)	0,701	8 (22,9)	20 (20)	0,72	0,598
EI sur petite valve mitrale	29 (19,6)	29 (21,5)	0,695	10 (28,6)	19 (19)	0,235	0,244
EI sur anneau mitral calcifié	0	9 (6,7)	0,001	1 (2,9)	8 (8)	0,446	0,191
<u>CARACTERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES</u>							
Streptocoques oraux	32 (21,6)	33 (24,4)	0,573	13 (37,1)	20 (20)	0,042	0,055
Streptocoques du groupe D	20 (13,5)	13 (9,6)	0,309	3 (8,6)	10 (10)	1	0,576
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9 (6,1)	10 (7,4)	0,656	3 (8,6)	7 (7)	0,719	0,703
Entérocoques	18 (12,2)	10 (7,4)	0,181	2 (5,7)	8 (8)	1	0,374
<i>S. aureus</i>	33 (22,3)	43 (31,9)	0,07	5 (14,3)	38 (38)	0,01	0,293
SCN	9 (6,1)	6 (4,4)	0,539	1 (2,9)	5 (5)	1	0,69

	Pas de complication neuro N=148 (52,3%)	Complication neuro N=135 (47,7%)	p	Complication neuro asymptomatique N=35 (25,9%)	Complication neuro symptomatique N=100 (74,1%)	p	p (Pas de complication neuro versus complication neuro asymptomatique)
PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE							
Chirurgie valvulaire	80 (54,1)	70 (51,9)	0,711	27 (77,1)	43 (43)	0,0005	0,013
Chirurgie valvulaire			0,612			0,002	0,043
Opérés	80 (54,1)	70 (51,9)		27 (77,1)	43 (43)		
Non opérés malgré indication chir	21 (14,2)	25 (18,5)		2 (5,7)	23 (23)		
Non opérés sans indication chir	47 (31,8)	40 (29,6)		6 (17,1)	34 (34)		
La chirurgie a été réalisée			0,009			0,138	0,674
En urgence	26 (32,5)	32 (45,7)		11 (40,7)	21 (48,8)		
De manière programmée	52 (65)	30 (42,9)		15 (55,6)	15 (34,9)		
De manière retardée car CI temporaire	2 (2,5)	8 (11,4)		1 (3,7)	7 (16,3)		
PRONOSTIC							
Décès au cours du séjour hospitalier	25 (16,9)	45 (33,3)	0,001	3 (8,6)	42 (42)	0,0003	0,219
Décès à 1 an	36 (24,3)	52 (38,5)	0,01	3 (8,6)	49 (49)	<0,0001	0,041
Décès au cours du séjour hospitalier parmi les patients opérés	14/80 (17,5)	14/70 (20)	0,695	3/27 (11,1)	11/43 (25,6)	0,141	0,552
Décès à 1 an parmi les patients opérés	19/80 (23,8)	16/70 (22,9)	0,897	3/27 (11,1)	13/43 (30,2)	0,064	0,16

3.4.2.3 Comparaison des caractéristiques cliniques, bactériologiques et échocardiographiques, des patients sans complication neurologique versus les patients avec complication(s) neurologique(s) asymptomatique(s) (Tableau 3)

En analyse univariée, on observe une différence statistiquement significative entre le groupe « présence d'une complication neurologique asymptomatique » et le groupe « absence de complication neurologique » concernant :

- l'âge, avec des patients plus jeunes parmi les patients présentant une complication neurologique asymptomatique (56.2ans (± 16.3) versus 62.1ans (± 15.1), $p=0.045$),
- la source présumée de l'infection, avec plus d'infections communautaires (94.3% versus 80.1%, $p=0.046$) et moins d'infections liées aux soins parmi les patients avec une complication neurologique asymptomatique,
- la présence d'embolies autres que cérébrales (62.9% versus 27%, $p<0.0001$), et
- la présence d'un abcès intracardiaque (40% versus 23%, $p=0.04$).

3.4.2.4 Comparaison des taux de mortalité intrahospitalière et à 1 an

Les patients avec complication neurologique ont des taux de mortalité intrahospitalière (32.8%) et à 1 an (38.1%) significativement plus élevés que les patients sans complication neurologique (respectivement 16.9% ($p=0.002$) et 24,3% ($p=0.013$)) (Tableau 3).

Les figures 8 et 9 comparent respectivement les courbes de survie intrahospitalière et à 1 an des patients avec complication neurologique versus les patients sans complication neurologique.

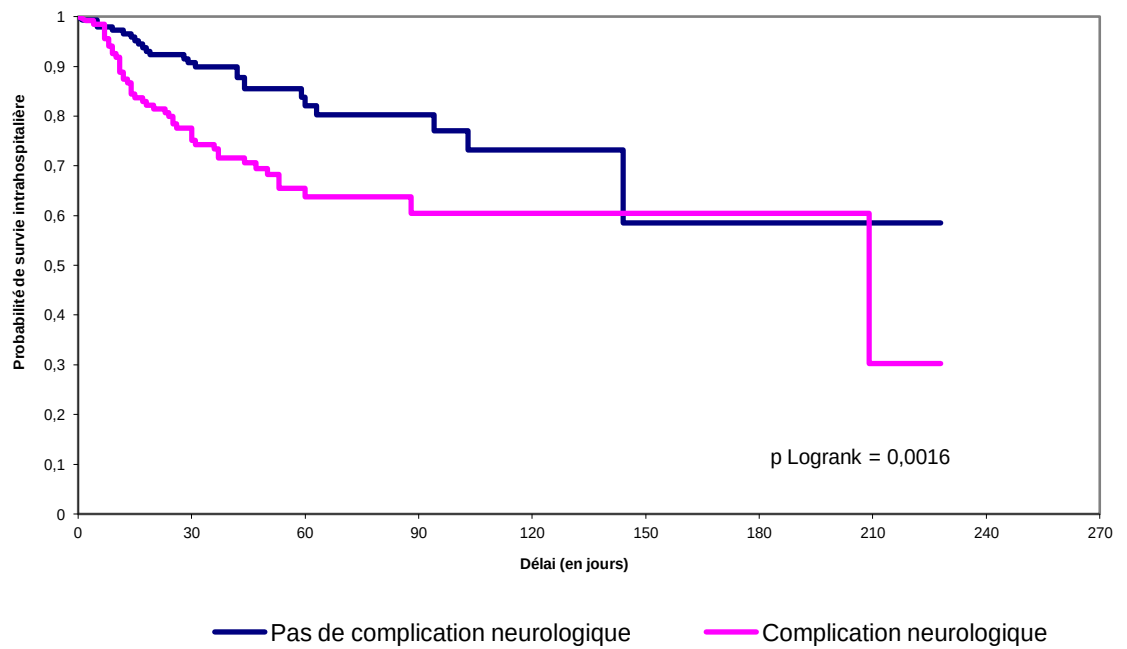


Figure 8 : Comparaison des courbes de survie intrahospitalière des patients avec complication neurologique versus les patients sans complication neurologique

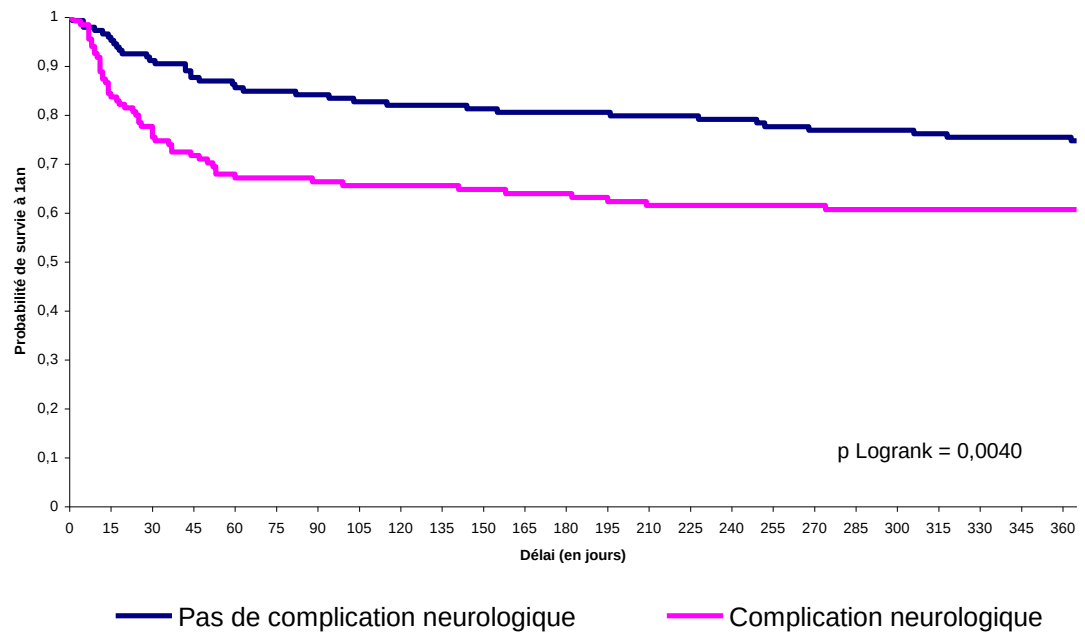


Figure 9 : Comparaison des courbes de survie à 1 an des patients avec complication neurologique versus les patients sans complication neurologique

Les patients avec complication neurologique symptomatique ont des taux de mortalité intrahospitalière (42%) et à 1 an (49%) significativement plus élevés que les patients avec complication neurologique asymptomatique (respectivement 8.6% ($p=0.0003$) et 8.6% ($p<0.0001$)) (Tableau 3).

Les patients avec complication neurologique asymptomatique ont un taux de mortalité intrahospitalière similaire aux patients sans complication neurologique ($p=0.219$) et un taux de mortalité à 1 an significativement plus faible ($p=0.041$) (Tableau 3).

Les figures 10 et 11 comparent respectivement les courbes de survie intrahospitalière et à 1 an des patients avec complication neurologique symptomatique, des patients avec complication neurologique asymptomatique et des patients sans complication neurologique.

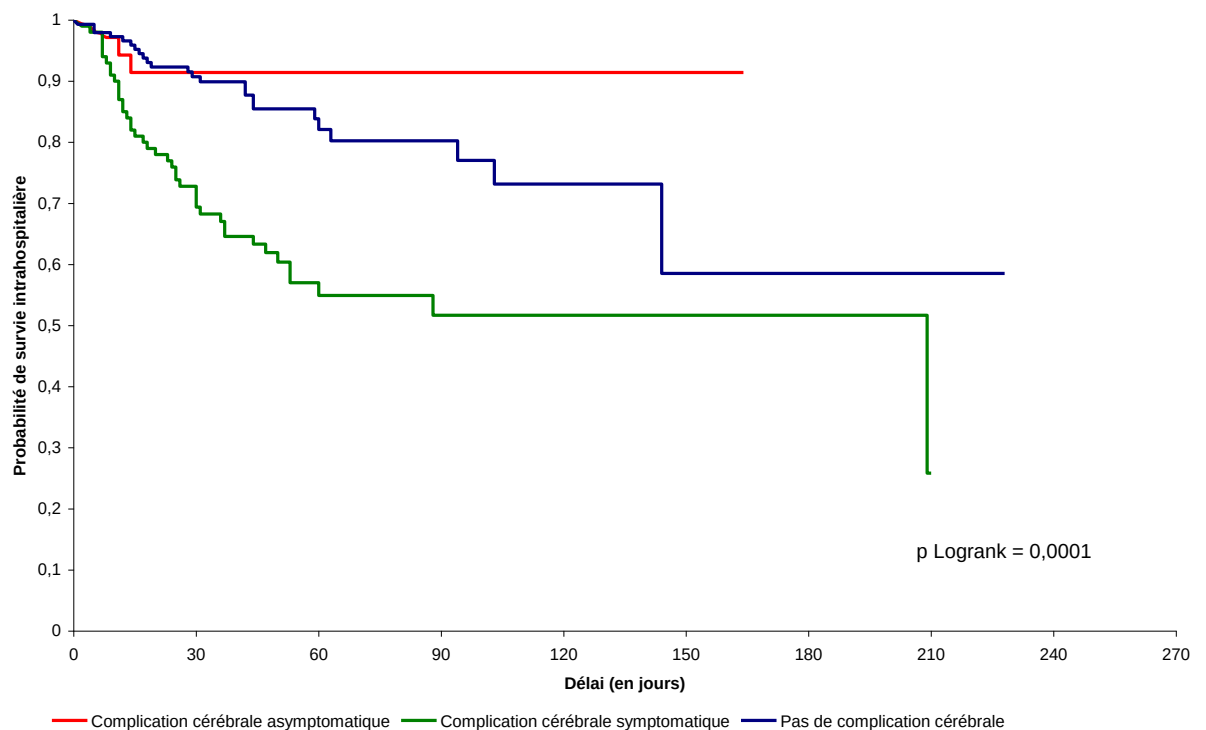


Figure 10 : Comparaison des courbes de survie intrahospitalière des patients avec complication neurologique symptomatique, des patients avec complication neurologique asymptomatique et des patients sans complication neurologique

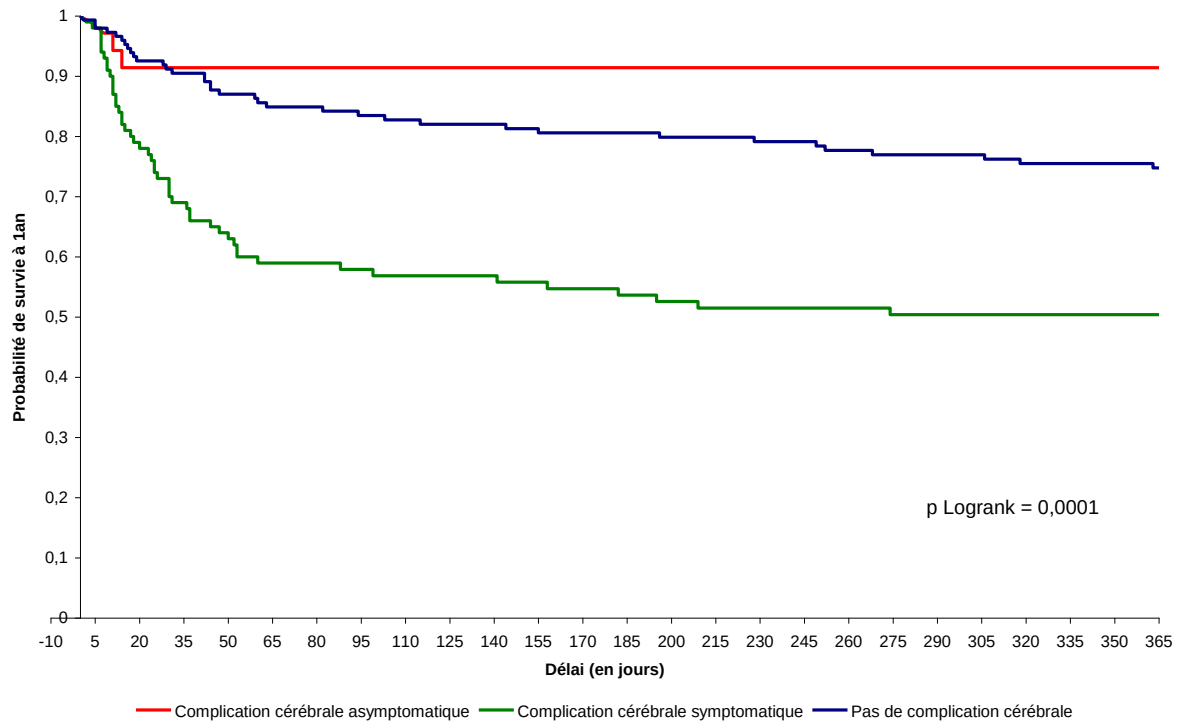


Figure 11 : Comparaison des courbes de survie à 1 an des patients avec complication neurologique symptomatique, des patients avec complication neurologique asymptomatique et des patients sans complication neurologique

3.4.2.5 Caractéristiques cliniques, bactériologiques et échocardiographiques des patients chez lesquels une imagerie cérébrale a été réalisée versus ceux chez lesquels une imagerie cérébrale n'a pas été réalisée, chez les patients sans complication neurologique

Dans le tableau 4, on a comparé, parmi les patients sans complication neurologique, les caractéristiques des patients chez lesquels une imagerie cérébrale a été réalisée versus ceux chez lesquels une imagerie cérébrale n'a pas été réalisée.

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes hormis :

- l'âge, avec des patients plus jeunes parmi les patients qui ont bénéficié d'une imagerie cérébrale,
- la localisation de l'endocardite sur une prothèse valvulaire, avec un taux d'endocardites sur prothèse valvulaire plus élevé parmi les patients qui n'ont pas bénéficié d'une imagerie cérébrale, et
- la chirurgie, qui est plus fréquemment réalisée en urgence chez les patients sans imagerie cérébrale.

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une imagerie cérébrale ou non, et ne présentant pas de complication neurologique.

	Absence de réalisation d'une imagerie cérébrale N=116 (43,9%)	Réalisation d'une imagerie cérébrale N=148 (56,1%)	p
Sexe masculin	86 (74,1)	106 (71,6)	0,649
Age ≥ 60 ans	83 (71,6)	87 (58,8)	0,032
Ethylisme chronique	12 (10,8)	18 (12,8)	0,634
Toxicomanie IV	1 (0,9)	5 (3,4)	0,234
Tabagisme actif	19 (17,8)	32 (23)	0,313
Score de Charlson, ≥1 comorbidité	64 (55,2)	68 (45,9)	0,137
Traitement anticoagulant à l'entrée	35 (30,2)	38 (25,7)	0,418
Traitement par aspirine à l'entrée	21 (18,1)	24 (16,2)	0,686
Valvulopathie sous-jacente			0,117
Prothèse valvulaire	30 (25,9)	24 (16,2)	
Anomalies valvulaires natives	35 (30,2)	44 (29,7)	
Absence de valvulopathie connue	51 (44)	80 (54,1)	
EI sur prothèse valvulaire	30 (25,9)	24 (16,2)	0,054
EI sur prothèse valvulaire			0,153
Prothèse mécanique	13 (11,2)	11 (7,4)	
Bioprothèse, homogreffe, autogreffe	17 (14,7)	13 (8,8)	
Source présumée de l'infection			0,164
Communautaire	83 (72,8)	117 (80,1)	
Liée aux soins	31 (27,2)	29 (19,9)	
Score de Glasgow initial < 15	28 (24,1)	24 (16,2)	0,121
Créatininémie ≥180 µmol/L	29 (25,9)	44 (30,3)	0,433
Embolies autres que cérébrales	22 (19)	40 (27)	0,125
Choc septique (avant chirurgie si chirurgie)	3 (2,6)	6 (4,1)	0,735
Présence de végétations	104 (89,7)	136 (91,9)	0,53
Plus grande taille de la végétation			0,556
≤ 15 mm	58 (70,7)	82 (74,5)	
> 15 mm	24 (29,3)	28 (25,5)	
Abcès intracardiaque	21 (18,1)	26 (17,6)	0,91
Fuite valvulaire sévère	51 (44,3)	74 (50)	0,363
FEVG < 45%	39 (33,9)	35 (23,8)	0,071
EI sur valve aortique	69 (59,5)	87 (58,8)	0,909
EI sur valve mitrale	62 (53,4)	84 (56,8)	0,592
Streptocoques oraux	20 (17,2)	32 (21,6)	0,375
Streptocoques du groupe D	24 (20,7)	20 (13,5)	0,121
Entérocoques	20 (17,2)	18 (12,2)	0,243
<i>S. aureus</i>	20 (17,2)	33 (22,3)	0,309
SCN	8 (6,9)	9 (6,1)	0,789
Chirurgie			0,26
Opérés	51 (44)	80 (54,1)	
Non opérés avec indication chir	19 (16,4)	21 (14,2)	
Non opérés sans indication chir	46 (39,7)	47 (31,8)	
La chirurgie a été réalisée			0,027
En urgence	28 (54,9)	26 (32,5)	
De manière programmée	23 (45,1)	52 (65)	
De manière retardée car CI temporaire	0	2 (2,5)	
Décès au cours du séjour hospitalier	23 (19,8)	25 (16,9)	0,539
Décès à 1 an	30 (25,9)	36 (24,3)	0,775

3.4.3 Facteurs pronostiques

3.4.3.1 Facteurs pronostiques de survenue des complications neurologiques toutes confondues (symptomatiques et asymptomatiques)

Nous avons réalisé 2 modèles :

- Tout d'abord, nous avons réalisé un 1^{er} modèle « physiopathologique » (tableau 5) qui prend en compte l'ensemble des patients avec complication neurologique et analyse les facteurs préexistants à la survenue des complications neurologiques. Cette analyse a été réalisée parmi l'ensemble des patients présentant une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale. Pour le même motif que précédemment, les 116 patients sans complication neurologique et sans imagerie cérébrale ont été exclus, et l'étude a donc porté sur les 283 patients restants.
- Ensuite, nous avons réalisé un 2^e modèle (tableau 6) prenant en compte uniquement les patients avec complication neurologique survenue après le diagnostic de l'endocardite infectieuse et analysant les facteurs mesurés avant la survenue des complications neurologiques. L'objectif de ce modèle était d'identifier les facteurs sur lesquels on pourrait avoir un impact pour limiter la survenue de complications neurologiques. Nous n'avons ici pris en compte que les patients ayant présenté une complication neurologique symptomatique survenue après le début de l'antibiothérapie. En effet, pour les patients ayant une complication neurologique asymptomatique, on ne connaît pas la date de survenue de celle-ci mais uniquement la date de diagnostic qui dépend de la date de réalisation de l'imagerie cérébrale. Comme pour le 1^{er} modèle, l'analyse a été réalisée parmi les patients avec une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale, et les 116 patients considérés comme ne présentant pas de complication neurologique et n'ayant pas bénéficié d'une imagerie cérébrale ont été exclus. Au total, ce deuxième modèle a été effectué à partir des données de 188 patients.

Tableau 5 : Facteurs associés à la survenue d'une complication neurologique

	Régression bivariée Odds ratio (IC95%)	p	Régression multivariée Odds ratio (IC95%)	p
Sexe féminin	0,7 (0,4-1,2)	0,18		
Age (en années)	1 (0,98-1,01)	0,616		
Ethylisme chronique	1,3 (0,7-2,6)	0,458		
Tabagisme actif	0,8 (0,5-1,5)	0,466		
Score de Charlson	0,9 (0,8-1)	0,218		
Traitement anticoagulant à l'entrée	1,7 (1-2,7)	0,053		
Traitement par aspirine à l'entrée	1,4 (0,7-2,5)	0,327		
Valvulopathie sous-jacente		0,041		
Prothèse	1			
Anomalies valvulaires sous-jacentes	0,4 (0,2-0,9)			
Absence de valvulopathie connue	0,5 (0,3-1)			
EI sur prothèse valvulaire		0,016		0,006
Prothèse mécanique	2,9 (1,4-6,2)		3,6 (1,6-8)	
Bioprothèse, homogreffe, autogreffe	1,3 (0,6-2,9)		1,5 (0,6-3,5)	
Geste à risque dans les 3 mois précédant les premiers signes EI	0,6 (0,3-1)	0,059	0,5 (0,3-1)	0,043
SCN	0,7 (0,3-2,1)	0,538		
<i>S. aureus</i>	1,6 (1-2,8)	0,07	1,8 (1-3,1)	0,045
Streptocoques du groupe D	0,7 (0,3-1,4)	0,307		
Streptocoques oraux	1,2 (0,7-2)	0,573		
Entérocoques	0,6 (0,3-1,3)	0,178		
EI sur valve aortique	0,7 (0,4-1,1)	0,122		
EI sur valve mitrale	1,6 (1-2,7)	0,048	2,1 (1,2-3,5)	0,006

Les facteurs associés de manière indépendante à la survenue de complications neurologiques et identifiés via une analyse multivariée (Tableau 5) sont :

- EI sur prothèse mécanique (OR : 3.6 ; IC95% : [1.6-8] ; p=0.006),
- EI à *S. aureus* (OR : 1.8 ; IC95% : [1-3.1] ; p=0.045), et
- EI mitrale (OR : 2.1 ; IC95% : [1.2-3.5] ; p=0.006).

A l'opposé, le facteur « réalisation d'un geste à risque dans les 3 mois précédant les 1ers signes d'endocardite infectieuse » est protecteur (OR : 0.5 ; IC95% : [0.3-1] ; p=0.043).

Tableau 6 : Facteurs associés à la survenue d’une complication neurologique symptomatique après le début de l’antibiothérapie

	Régression bivariée Odds ratio (IC95%)	p	Régression multivariée Odds ratio (IC95%)	p
Sexe féminin	1 (0,4-2,1)	0,913		
Age (en années)	1 (0,99-1,04)	0,326		
Ethylisme chronique	1,2 (0,4-3,3)	0,717		
Tabagisme actif	0,5 (0,2-1,4)	0,168		
Score de Charlson	1,02 (0,9-1,2)	0,74		
Traitement anticoagulant à l'entrée	1,6 (0,7-3,3)	0,25		
Traitement par aspirine à l'entrée	2,5 (1,1-5,5)	0,028		
Valvulopathie sous-jacente		0,291		
Prothèse	1			
Anomalies valvulaires natives	0,5 (0,2-1,3)			
Absence de valvulopathie connue	0,5 (0,2-1,2)			
EI sur prothèse valvulaire		0,26		
Prothèse mécanique	2,3 (0,8-6,8)			
Bioprothèse, homogreffe, autogreffe	1,6 (0,5-5)			
Geste à risque dans les 3 mois précédant les premiers signes EI	0,8 (0,3-1,9)	0,622		
Embolies autres que cérébrales	1,5 (0,7-3)	0,33		
Choc septique (avant chirurgie si chirurgie)	0,6 (0,1-5,2)	0,63		
CRP >120	2,9 (1,4-6,1)	0,011	3,2 (1,4-7)	0,012
Taille de végétation >15 mm	1,4 (0,6-3,3)	0,865		
Abcès intracardiaque	1 (0,4-2,5)	0,992		
Fuite valvulaire sévère	0,3 (0,1-0,7)	0,001	0,3 (0,1-0,7)	0,006
FEVG < 45%	2,5 (1,2-5,2)	0,018	2,3 (1,1-5)	0,038
EI aortique	0,6 (0,3-1,3)	0,203		
EI mitrale	1,8 (0,8-3,8)	0,125		
SCN	0,8 (0,2-3,9)	0,793		
<i>S. aureus</i>	1,3 (0,6-2,9)	0,496		
Streptocoques du groupe D	0,5 (0,2-1,8)	0,279		
Streptocoques oraux	1,2 (0,5-2,7)	0,652		
Entérocoques	0,6 (0,2-2,1)	0,387		

Les facteurs associés de manière indépendante à la survenue de complications neurologiques symptomatiques après le début de l’antibiothérapie et identifiés via une analyse multivariée (Tableau 6) sont :

- FEVG < 45% (OR : 2.3 ; IC95% : [1.1-5] ; p=0.038), et
- CRP > 120 (OR : 3.2 ; IC95% : [1.4-7] ; p=0.012).

A l’opposé, le facteur « fuite valvulaire sévère » est protecteur (OR : 0.3 ; IC95% : [0.1-0.7] ; p=0.006).

3.4.3.2 Facteurs associés à une augmentation de la mortalité intrahospitalière et à 1 an parmi les patients avec complication neurologique

La réalisation d'analyses multivariées a permis d'identifier les facteurs associés de manière statistiquement significative et indépendante à une augmentation de la mortalité intrahospitalière (Tableau 7) et à 1 an (Tableau 8), parmi les patients avec complication neurologique (n=135).

	RR	IC95%	p
Age	1.05	1.02-1.07	0.0002
I. rénale avec créatininémie > 180µmol/L	2.46	1.31-4.60	0.005
EI à <i>S. aureus</i>	2.45	1.26-4.75	0.008
Choc septique	2.34	1.23-4.45	0.009

Tableau 7 : Facteurs associés à une augmentation de la mortalité intrahospitalière parmi les patients avec complication neurologique

	OR	IC95%	p
Age	1.06	1.03-1.08	<0.0001
I. rénale avec créatininémie > 180µmol/L	3.39	1.85-6.22	<0.0001
FEVG < 45%	1.9	1.06-3.42	0.03
EI à <i>S. aureus</i>	2.24	1.17-4.29	0.02
Choc septique	2.06	1.11-3.84	0.02
Complication neurologique symptomatique	6.51	1.54-27.47	0.01

Tableau 8 : Facteurs associés à une augmentation de la mortalité à 1 an parmi les patients avec complication neurologique

3.4.4 Modalités de réalisation d'une chirurgie valvulaire chez les patients avec complication neurologique

3.4.4.1 Nombre de patients avec une indication chirurgicale (Figure 12)

Parmi les 135 patients avec complication neurologique, 95 patients avaient une indication chirurgicale (70.4%).

Parmi ces 95 patients, 70 patients (73.7%) ont été opérés dont 8 de manière retardée compte-tenu d'une contre-indication temporaire et 25 patients n'ont pas été opérés (26.3%).

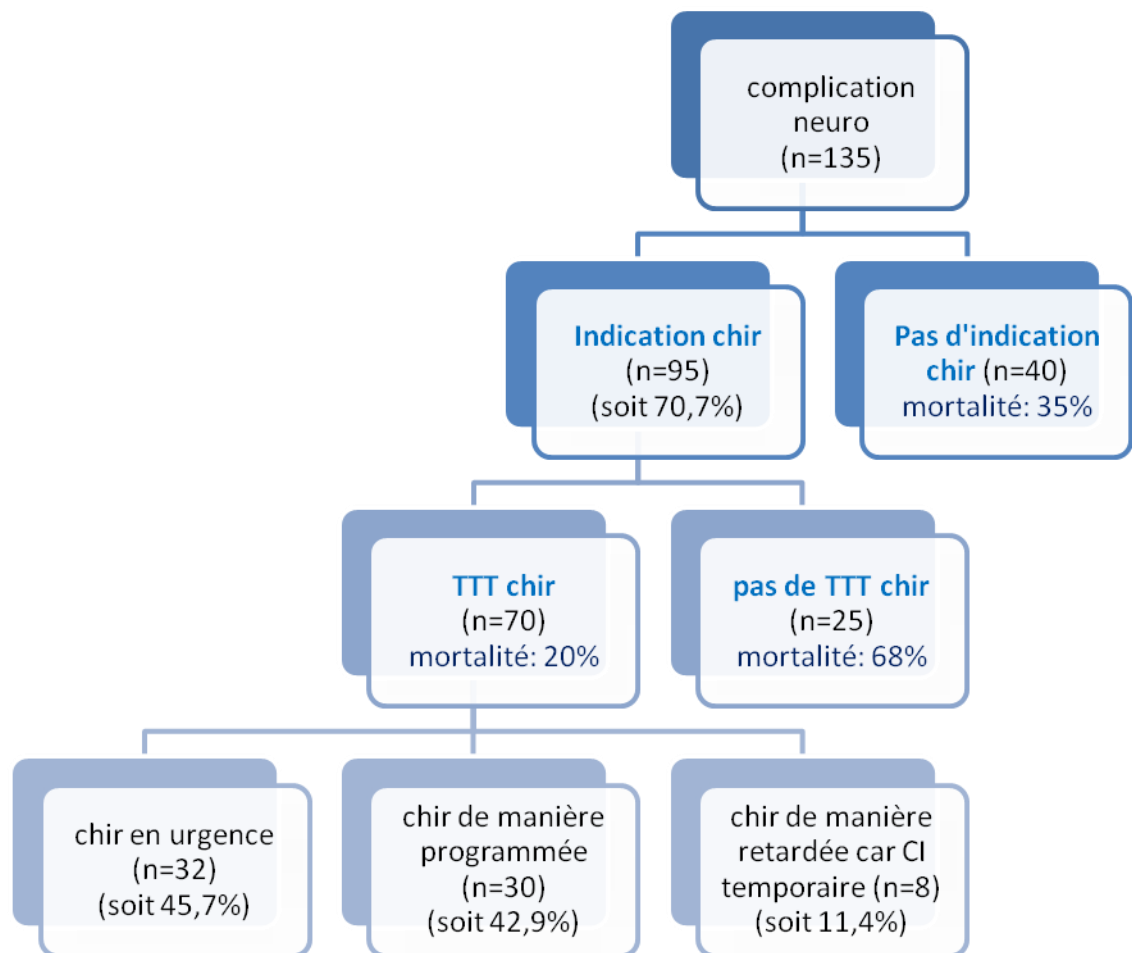


Figure 12 : Prise en charge chirurgicale ou non chez les patients avec complication neurologique et taux de mortalité intrahospitalière.

3.4.4.2 Nombre de patients chez lesquels une chirurgie a effectivement été réalisée et dans quel délai

Parmi les 95 patients présentant une indication chirurgicale, 70 patients (73.7%) ont été opérés dont 8 de manière retardée compte-tenu d'une contre-indication temporaire.

Parmi ces 8 patients,

- 7 patients avaient une contre-indication temporaire d'ordre neurologique (hémorragie cérébrale (5 patients) ou embolies cérébrales à l'origine de troubles de la conscience (2 patients)), et
- 1 patient avait une contre-indication temporaire autre que neurologique (réalisation d'un bilan de pancytopenie qui a permis le diagnostic de myélodysplasie).

3.4.4.3 Nombre de patients présentant une indication chirurgicale et qui n'ont pas été opérés et raison pour laquelle ils n'ont pas été opérés

Parmi les 95 patients présentant une indication chirurgicale, 25 patients n'ont pas été opérés (26.3%).

Parmi ces 25 patients,

- 7 patients avaient une contre-indication temporaire d'ordre neurologique (hémorragie cérébrale (2 patients) et/ou embolies cérébrales symptomatiques à l'origine de troubles de la conscience sévères (4 patients) ou de signes de focalisation (1 patient)), et sont décédés avant d'avoir pu être opérés à distance (5 patients) ou ont vu disparaître à distance l'indication opératoire (2 patients),
- 9 patients avaient une contre-indication autre que neurologique (altération de l'état général liée notamment à l'âge et aux comorbidités (8 patients) ou refus de la famille (1 patient)),
- 2 patients avaient une contre-indication d'ordre neurologique et une contre-indication autre que neurologique : 1 patient avait de multiples embolies cérébrales à l'origine de troubles de la conscience et de multiples comorbidités et est décédé lors de l'hospitalisation, et 1 autre patient avait un AVC ischémique sylvien gauche et cérébelleux à l'origine d'une hémiparésie droite, de troubles phasiques et d'une somnolence, associé à un risque opératoire élevé lié à un redux, et a présenté une évolution secondairement favorable avec régression partielle des symptômes neurologiques et diminution du risque embolique du fait de l'éloignement par rapport au début de l'antithrombotique,
- 1 patient avait une indication chirurgicale uniquement d'ordre embolique (présence d'une végétation aortique > 15mm) mais celle-ci n'a pas été discutée et le patient a présenté dans les suites un AVC ischémique,
- 1 patient avait une indication chirurgicale (insuffisance mitrale sévère) mais a été opéré à distance compte-tenu de la régression des symptômes d'insuffisance cardiaque sous traitement médical, et
- 5 patients sont décédés avant d'avoir pu être opérés.

3.4.4.4 Evolution sur le plan neurologique des patients présentant une complication neurologique et opérés

Parmi les 70 patients ayant été opérés, le diagnostic des complications neurologiques a été réalisé avant la chirurgie chez 64 patients et après la chirurgie chez 6 patients.

Parmi ces 6 patients, aucun ne présentait de séquelles neurologiques à la sortie d'hospitalisation :

- chez 2 patients, la période post-opératoire a été marquée par la survenue d'un HIP, dont 1 secondaire à la rupture d'un anévrisme mycotique, avec une symptomatologie secondairement régressive,
- et chez 1 patient, par la survenue de multiples petites embolies cérébrales, avec également une symptomatologie secondairement régressive.
- Les 3 derniers patients étaient asymptomatiques et ont bénéficié d'une imagerie cérébrale en post-opératoire retrouvant une embolie cérébrale chez 1 patient et un anévrisme mycotique chez 2 patients. Les patients étant asymptomatiques, la survenue de ces complications neurologiques est difficile à dater.

Parmi les 64 patients opérés et dont la complication neurologique est survenue avant la chirurgie :

- 11 patients présentaient des séquelles neurologiques à la sortie,
- 5 patients sont décédés directement ou non d'une cause neurologique,
- 8 patients sont décédés d'une cause autre que neurologique.

Parmi les 11 patients présentant des séquelles neurologiques à la sortie,

- seulement 1 patient s'est aggravé sur le plan neurologique après la CEC, avec un TDM cérébral post-opératoire retrouvant une extension de l'AVC ischémique diagnostiqué en préopératoire.
- Les 10 autres patients avaient une symptomatologie liée à une complication neurologique survenue en préopératoire sans aggravation par la CEC.

Parmi les 5 patients décédés directement ou non d'une cause neurologique :

- 2 patients sont décédés d'un AVC hémorragique survenu en post-opératoire, dont 1 secondaire à la rupture d'un anévrisme mycotique,
- 1 patient est décédé d'un choc avec défaillance multiviscérale avec une IRM cérébrale retrouvant des lésions cérébrales en cours d'abcédation,
- 1 patient bénéficiait d'un TDM cérébral en post-opératoire retrouvant de multiples projections emboliques non présentes en préopératoire, et
- 1 patient est décédé d'un coma végétatif secondaire à des embolies cérébrales diffuses dont une partie était déjà présente en préopératoire.

3.4.4.5 Taux de mortalité intrahospitalière et à 1 an des patients présentant une complication neurologique et opérés

Parmi les patients opérés, les patients avec complication neurologique ont une mortalité intrahospitalière et à 1 an similaire à celle des patients sans complication

neurologique (respectivement 20%(14/70) versus 17.5%(14/80), $p=0.695$ et 22.9%(16/70) versus 23.8%(19/80), $p=0.897$) (Tableau 3).

Parmi les patients opérés, les patients avec complication neurologique symptomatique ont une mortalité intrahospitalière et à 1 an supérieure, mais non significativement, à celle des patients avec complication neurologique asymptomatique (respectivement 25.6%(11/43) versus 11.1%(3/27), $p=0.141$ et 30.2%(13/43) versus 11.1%(3/27), $p=0.064$) (Tableau 3).

Parmi les patients opérés, les patients avec une complication neurologique asymptomatique présentent des taux de mortalité intrahospitalière ($p=0.552$) et à 1 an ($p=0.16$) similaires à ceux des patients sans complication neurologique (Tableau3).

Parmi les patients avec complication neurologique, les patients opérés dans les 72 heures après le diagnostic de la complication neurologique ont une mortalité intrahospitalière plus élevée que les patients opérés après 72 heures (55.6%(5/9) versus 13.3%(4/30), $p=0.018$) et une mortalité à 1 an qui reste aussi supérieure, mais de manière non significative (55.6%(5/9) versus 20%(6/30), $p=0.085$).

Parmi les patients avec complication neurologique, les patients opérés présentent des taux de mortalité intrahospitalière et à 1 an plus bas que les patients présentant une indication chirurgicale et non opérés (respectivement 20%(14/70) versus 68%(17/25), $p<0.0001$ et 22.9%(16/70) versus 68%(17/25), $p<0.0001$).

4. DISCUSSION

Notre étude confirme la fréquence des complications neurologiques dans l'endocardite infectieuse, avec cependant un taux de complications asymptomatiques probablement sous-estimé compte-tenu de l'absence de réalisation systématique d'une imagerie cérébrale. Les facteurs associés à la survenue d'une complication neurologique sont : EI sur prothèse mécanique, EI mitrale et EI à *S. aureus*, tandis que le facteur « réalisation d'un geste à risque dans les 3 mois précédant les 1ers signes d'endocardite infectieuse » est protecteur. Les facteurs associés à la survenue de complications neurologiques symptomatiques après le début de l'antibiothérapie sont : FEVG < 45% et CRP > 120, tandis que le facteur « fuite valvulaire sévère » est protecteur. Enfin, parmi les patients présentant une complication neurologique, les facteurs associés à une augmentation de la mortalité à 1 an sont : l'âge, la présence d'une insuffisance rénale, une FEVG < 45%, une endocardite à *S. aureus*, la survenue d'un choc septique, et le caractère symptomatique de la complication neurologique.

4.1 Taux de patients avec complication neurologique

Dans notre étude, le taux de patients qui présentent une complication neurologique parmi les patients atteints d'endocardite infectieuse est de 29%. Ce taux est évidemment compris dans la fourchette des différentes études réalisées sur le sujet, celle-ci étant très large : 9.6% à 82% (1;6;7;14;29). Ce taux est cependant similaire de celui retrouvé par Heiro *et al.* (25%) dont les conditions de l'étude (14) se rapprochent le plus des nôtres : tous les types de complications neurologiques ont été pris en compte, une imagerie cérébrale optimale n'a pas été réalisée systématiquement chez tous les patients, et les patients inclus sont des patients présentant une endocardite infectieuse gauche et/ou droite.

4.2 Endocardites infectieuses droites et complications neurologiques

Les patients avec endocardite infectieuse touchant exclusivement le cœur droit peuvent présenter des complications neurologiques.

Par exemple, dans notre étude, une endocardite tricuspide sur sonde de stimulateur se complique d'une hémorragie méningée sur très probable rupture d'anévrisme mycotique.

Par ailleurs, les patients avec endocardite droite peuvent présenter une embolie paradoxale. Dans l'étude de X. Duval *et al.* (1), parmi les 10 patients avec une endocardite infectieuse droite exclusive, une IRM cérébrale réalisée de manière systématique a retrouvé des embolies cérébrales chez 3 patients. 2 des 3 patients ont bénéficié d'une ETO qui a mis en évidence un foramen ovale perméable et le 3^e patient a bénéficié uniquement d'une ETT sans épreuve de contraste.

L'éventualité d'une complication neurologique ne doit donc pas être complètement écartée chez les patients avec EI du cœur droit, et il ne faut donc pas hésiter à réaliser une imagerie cérébrale en cas de symptômes neurologiques. Dans notre étude, seulement 47.8% des patients avec endocardite infectieuse du cœur droit ont bénéficié de la réalisation d'une imagerie cérébrale (TDM et/ou IRM cérébrale).

4.3 Imagerie cérébrale optimale non réalisée systématiquement

Dans notre étude, parmi les patients présentant une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale, une imagerie cérébrale (TDM cérébral et/ou IRM cérébrale) a été réalisée chez 70.7% des patients. Un TDM cérébral seul a été réalisé chez 45.1% des

patients, une IRM cérébrale seule a été réalisée chez 8.5% des patients et un TDM cérébral et une IRM cérébrale ont été réalisés chez 17% des patients.

La réalisation d'une imagerie cérébrale n'est donc pas systématique en pratique quotidienne chez les patients avec une endocardite infectieuse du cœur gauche. Et la réalisation d'une IRM cérébrale, qui est pourtant beaucoup plus sensible que le TDM cérébral dans le diagnostic des complications neurologiques de l'endocardite infectieuse (1;4), n'est réalisée dans notre étude que chez 25.5% des patients.

Or, le diagnostic d'une complication neurologique peut modifier la prise en charge d'un patient présentant une endocardite infectieuse de plusieurs manières. Tout d'abord, elle peut contribuer au diagnostic d'endocardite infectieuse car elle constitue un critère mineur de la classification de Duke. Ensuite, elle peut modifier la prise en charge thérapeutique. En effet, par exemple, le diagnostic d'une embolie cérébrale récente malgré une antibiothérapie adaptée chez un patient présentant une végétation aortique ou mitrale supracentimétrique peut conduire à une chirurgie valvulaire en urgence (9). A l'opposé, une hémorragie cérébrale constitue une contre-indication temporaire à une chirurgie valvulaire (9).

Or, de nombreux patients traités pour endocardite infectieuse ont une complication neurologique asymptomatique. En réalisant une IRM cérébrale de manière systématique à des patients présentant une EI certaine (77 patients) ou possible (50 patients) d'après les critères de Duke modifiés ou une forte suspicion d'EI (3 patients), l'équipe de X. Duval (1) a montré que des lésions cérébrales (en incluant les microbleeds) étaient détectées chez 82% des patients alors que seulement 12% des patients présentaient initialement des symptômes neurologiques. Uniquement à partir des résultats de l'IRM cérébrale et en excluant les microbleeds, les 3 patients présentant initialement une suspicion d'endocardite infectieuse remplissaient alors les critères d'endocardite infectieuse possible et 14 patients parmi les 50 présentant une endocardite infectieuse possible remplissaient alors les critères d'endocardite infectieuse certaine. La prise en charge thérapeutique a été modifiée chez 24 patients (18%), avec notamment une modification de la prise en charge chirurgicale chez 18 patients (14%). Au total, la réalisation d'une IRM cérébrale a été à l'origine d'une modification du diagnostic et/ou de la prise en charge thérapeutique chez 36 patients (28%).

Dans notre étude, un travail sur les microbleeds n'a pu être réalisé car l'IRM cérébrale n'a pas été réalisée de manière systématique. De plus, lorsque l'IRM a été faite, elle n'incluait pas systématiquement la séquence T2* qui permet le diagnostic des microbleeds.

Dans le même ordre d'idée, les anévrysmes mycotiques sont également probablement sous-diagnostiqués compte-tenu de l'absence de réalisation systématique d'un angioTDM ou d'une angioIRM voire d'une artériographie en cas d'endocardite infectieuse associée à des symptômes neurologiques et même en cas d'endocardite infectieuse compliquée d'hémorragie cérébrale (recommandation de grade IIaB ESC2009 (9)).

4.4 Répartition des différents types de complications neurologiques

Dans notre étude, on objective 24.8% d'AVC ischémiques constitués, 2.3% d'AIT, 8.3% d'hémorragies cérébrales, 3.3% d'abcès cérébraux, 4.3% de méningites et 2.3% d'anévrysmes mycotiques cérébraux. Cette répartition est dans la fourchette des différentes études sur le sujet (1;4;6;7;14).

Par ailleurs, une large majorité de ces événements neurologiques sont symptomatiques (73.5%). Notre étude est une étude observationnelle de pratiques. Ce haut pourcentage d'accidents symptomatiques reflète donc bien le fait qu'une imagerie est souvent réalisée à l'occasion de symptômes évocateurs, et que la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale est loin d'être la règle. A l'inverse, l'étude de X. Duval *et al.* (1) dans laquelle une IRM cérébrale a été réalisée chez tous les patients et dans laquelle les microbleeds ont été comptabilisés, retrouve 88% de patients asymptomatiques.

4.5 Caractère multiple des complications neurologiques chez un même patient

Les divers types de complications neurologiques sont souvent associés dans l'endocardite infectieuse. Ainsi, un tiers de nos patients ont plus d'un type de complication neurologique.

Ce taux est encore plus élevé dans d'autres études :

- dans l'étude de Sonnevile *et al.* (7), 63% des patients hospitalisés en réanimation pour une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale avec complication neurologique en présentent plusieurs, et
- dans l'étude de X. Duval *et al.* (1), 81% des patients avec endocardite infectieuse gauche et/ou droite et au moins une lésion cérébrale ont en fait plusieurs lésions cérébrales.

Cependant, dans cette dernière étude, une IRM cérébrale a été réalisée chez tous les patients et les microbleeds ont été comptabilisés. Cela met à nouveau en évidence le caractère très sensible de l'IRM cérébrale dans le diagnostic des complications neurologiques de l'endocardite infectieuse.

Ce caractère multiple des complications neurologiques est lié à leur mécanisme. Par exemple, les AVC ischémiques et les AIT sont de même mécanisme embolique. Le caractère multiple des événements emboliques fait d'ailleurs rechercher en première intention une cause intracardiaque chez un patient hospitalisé pour AVC. Les abcès cérébraux peuvent également être de mécanisme embolique. Or, les lésions emboliques sont le plus souvent multiples dans l'endocardite, liées à la fragmentation des végétations. Ensuite, les AVC ischémiques et les abcès cérébraux peuvent être le siège d'une transformation hémorragique secondaire. De même, les abcès cérébraux peuvent également compliquer une méningite purulente. Enfin, les anévrysmes mycotiques peuvent se rompre et donc engendrer une hémorragie cérébrale.

4.6 Délai de survenue des complications neurologiques

Dans notre étude, une complication neurologique symptomatique était présente avant le début de l'antibiothérapie et a donc fait partie des éléments orientant le diagnostic chez 15% des patients (soit 60% des patients avec complication neurologique symptomatique) et est survenue après le début de l'antibiothérapie chez 10% des patients (dont 52.5% pendant les premières 48 heures et 77.5% pendant les 2 premières semaines).

Dans la littérature, on retrouve également la survenue de la plupart des complications neurologiques avant l'instauration de l'antibiothérapie (6;14), ainsi qu'une décroissance rapide du risque de survenue d'une complication neurologique après l'instauration de l'antibiothérapie (6;33).

Ceci souligne donc l'importance d'un diagnostic plus précoce de l'endocardite, avant la survenue de ces complications emboliques.

4.7 Facteurs associés à la survenue d'une complication neurologique

Dans notre étude, les facteurs associés à la survenue d'une complication neurologique, parmi les patients présentant une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale, sont : EI sur prothèse mécanique, EI mitrale et EI à *S. aureus*. A l'opposé, le facteur « réalisation d'un geste à risque dans les 3 mois précédant les 1ers signes d'endocardite infectieuse » est protecteur.

Dans la littérature, les facteurs « EI mitrale » (6;7;29;31) et « EI à *S. aureus* » (4;6;7;14) sont classiquement associés à la survenue d'une complication neurologique.

Concernant la localisation mitrale de l'endocardite, c'est plus précisément la localisation sur un anneau mitral calcifié qui est plus fréquente de manière significative, en analyse univariée, chez les patients avec complication neurologique. Eicher *et al.* (53) se sont intéressés aux caractéristiques des endocardites sur un anneau mitral calcifié : par comparaison aux endocardites localisées sur les valves mitrales, elles se présentent plus souvent sous forme de coma fébrile secondaire à des embolies septiques ou à une méningoencéphalite, ce qui est probablement lié à la plus grande taille des végétations. Les calcifications d'un anneau mitral calcifié sont à l'origine de flux turbulents et constituent une zone idéale pour la greffe d'un microorganisme (54). Elles peuvent également léser l'endothélium de la paroi auriculaire gauche, ce qui peut contribuer à la formation d'un thrombus avec secondairement une possible colonisation par un microorganisme (55;56).

Concernant le *S. aureus*, dans les pays industrialisés, il est devenu le premier microorganisme responsable d'endocardite infectieuse devant notamment les streptocoques oraux (1;2;10;12-14).

Dans l'étude de Fowler *et al.* (10), le caractère lié aux soins de l'EI et la présence d'un cathéter, qu'il soit périphérique ou central, temporaire ou permanent, comme possible porte d'entrée de l'EI, sont des facteurs associés de manière indépendante aux EI à *S. aureus*. Ces données soulignent donc l'importance de prévenir les infections liées aux soins et notamment de respecter les indications de pose des cathéters, et de procéder à leur ablation dès que l'indication disparaît et au moindre signe de surinfection, afin de prévenir la survenue des endocardites à *S. aureus* et donc la survenue de complications neurologiques.

En revanche, la localisation de l'endocardite sur une prothèse valvulaire mécanique n'est pas classiquement associée aux complications neurologiques dans la littérature.

Par exemple, dans l'étude de Wang *et al.* (57) réalisée à partir de l'étude ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study), le taux d'AVC n'est pas plus élevé chez les patients avec une endocardite sur prothèse valvulaire que chez ceux avec une endocardite sur valve native. Cependant, la distinction en différents sous-groupes des patients ayant une prothèse valvulaire (prothèse mécanique et bioprothèse) n'a pas été réalisée.

D'après l'étude de Delahaye *et al.* (32), le taux d'AVC ischémiques constitués ou hémorragiques est significativement plus élevé chez les patients sous traitement anticoagulant (20% (19/94)) que chez ceux sans traitement anticoagulant (8% (19/238)) ($p < 0.01$). Les deux variables « traitement anticoagulant » et « prothèse mécanique » sont bien évidemment très liées, et le traitement anticoagulant

intervient très probablement dans le lien des prothèses mécaniques avec la survenue de complications neurologiques. Néanmoins, le traitement anticoagulant ne sort pas en analyse multivariée, alors que la prothèse mécanique s'avère significativement liée à la survenue d'accidents neurologiques. Ceci laisse à penser que d'autres facteurs liés à la prothèse en elle-même interviennent. Le fait que les végétations se localisent principalement sur l'anneau de la prothèse et soient soumises à des turbulences liées à des flux non physiologiques explique peut-être une plus grande fragilité de celles-ci. De même, la nature même du matériel prothétique interfère probablement sur la structure biochimique de la végétation, et peut modifier sa friabilité.

Les patients qui ont eu un geste à risque dans les 3 mois précédant les 1ers signes d'endocardite infectieuse ont moins de complications neurologiques. Il est fort vraisemblable que le fait d'avoir eu un geste à risque entraîne une évocation plus précoce du diagnostic, et que cela évite donc un certain nombre d'embolies survenant dans les premiers temps de l'évolution de l'endocardite. De la même manière, Sonnevile *et al.* (7) notent que les patients avec une endocardite liée aux soins font moins de complications neurologiques, malgré la plus haute prévalence de *S. Aureus* dans ce groupe de patients. De même, ils font l'hypothèse que les patients avec une endocardite infectieuse liée aux soins bénéficieraient d'un diagnostic et d'une prise en charge thérapeutique plus précoces que les autres.

Nous nous sommes intéressés aussi aux facteurs de survenue d'un épisode symptomatique une fois que le diagnostic d'endocardite était porté, et l'analyse multivariée a permis d'isoler deux facteurs favorisants ($FEVG < 45\%$ et $CRP > 120$) et un facteur protecteur (présence d'une fuite valvulaire sévère).

Le caractère pronostique dans la survenue de complications emboliques de la CRP a déjà été décrit dans la littérature.

Dans l'étude de Durante Mangoni *et al.* (58), une CRP élevée est associée à une augmentation du risque de survenue d'une complication embolique lors de l'hospitalisation.

Dans l'étude de Verhagen *et al.* (59), après une semaine d'antibiothérapie, un taux de $CRP > 122$ et une faible diminution du taux de CRP lors de la 1ère semaine d'antibiothérapie sont associés à un plus mauvais pronostic (embolies septiques ou décès) parmi les patients avec une endocardite infectieuse du cœur gauche sur valve native.

Un taux élevé de CRP dans le cadre d'un syndrome inflammatoire important, et reflétant ainsi une endocardite particulièrement active, pourrait donc être ainsi un argument de plus, en association avec les autres facteurs classiquement connus pour

être associés à la survenue de complications emboliques en général et neurologiques plus particulièrement, pour réaliser rapidement une chirurgie valvulaire, sans même attendre la cinétique de la CRP sous antibiothérapie.

La variable FEVG < 45% est une des variables pour laquelle il y a des données manquantes dans notre étude, et on peut supposer un biais de déclaration qui fait que les patients avec FEVG basse ont été plus systématiquement renseignés que les patients à FEVG normale où l'item n'était pas rempli.

Le fait qu'une fuite valvulaire sévère a un effet protecteur pourrait faire penser qu'il y a d'un côté des endocardites plutôt à l'origine de végétations et donc de complications emboliques en général et de complications neurologiques plus particulièrement, et d'un autre des endocardites plutôt « destructrices » à l'origine d'insuffisances valvulaires et donc d'insuffisance cardiaque. De plus, ces endocardites avec fuite valvulaire sévère provoquent des symptômes d'insuffisance cardiaque qui conduisent à un diagnostic relativement précoce, ce qui, là encore, pourrait donc diminuer le nombre d'épisodes emboliques chez ces patients.

En analyse univariée, on observe une différence statistiquement significative entre les patients avec et sans complication neurologique concernant la présence d'embolies autres que cérébrales (49.6% versus 27%, $p < 0.0001$), et la taille de la végétation avec un taux de patients avec végétations de grande taille plus élevé parmi ceux avec complication neurologique (42.6% versus 25.5%, $p = 0.009$). Dans la littérature, on retrouve également le facteur « présence d'embolies autres que cérébrales » associé à la survenue de complications neurologiques (7;14) et le facteur « taille de végétation > 1 cm » associé à la survenue d'AVC ischémiques constitués symptomatiques ou d'AIT après le début de l'antibiothérapie (6). Par contre, ces facteurs ne ressortent pas dans notre analyse multivariée concernant l'analyse des facteurs associés à la survenue de complications neurologiques symptomatiques après le début de l'antibiothérapie. Cela est peut-être lié à un manque de puissance de notre étude. En effet, l'analyse est réalisée uniquement à partir des 40 patients ayant présenté une complication neurologique symptomatique après le début de l'antibiothérapie. Les données échocardiographiques n'ont pas été entrées dans le premier modèle car ce sont des données trop évolutives pour que l'on puisse supposer qu'elles étaient identiques à celles au moment du diagnostic chez les patients qui ont fait un accident cérébral avant le diagnostic. Ceci ne remet néanmoins absolument pas en cause le risque embolique des végétations de grande taille qui a largement été démontré par de nombreux articles (6;19;30;37;58;60;61).

4.8 Facteurs associés à une augmentation de la mortalité et courbes de survie

La mortalité intrahospitalière et à 1 an des patients avec complication neurologique symptomatique est significativement plus élevée que celle des patients sans complication neurologique, ou avec complication asymptomatique. Ces derniers ont d'ailleurs même une tendance à un meilleur pronostic que les patients sans complication neurologique. Ces résultats sont tout à fait similaires à ceux de l'étude de Thuny (6). Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que l'absence de lésions cérébrales étendues est de meilleur pronostic et permet la réalisation d'une chirurgie valvulaire précoce avec un faible risque opératoire. D'ailleurs, dans notre étude, le taux de patients opérés est significativement plus élevé parmi les patients avec complication neurologique asymptomatique que parmi les patients avec complication neurologique symptomatique (77,1% versus 43% ; $p=0,0005$) et que parmi les patients sans complication neurologique (77,1% versus 54,1% ; $p=0,013$). Le diagnostic d'une complication neurologique asymptomatique contribue ainsi souvent à poser une indication opératoire, dont l'objectif, le plus souvent, est de prévenir les récidives emboliques, et la chirurgie valvulaire peut être réalisée sans délai avec un faible risque opératoire compte-tenu du caractère peu étendu des lésions cérébrales. Cela est un argument de plus pour réaliser une imagerie cérébrale optimale afin de diagnostiquer ces complications neurologiques asymptomatiques.

Parmi les patients avec complication neurologique, les facteurs associés à une augmentation de la mortalité intrahospitalière sont: l'âge, l'insuffisance rénale, une endocardite à *S. aureus* et la présence d'un choc septique; ceux associés à une augmentation de la mortalité à 1 an sont les 4 mêmes facteurs cités ci-dessus, ainsi que le caractère symptomatique de la complication neurologique et une FEVG < 45%.

L'âge (2), une endocardite à *S. aureus* (2;21;26;27) et la présence d'un choc septique (22) ou de complications neurologiques (6;14) sont des facteurs classiquement associés à une augmentation de la mortalité intrahospitalière dans l'endocardite infectieuse.

Thuny *et al.* (19) identifient les facteurs « insuffisance rénale » et « endocardite à *S. aureus* » comme prédictifs de mortalité à 1 an.

Enfin, la dysfonction VG (FEVG < 50%) est aussi un facteur de mauvais pronostic intrahospitalier chez les patients opérés dans l'étude de Jassal *et al.* (28).

Le caractère symptomatique de la complication neurologique est associé à une augmentation de la mortalité à 1 an, et ceci confirme les résultats de l'étude de X. Duval *et al.* (1), et de l'étude de Thuny *et al.* (6). En effet, dans cette dernière étude,

les patients présentant un AVC ischémique asymptomatique ou un AIT ont un taux de mortalité similaire aux patients ne présentant pas de complication neurologique et inférieur à celui des patients symptomatiques. De même, le facteur « score de Glasgow bas » est associé à une augmentation de la mortalité parmi les patients avec une complication neurologique (6).

4.9 Pronostic neurologique et global des patients avec une complication neurologique opérés en phase aiguë

Dans notre étude, parmi les 64 patients opérés avec complication neurologique, 11 patients (17.2%) ont des séquelles neurologiques à la sortie. Un seul d'entre eux a aggravé son état neurologique après la CEC avec une extension, sur le TDM cérébral post-opératoire, de l'AVC ischémique diagnostiqué en pré-opératoire. Les 10 autres patients gardent les séquelles de leur complication neurologique survenue en préopératoire sans aggravation par la CEC.

Chez les patients avec complication neurologique, le risque d'aggravation par la CEC de ces lésions neurologiques semble donc relativement faible.

Par ailleurs la mortalité des patients opérés avec ou sans complication neurologique est similaire, ce qui concorde avec les résultats retrouvés dans d'autres études (7;51).

A noter que la mortalité intrahospitalière et à 1 an des patients opérés dans les 72 heures suivant l'apparition de la complication neurologique est plus élevée que lorsque les patients sont opérés au-delà des 72 premières heures. Ceci va à l'encontre de la notion généralement admise d'une fenêtre de 72 heures suivant l'épisode neurologique durant laquelle le risque opératoire serait moindre du fait d'une relative préservation de la barrière cérébro-méningée.

En effet, Piper *et al.* (49) (2001) et Angstwurm *et al.* (50) (2004) ont montré que le risque d'aggravation neurologique chez les patients ayant un AVC ischémique était plus faible lorsque la chirurgie valvulaire était réalisée dans les 72 heures (avant l'altération de la barrière hémato-méningée).

Par contre, dans des études un peu plus tardives, Ruttman *et al.* (51) (2006) ont montré que les patients opérés dans les 4 jours après la survenue de la complication neurologique ne présentaient pas un taux de complications neurologiques postopératoires significativement plus élevé que les patients opérés plus tardivement, tandis que dans l'étude de Thuny *et al.* (6) (2007), le risque d'aggravation neurologique était faible chez les patients présentant une complication

neurologique (6% des patients) et qu'il était nul chez les patients présentant un AVC ischémique asymptomatique ou un AIT.

Cela s'est traduit par la disparition de la notion de délai de 72 heures entre les recommandations européennes de 2004 (62) et celles de 2009 (9). En effet, dans les recommandations de 2004, après la survenue d'une embolie cérébrale, la chirurgie valvulaire n'était pas contre-indiquée dans les 72 heures après la survenue de la complication neurologique, mais si elle n'était pas réalisée dans ce délai, elle devait être reportée de 3 à 4 semaines. Dans les recommandations de 2009, dans le cadre d'un AVC ischémique, la seule contre-indication à la réalisation d'une chirurgie valvulaire est l'existence de troubles de la conscience reflétant des lésions cérébrales particulièrement étendues. L'indication opératoire chez un patient présentant un AVC ischémique ne doit donc pas être réfutée uniquement sur cet argument et doit absolument être envisagée, notamment dans le cadre d'une prévention des récidives emboliques.

Enfin, et tout à fait logiquement, les patients chez lesquels l'indication chirurgicale a été récusée du fait de leur complication neurologique ou de leur état général ont un pronostic à court et à long terme plus sombre que ceux qui ont été opérés.

Ainsi, les résultats de cette enquête de pratique française montrent que si l'équipe médicochirurgicale ne retient pas de contre-indication formelle au geste chirurgical, celui-ci n'aggrave pas le pronostic en termes de mortalité et de séquelles neurologiques et doit absolument être envisagé même en présence d'un AVC ischémique.

4.10 Intérêts de l'étude

Tout d'abord, il s'agit d'une étude multicentrique, avec des patients issus de différents types de centres hospitaliers (publics (universitaires et généraux) et privés) avec donc probablement une prise en charge diagnostique et thérapeutique (notamment délai de la prise en charge chirurgicale) un peu différente que s'ils étaient issus uniquement de CHU. La base populationnelle de cette enquête (département ou région) qui représente 31.9% de la population française adulte âgée de 18 ans ou plus, fait que les calculs d'incidence sont possibles et que les résultats sont théoriquement représentatifs de la prise en charge de l'endocardite infectieuse en France en 2008.

Chaque dossier a été revu par un binôme d'experts (infectiologue et cardiologue) qui a validé les données recueillies et confirmé le diagnostic en appliquant les critères de Duke modifiés par Li.

Sur le plan méthodologique, la réalisation de 2 modèles, un plutôt « physiopathologique » et l'autre se focalisant sur les patients ayant présenté une complication neurologique symptomatique après le début de l'antibiothérapie, n'avait pas été réalisée dans d'autres études.

De même, l'analyse du pronostic (neurologique et global) des différents sous-groupes de patients (avec ou sans complication neurologique, symptomatique ou non) en fonction du type de prise en charge thérapeutique (réalisation d'une chirurgie valvulaire ou non, existence d'une indication opératoire ou non, délai de réalisation de la chirurgie valvulaire, type de contre-indication, qu'elle soit temporaire ou définitive), est aussi un point fort de notre étude.

4.11 Limites de l'étude

Tout d'abord, l'étude est basée sur une notification par les praticiens des patients présentant une endocardite infectieuse probable et non sur une recherche active de tous les cas. On ne peut donc assurer à 100% que l'identification des cas n'est pas exhaustive et que certains patients n'aient pas été déclarés. Néanmoins, cette série reste une des plus grosses séries françaises, dont l'avantage est que les patients ont été inclus sur une durée relativement brève (l'année 2008).

Cette étude est observationnelle, et aucune consigne de prise en charge n'était donnée aux praticiens, notamment en termes de réalisation d'examens d'imagerie. Ainsi, plus de 100 patients ont dû être exclus compte-tenu de l'absence de réalisation d'une imagerie cérébrale, parmi lesquels il est fort vraisemblable qu'un certain nombre d'entre eux avaient des manifestations neurologiques asymptomatiques. Il est donc évident que la proportion globale de complications neurologiques de l'endocardite est sous-estimée dans notre étude.

Enfin, le fait d'avoir groupé des patients avec des complications neurologiques de différents types avec des caractéristiques cliniques probablement différentes fait que notre population est un peu hétérogène. Mais l'effectif ne permettait pas d'analyser séparément les caractéristiques de chaque sous-groupe.

CONCLUSION

Les complications neurologiques de l'endocardite infectieuse sont très polymorphes, souvent multiples, et dominées par les complications de mécanisme embolique.

En pratique quotidienne, une imagerie cérébrale optimale est loin d'être réalisée de façon systématique chez les patients présentant une endocardite infectieuse. Le taux de complications neurologiques asymptomatiques est donc probablement sous-estimé. Or, le diagnostic de telles complications peut modifier le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.

Compte-tenu de la survenue de la plupart des complications neurologiques avant l'instauration de l'antibiothérapie et de la décroissance rapide du risque de survenue d'une complication neurologique après l'instauration de l'antibiothérapie, il est important de réaliser un diagnostic précoce de l'endocardite infectieuse et d'instaurer rapidement une antibiothérapie afin de diminuer l'incidence de ces complications neurologiques.

Les facteurs associés à la survenue de complications neurologiques sont : EI sur prothèse mécanique, EI à *S. aureus*, et EI mitrale. A l'opposé, le facteur « réalisation d'un geste à risque dans les 3 mois précédant les 1ers signes d'endocardite infectieuse » est protecteur.

Les facteurs associés à la survenue de complications neurologiques symptomatiques après le début de l'antibiothérapie sont : FEVG < 45% et CRP > 120. A l'opposé, le facteur « fuite valvulaire sévère » est protecteur.

Parmi les patients présentant une complication neurologique, les facteurs associés à une augmentation de la mortalité à 1 an sont : l'âge, la présence d'une insuffisance rénale, une FEVG < 45%, une endocardite à *S. aureus*, la survenue d'un choc septique, et le caractère symptomatique de la complication neurologique.

Enfin, même s'il ne s'agit que d'une analyse descriptive, la réalisation d'une chirurgie valvulaire chez des patients présentant une complication neurologique ne semble que rarement les aggraver sur le plan neurologique et leur pronostic global semble similaire à celui des patients ne présentant pas de complication neurologique. Hormis les patients présentant une hémorragie cérébrale et/ou un AVC ischémique à l'origine de troubles de la conscience, la présence d'une complication neurologique ne doit pas retarder la réalisation d'une chirurgie valvulaire si une indication existe.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Duval X, lung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010 Apr 20;152(8):497-175.
- (2) Selton-Suty C, Celard M, Le M, V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012 May;54(9):1230-9.
- (3) Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis - A 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Archives-of-Internal-Medicine* 2000;160(18):2781-7.
- (4) Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009 Aug 18;120(7):585-91.
- (5) Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;39(10):849-57.
- (6) Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007 May;28(9):1155-61.
- (7) Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, et al. Neurological complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: The ENDOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011 Feb 24.
- (8) Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le M, V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012 May 29;59(22):1968-76.
- (9) Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis : The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009 Oct;30(19):2369-413.
- (10) Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005 Jun 22;293(24):3012-21.

- (11) Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002 Nov 19;137(10):791-7.
- (12) Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004 Jan 10;363(9403):139-49.
- (13) Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro 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* 2009 Mar 9;169(5):463-73.
- (14) Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000 Oct 9;160(18):2781-7.
- (15) 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. *Clinical-Infectious-Diseases* 2000;30(4):633-8.
- (16) Hoen B, Alla F, Béguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, et al. Changing Profile of Infective Endocarditis – Results of a One-Year Survey in France in 1999. *JAMA* 2002;288(1):75-81.
- (17) Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2009 Feb 9.
- (18) Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004 Apr 13;109(14):1745-9.
- (19) Thuny F, Disalvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005 Jul 5;112(1):69-75.
- (20) Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study [In Process Citation]. *Eur Heart J* 2007 Jan;28(2):196-03.
- (21) Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003 Apr 16;289(15):1933-40.
- (22) Delahaye F, Alla F, Béguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;39(10):849-57.

- (23) Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le M, V, Delahaye F, Mainardi JL, et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007 Jan;28(1):59-64.
- (24) Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RA, Daluz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thoracic & Cardiovascular Surgeon* 1996 Feb;44(1):2-10.
- (25) Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010 Aug;31(15):1890-187.
- (26) Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler S. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus* - Deleterious effect of anticoagulant therapy. *Archives of Internal Medicine* 1999 Mar 8;159(5):473-5.
- (27) San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007 Apr;120(4):369-7.
- (28) Jassal DS, Neilan TG, Pradhan AD, Lynch KE, Vlahakes G, Agnihotri AK, et al. Surgical management of infective endocarditis: early predictors of short-term morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2006 Aug;82(2):524-9.
- (29) Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003 Nov 25;61(10):1341-6.
- (30) Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *Journal-of-the-American-College-of-Cardiology* 2002;39(9):1489-95.
- (31) Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001 Jul;142(1):75-80.
- (32) Delahaye JP, Poncet P, Malquarti V, Beaune J, Gare JP, Mann JM. Cerebrovascular accidents in infective endocarditis: role of anticoagulation. *Eur Heart J* 1990 Dec;11(12):1074-8.
- (33) Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. 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* 2007 Dec;154(6):1086-94.
- (34) Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991 Apr 15;114(8):635-40.

- (35) Duval X., Laissy J.-P., Leport C. Complications neurologiques des endocardites infectieuses : épidémiologie, prise en charge, pronostic. Correspondances en neurologie vasculaire janvier-février-mars 2002.
- (36) Sonnevile R., Klein I., Bouadma L. Complications neurologiques des endocardites infectieuses. Réanimation 2009;18:547-555.
- (37) Lerner PI. Neurologic complications of infective endocarditis. Med Clin North Am 1985 Mar;69(2):385-98.
- (38) Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. Neurology 1989 Feb;39(2 Pt 1):173-8.
- (39) Hart RG, Kagan-Hallet K, Joerns SE. Mechanisms of intracranial hemorrhage in infective endocarditis. Stroke 1987 Nov;18(6):1048-56.
- (40) Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. AJNR Am J Neuroradiol 1995 Apr;16(4):745-8.
- (41) Molinari GF, Smith L, Goldstein MN, Satran R. Pathogenesis of cerebral mycotic aneurysms. Neurology 1973 Apr;23(4):325-32.
- (42) Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. Lancet Infect Dis 2006 Nov;6(11):742-8.
- (43) Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G, et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. Radiology 2002 Feb;222(2):389-96.
- (44) White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. Radiology 2001 Jun;219(3):739-49.
- (45) Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Maladies Infectieuses et Tropicales. E. Pilly. 20^e édition. 2006.
- (46) Klein I, lung B, Labreuche J, Hess A, Wolff M, Messika-Zeitoun D, et al. Cerebral microbleeds are frequent in infective endocarditis: a case-control study. Stroke 2009 Nov;40(11):3461-5.
- (47) 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 1996 Apr;61(4):1125-9.
- (48) Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. J Thorac Cardiovasc Surg 1995 Dec;110(6):1745-55.

- (49) Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001 Nov;10(6):703-11.
- (50) Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhaupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol* 2004 Oct;251(10):1220-6.
- (51) Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006 Aug;37(8):2094-9.
- (52) Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moller N, Skinhoj P, Rosdahl VT. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997 Apr;102(4):379-86.
- (53) Eicher JC, De Nadai L, Soto FX, Falcon-Eicher S, Dobsak P, Zanetta G, et al. Bacterial endocarditis complicating mitral annular calcification: a clinical and echocardiographic study. *J Heart Valve Dis* 2004 Mar;13(2):217-27.
- (54) Schechter SO, Fyfe B, Pou R, Goldman ME. Intramural left atrial hematoma complicating mitral annular calcification. *Am Heart J* 1996 Aug;132(2 Pt 1):455-7.
- (55) Stein JH, Soble JS. Thrombus associated with mitral valve calcification. A possible mechanism for embolic stroke. *Stroke* 1995 Sep;26(9):1697-9.
- (56) Eicher JC, Soto FX, DeNadai L, Ressencourt O, Falcon-Eicher S, Giroud M, et al. Possible association of thrombotic, nonbacterial vegetations of the mitral ring-mitral annular calcium and stroke. *Am J Cardiol* 1997 Jun 15;79(12):1712-5.
- (57) Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Jr., Olaison L, Pare C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007 Mar 28;297(12):1354-61.
- (58) Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003 Aug;146(2):311-6.
- (59) Verhagen DW, Hermanides J, Korevaar JC, Bossuyt PM, van den Brink RB, Speelman P, et al. Prognostic value of serial C-reactive protein measurements in left-sided native valve endocarditis. *Arch Intern Med* 2008 Feb 11;168(3):302-7.
- (60) DiSalvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1067-76.
- (61) DeCastro S, Magni G, Beni S, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030-4.

- (62) Horstkotte D., Follath F., Guschik E., et al. Guidelines on prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis : The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2004;25:267-276.

VU

NANCY, le **6 septembre 2012**

Le Président de Thèse

Professeur E. ALIOT

NANCY, le **6 septembre 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/5015

NANCY, le **1^{er} octobre 2012**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME

Objectifs : Les objectifs de notre étude sont de décrire les caractéristiques des complications neurologiques de l'endocardite infectieuse, d'évaluer les facteurs associés à la survenue de complications neurologiques ainsi que les facteurs associés à une augmentation de la mortalité intrahospitalière et à 1 an, et de décrire les modalités de réalisation d'une chirurgie valvulaire chez les patients présentant une complication neurologique.

Méthode : Notre étude a consisté en une analyse rétrospective des données recueillies lors de l'étude épidémiologique prospective multicentrique menée en 2008 concernant l'endocardite infectieuse.

Résultats : 497 patients présentant une endocardite infectieuse certaine ont été inclus. Parmi les 399 patients présentant une endocardite gauche ou bilatérale, 135 patients (33.8%) présentent au moins une complication neurologique : 24.6% un AVC ischémique constitué, 2.3% un AIT, 8.3% une hémorragie cérébrale, 3.3% un abcès cérébral, 4.3% une méningite, et 2.3% un anévrisme mycotique cérébral.

Une imagerie cérébrale a été réalisée chez seulement 70.7% des patients présentant une endocardite infectieuse gauche ou bilatérale et une IRM cérébrale chez 25.5% des patients.

Les facteurs associés à la survenue de complications neurologiques sont : EI sur prothèse mécanique (OR:3.6 ; IC95%:[1.6-8]), EI à *S. aureus* (OR:1.8 ; IC95%:[1-3.2]), et EI mitrale (OR:2 ; IC95%:[1.2-3.5]).

Les facteurs associés à la survenue de complications neurologiques symptomatiques après le début de l'antibiothérapie sont : FEVG < 45% (OR:2.3 ; IC95%:[1.1-5]), et CRP > 120 (OR:3.2 ; IC95%:[1.4-7]).

A l'opposé, le facteur « fuite valvulaire sévère » est protecteur (OR:0.3 ; IC95%:[0.1-0.7]).

Parmi les patients présentant une complication neurologique, les facteurs associés à une augmentation de la mortalité à 1 an sont : l'âge (HR:1.06 ; IC95%:[1.03-1.08]), la présence d'une insuffisance rénale (HR:3.39 ; IC95%:[1.85-6.22]), une FEVG < 45% (HR:1.9 ; IC95%:[1.06-3.42]), une endocardite à *S. aureus* (HR:2.24 ; IC95%:[1.17-4.29]), la survenue d'un choc septique (HR:2.06 ; IC95%:[1.11-3.84]), et le caractère symptomatique de la complication neurologique (HR:6.51 ; IC95%:[1.54- 27.47]).

TITRE EN ANGLAIS: Characteristics and therapeutic and prognostic impact of neurologic complications of infective endocarditis

THESE: MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2012

MOTS-CLEFS: endocardite infectieuse, complications neurologiques, imagerie cérébrale, chirurgie valvulaire, mortalité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR:

Université de Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt-de-Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex