



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

Charles-Henry Maigrat

Le 27 octobre 2014

**Dosage des anticorps anti-phospholipides comme
marqueur de risque embolique dans l'endocardite
infectieuse.**

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur Yves Juillière

Président

Mr le Professeur Alain Gérard

Juge

Mr le Professeur Thomas Lecompte

Juge

Mme le Docteur Christine Selton-Suty

Directrice

Mme le Docteur Thanh Lecompte

Juge

Président de l'Université de Lorraine:

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI

Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel 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 – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF

Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

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 Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

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

Professeur Michel CLAUDON – Professeure 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 Jean-Luc 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 - Professeure 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 – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

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 – Professeure Eliane ALBUISSON

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

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

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 Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

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 - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; 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 – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

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

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

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

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*)

Professeure 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 – Professeure Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE 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 DE CHURET

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

Professeur Thierry FOLLIGUET

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 Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

Professeure 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

Professeure Gisèle KANNY – Professeure 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 – Professeure Rachel VIEUX

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

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

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 – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

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

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

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

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

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –

Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

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

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

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

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

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

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

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

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

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Président,

A Monsieur le Professeur Yves Juillière

Professeur de Cardiologie

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous vous sommes reconnaissant pour votre accueil dans votre spécialité et votre accompagnement au sein de votre service que nous affectionnons tout particulièrement. Votre enseignement et votre profond savoir sont un exemple. Nous espérons être à la hauteur de votre confiance. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A nos Juges,

A Monsieur le Professeur Alain Gérard

Professeur de Réanimation ; médecine d'urgence

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Recevez nos sincères remerciements pour votre accueil dans votre unité et votre accompagnement. Nous vous sommes reconnaissant pour tout le savoir que vous nous avez transmis avec humilité et humanité. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE

Professeur d'Hématologie ; Transfusion

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Nous vous remercions pour l'aide précieuse et critique que vous nous avez apportée tout au long de la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A Madame le Docteur Christine Selton-Suty, directrice de thèse

Docteur en médecine

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail. Nous vous remercions de l'avoir dirigé et de nous avoir apporté une aide précieuse et critique tout au long de sa réalisation. Nous vous sommes reconnaissant pour tout le savoir que vous nous avez transmis avec générosité. A vos côtés, le compagnonnage prend tout son sens. Nous espérons être à la hauteur de votre confiance. Soyez assurée de notre sincère gratitude.

A Madame le Docteur Thanh Lecompte

Docteur en Médecine

Vous avez très spontanément accepté de juger notre travail et nous vous en remercions. Nous vous remercions également pour votre bienveillance. Veuillez trouver ici nos respectueux remerciements.

Je remercie le Docteur J.Devignes ainsi que tous les techniciens et techniciennes du laboratoire d'hématologie biologique du CHU de Nancy, pour le stockage des prélèvements sanguins, la réalisation des analyses biologiques et sans qui toute cette étude n'aurait pas été possible.

Je remercie tout particulièrement C.Campagnac et M.L.Erperlding, ainsi que toute l'équipe du service d'épidémiologie et d'évaluation clinique du CHU de Nancy, pour l'ensemble du travail réalisé et pour votre disponibilité et votre aide qui ont permis l'aboutissement de ce travail. Il n'aurait pas été possible de le réaliser sans vous, je vous suis reconnaissant de cela.

Je remercie tous les praticiens hospitaliers, assistants et chefs de clinique qui ont participé à ma formation.

Je remercie les Docteurs H.Blangey et K.Djaballah, ainsi que le Dr G.Bosser, pour m'avoir accueillis dans leur service de réadaptation cardiaque, et m'avoir guidé dans mes premiers pas d'interne en médecine.

Je remercie les Docteurs A.Aldaoud, M.Halalchi, M.Moussa-Maksour, JY.Thisse et F.Benzakin pour leur accueil dans le service de Cardiologie de l'hôpital Bel-Air. Vous m'avez soutenu en tout moment, merci pour votre humanité.

Je remercie les Docteurs K.Khalifé, M.Yassine, M.Boursier, J.Bertrand, A.Zanutto, J.D.Luporsi, M.Valla, G.Tzintzila et C.Kazmierczak, pour leur accueil dans le service de Cardiologie de l'hôpital Bonsecours. Vous m'avez accompagné et beaucoup appris, merci pour votre bienveillance.

Je remercie les Docteurs JF.Poussel, S.Gette, G.Louis, B.Schnitzler, J.Perny, Y.Picard et C.Cadoz pour leur accueil dans le service de Réanimation Polyvalente de l'hôpital de Mercy. Merci pour votre confiance, votre accompagnement et votre bienveillance. Merci de m'accueillir lors de mon post-internat.

Je remercie le Professeur B.Levy et les docteurs C.Thivilier, P.Perez, A.Kimmoun, N.Ducrocq, E.Novy et J.Darmian pour leur accueil dans le service de réanimation médicale Brabois. Merci pour votre rigueur de travail et votre contribution à ma formation.

Je remercie les Professeurs P.E.Bollaert, S.Gibot et les Docteurs D.Barraud, A.Cravoisy, M.Conrad, L.Nace et J.Lemarié du service de réanimation médicale Central, de m'accueillir et de me former lors de mon post internat.

Je remercie tout particulièrement l'ensemble des praticiens hospitaliers et assistants chefs de clinique du département de cardiologie du CHU de Nancy qui m'ont encadré et formé durant l'ensemble de ma formation en cardiologie.

Les Professeurs C.De Chillou, N.Sadoul, E.Camenzind et E.Aliot, et les Docteurs F.Moulin, M.Angioi, B.Popovic, S.Lemoine, R.Deballon, JM.Sellal, J.Schwartz, PY.Zinzius, C.Christophe, S.Carillo, A.Olivier, I.Magnin-Poull, M.Andronache, B.Brembilla-Perrot, L.Freysz, N.Girerd et O.Huttin.

Vous avez tous été pour moi des modèles à suivre et m'avez donné l'envie de progresser et de toujours rechercher l'excellence. J'espère avoir été digne de votre confiance. Je vous remercie de m'accueillir à vos côtés pour la suite de ma formation et mon clinicat.

Merci à toutes les équipes soignantes et non soignantes des services qui m'ont accueillis au fil de mon internat. Infirmières, aide-soignantes et secrétaires, travailler avec vous a toujours été un plaisir, j'espère avoir été digne de votre travail.

A l'ensemble de mes co-internes de cardiologie : Julien, Francois, Clément (nous avons formé une belle promotion nancéienne), Elisabeth, Vladimir, Damien, Alain, Thibaud, Pierre-Adrien, Rumas, Thibault, Maxime, Sarah, Julie (merci pour ton soutien en USIC), Nicolas, Marine, Marc, Samuel, Pierre-Cyril, Fabien, Sarah, Gauthier, Laura, Néfissa et Guillaume (pour ces moments au secteur 4).

A mes co-internes de réanimation : Valérie, Manu, Alex, Philippe, Alice, Marie, Pierre, Sylvain, Arnaud, Julie, Chloé et Ombeline.

A mes amis qui êtes à mes côtés depuis tant d'années ;

Charles, Gildas, Macaire, Clémence, Aurélien, Marine, Thomas, Charlotte, Benjamin, Pauline, (et tous les poulpes inconnus), Sybille, Loïc, Virginie, François, Anne-Charlotte, Guillaume, Sarah, Jean-Baptiste, Timothée, Kosar, Maxence, Raphael, Alexandre, Olivia, Caroline, Dorothée, Anne-Lise, Maxime, Olivier, Rémi, Julian, Stéphane, Lucas, Nicolas, (l'eau a coulé depuis la P2), Pierre-Yves, Antoine, Adrien et Jean-Edouard (en souvenir du Lycée).

A ma famille, vous êtes un soutien indéfectible dont je ne saurais me passer.

A mon père et ma mère pour m'avoir soutenu et encouragé dans mes choix professionnels et personnels depuis toujours. Vous êtes pour moi un exemple à suivre et je vous suis reconnaissant pour tout ce que vous m'avez donné et appris, je ne serais pas là où j'en suis sans vous.

A mes grands parents d'Epinal et ma grand mère de Jarny pour votre affection et votre soutien. Vous êtes à mes cotés depuis ma plus tendre enfance, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes frères Pierre-Olivier et Alexandre pour m'avoir accompagné depuis toujours. Merc d'avoir toujours été là pour moi, grandir à vos cotés fut un plaisir. Je remercie également Aurélia, Lili-Rose, Violette, Cécile et Camille pour le bonheur et la joie de vivre que vous dégagez.

A mes oncles et tantes pour votre bienveillance ; Bernard, Paulette, Michel, Patricia, Marie-José, Michel pour avoir été toujours à mes côtés.

A mes cousins et cousines, Delphine, Sébastien, Céline, Maxime, Arthur, Emma, Grégoire, Aurélie, Hervé, Nathalie, Jean Luc.

A mon parrain, Danièle, Martine, Morgan, Nathania, ma marraine, Marie-Noël, Eve, Elfried, Jean-Paul, Benoît, Fabienne, Pierre, Dominique, Philippe, Claudine, Danièle, Pascal et toutes les personnes qui m'ont cotoyé et accompagné depuis toutes ces années.

A mon grand père Jean, j'aurais aimé que tu sois là aujourd'hui, tu m'as inculqué le sens du travail et des valeurs humaines. Tu as toujours été un exemple pour moi, je te dédie cette thèse.

SERMENT

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	28
RAPPELS ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE	30
EPIDEMIOLOGIE ACTUELLE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE EN FRANCE.....	30
MECANISMES DES LESIONS CARDIAQUES ET DES COMPLICATIONS DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE.	31
LE RISQUE EMBOLIQUE.....	32
ELEMENTS PRONOSTIQUES DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE.	33
ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES.....	34
TESTS BIOLOGIQUES	35
ANTIPHOSPHOLIPIDES ET ENDOCARDITE INFECTIEUSE.	36
CONCLUSION	37
NOTRE ETUDE	38
INTRODUCTION.....	41
PATIENTS AND METHODS.....	42
<i>Population</i>	42
<i>Collection of clinical data</i>	43
<i>Collection of biological data</i>	44
<i>Biological analysis</i>	45
<i>Primary Outcome</i>	46
<i>Statistical analysis</i>	47
RESULTS.....	48
<i>Patients</i>	48
<i>Embolic events</i>	49
<i>aPL antibodies assay</i>	49
<i>Rate of embolic events according to the results of aPL antibodies assay</i>	50
<i>Factors associated with embolic event in multivariate analysis</i>	50
<i>Kaplan-Meier curves</i>	51
DISCUSSION.....	52
<i>Main results</i>	52
<i>aPL and infective endocarditis</i>	52
<i>Embolic events in infective endocarditis</i>	53
<i>Biological markers and embolic occurrence in infective endocarditis</i>	54
<i>Limitations</i>	55
<i>Clinical implications and conclusion</i>	56
BIBLIOGRAPHIE.....	63
COMPLÉMENT DE RESULTATS	67

UNE ANALYSE AVEC DES SEUILS AU 95 ^{EME} PERCENTILE POUR LES ANTICORPS ANTI-CARDIOLIPINE ...	67
UNE ANALYSE DE REGRESSION LOGISTIQUE MULTIVARIEE POUR TESTER LA PROBABILITE D'AVOIR UN EVENEMENT EMBOLIQUE EN FONCTION DE LA POSITIVITE DES TAUX D'APL.....	69
COMPLÉMENT DE DISCUSSION.....	72
DOSAGES FUTURS	72
TITRATION DES APL ET ANALYSE STATISTIQUE EN VARIABLE CONTINUE	74
IRM CEREBRALE	75
DOSAGE DE CONTROLE A 12 SEMAINES	75
EMBOLIES SYMPTOMATIQUES ET ASYMPTOMATIQUES	75
ANNEXE 1	77

Table des illustrations : Tableaux

Tableau 1: Study population characteristics	57
Tableau 2: Comparison of the rates of embolic events according to the results of antibodies assay	58
Tableau 3: Results of Cox multivariate analysis on the occurrence of embolic events and cerebral embolism after the diagnosis of IE	59

Table des illustrations : Figures

Figure 1: flow chart of the study population	60
Figure 2: Kaplan-Meier curves of (A) the occurrence of embolic events after diagnosis according to the positivity of anti B2GPI IgM antibodies ; (B) the occurrence of embolic events after diagnosis according to the positivity of anti aCL IgM antibodies ; (C) the occurrence of embolic events after diagnosis according to the positivity of anti B2GPI IgM antibodies.....	61
Figure 3: Histogramme de répartition du titre de l'isotype IgG des anticorps anti-cardiolipide et anti-B2GPI	70
Figure 4: Histogramme de répartition du titre de l'isotype IgM des anticorps anti-cardiolipide et anti-B2GPI	71

INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie grave qui impose des hospitalisations spécialisées de longue durée avec intervention de compétences multidisciplinaires et qui fait intervenir un ensemble de procédures diagnostiques et thérapeutiques complexes, lourdes et coûteuses (microbiologie, échocardiographie, scannographie, imagerie par résonnance magnétique, hémobiochimie, biologie moléculaire, antibiothérapie lourde prolongée, chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle, réanimation médicale et post chirurgie cardiaque, etc...).

L'incidence de l'EI est estimée à 34 cas par an et par million d'habitants en France et sa mortalité est de l'ordre de 20%.

Les accidents emboliques au cours de l'endocardite infectieuse sont fréquents (aux alentours de 40%) et associés à une mortalité et une morbidité importantes, en particulier en cas d'embolie cérébrale.

L'hypothèse d'un lien entre anticorps antiphospholipides (aPL) et survenue de ces épisodes emboliques a été formulée par Kupferwasser mais aucune étude n'a cherché par la suite à affirmer ou infirmer cette hypothèse(1).

Les aPL constituent une famille hétérogène d'anticorps dirigés contre des phospholipides anioniques et/ou des protéines plasmatiques se liant à des surfaces comprenant ces phospholipides, comme la β 2glycoprotéine-I (β 2GPI) et la prothrombine(2). De nombreuses infections virales, bactériennes ou parasitaires peuvent s'accompagner d'une élévation du titre de ces aPL, notamment des anticorps anticardiolipide(aCL)(3)(4)(5)(6)(7). Néanmoins, ces anticorps sont souvent considérés comme des épiphénomènes, sans implication clinique en termes de risque thrombotique.

Compte tenu des connaissances sur ces anticorps, qui ont considérablement progressé ces dernières années, il nous a semblé que la piste des aPL comme marqueurs du risque embolique dans l'endocardite infectieuse méritait d'être étudiée à nouveau. L'utilisation des tests modernes de détection dans une grande population de patients traités pour endocardite infectieuse peut potentiellement permettre de confirmer le lien avec la survenue d'évènements emboliques et de préciser l'intérêt clinique de ces marqueurs biologiques dans l'EI.

A Nancy, un enregistrement prospectif des données cliniques des patients traités pour EI existe depuis 1991. Par ailleurs, une collection biologique prospective a été créée depuis 2004. Forts de ces éléments, un projet d'étude sur le lien entre aPL et endocardite infectieuse a fait l'objet d'une subvention par un PHRC dont cette thèse rapporte les résultats.

RAPPELS ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Epidémiologie actuelle de l'endocardite infectieuse en France.

L'épidémiologie de l'endocardite infectieuse en France est suivie régulièrement par des enquêtes à base populationnelle conduites sous l'égide de l'Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite infectieuse, regroupant plusieurs régions françaises dont la Lorraine(8)(9)(10). A l'origine, la première enquête de 1991 a été réalisée en tant que base de la conférence de consensus sur la prévention de l'endocardite de 1992, avec diffusion secondaire de la carte de prévention de l'endocardite chez les patients à risque. Les enquêtes suivantes, sur une même base populationnelle, permettent de surveiller l'évolution épidémiologique, clinique et microbiologique de l'endocardite en France.

Les résultats de l'enquête 1999 (EI99) ont été publiés en 2002 dans le JAMA et ceux de l'enquête 2008 (EI2008) en 2012 dans Clinical Infectious Diseases.

Une étude sur l'évolution des différentes incidences au cours du temps a en outre été publiée dans le Journal of the American College of Cardiology en 2012(11). Elle confirme que l'incidence de l'endocardite infectieuse en France est stable dans le temps, de l'ordre de 34 cas par an et par million d'habitants sur la France.

La prise en charge thérapeutique repose sur une antibiothérapie adaptée et nécessite le recours à la chirurgie valvulaire en phase aigüe dans quasiment 50% des cas. L'EI reste une maladie grave dont la mortalité et la morbidité sont importantes : la létalité hospitalière est de 16% en 1999 et de 22% en 2008. La mortalité à 1 an est de 21,3% pour EI99 et de 28,6% pour EI2008.

Mécanismes des lésions cardiaques et des complications de l'endocardite infectieuse.

Autrefois maladie du jeune adulte porteur d'une valvulopathie préexistante parfaitement identifiée, le plus souvent une valvulopathie post-rhumatismale, l'EI touche maintenant des patients plus âgés, dont une proportion significative n'est pas identifiée comme ayant une valvulopathie

L'évènement initial de EI est l'adhérence de bactéries sur une valve lésée(12). Cela survient en quelques minutes au cours d'une bactériémie transitoire. Ce processus est favorisé par différents facteurs à la fois bactériens (notamment la présence d'adhésines de surface augmentant les capacités d'adhésion des bactéries au tissu valvulaire) et tissulaires locaux (présence de lésions mécaniques ou inflammatoires).

Ainsi, en cas d'atteinte mécanique à type d'effraction de l'endothélium, le contact du sang avec le sous endothélium enclenche l'activation des plaquettes et de la coagulation avec création d'un thrombus aseptique formé de fibrine, de fibronectine et de diverses autres protéines plasmatiques et plaquettaires. Le micro-organisme circulant se fixe et colonise ce coagulum, stimulant ensuite les monocytes avec production de facteur tissulaire et de cytokines. Cela contribue à l'accroissement du thrombus infecté qui forme donc la végétation.

L'endothélium peut aussi être le siège d'une inflammation locale (lésions valvulaires dégénératives, lésions valvulaires secondaires à l'injection de substances impures chez les toxicomanes,...) favorisant la liaison de surface de la fibronectine avec les intégrines membranaires. Les micro-organismes responsables d'endocardite, et notamment *Staphylococcus aureus*, ont des protéines de surface qui favorisent la liaison

à la fibronectine et qui permettent donc leur adhérence locale et le développement ultérieur de la végétation.

L'évolution après la formation de la végétation se fait vers une extension locale avec dégradation des tissus valvulaires et périvalvulaires et vers la dissémination secondaire par embolies septiques vers les organes en aval.

Le risque embolique

Les accidents emboliques surviennent principalement au début de l'évolution de EI et au début du traitement antibiotique. Ils sont retrouvés avant tout traitement dans 27% des cas, et sont alors souvent révélateurs de l'endocardite(13). Il a été observé que le risque d'accident embolique au cours du traitement de l'endocardite infectieuse est majeur pendant la première semaine de traitement antibiotique, diminue au cours de la deuxième semaine pour devenir presque nul à partir de la troisième semaine de traitement(13)(14)(15)(16)(17). Parallèlement, la diminution de la taille de la végétation au cours de l'endocardite est associée à une diminution du risque embolique(18).

La fréquence des accidents emboliques varie de 20 à 50 % des cas – 45% dans l'enquête française EI 2008 – selon les séries, selon que l'on inclut uniquement les événements cliniques ou aussi les embolies asymptomatiques détectés lors d'examen complémentaires, et selon que l'on inclut ou non les événements emboliques survenus avant le diagnostic de l'endocardite.

Les embolies cérébrales représentent à elles seules plus de la moitié de ces accidents. Le pronostic de l'endocardite est conditionné en grande partie par la survenue de ces complications (RR de mortalité 2.1 [1.45-3.09]

en cas de complication cérébrale(10), avec une mortalité de plus de 50% chez les patients avec accident embolique cérébral(13)(19).

Éléments pronostiques de l'endocardite infectieuse.

L'EI reste une maladie grave dont la mortalité et la morbidité sont importantes. Ainsi, dans l'enquête française de 2008, la mortalité est de 22.7% et un malade sur deux nécessite un traitement chirurgical (45%), avec dans la plupart des cas, remplacement valvulaire prothétique.

La chirurgie réalisée en phase aiguë améliore le pronostic de certaines formes d'endocardite. Ce thème a fait l'objet de nombreuses études, aux résultats parfois discordants(20)(21)(22)(23)(24). En pratique, une meilleure sélection des patients à traiter chirurgicalement est toujours notre but, car la chirurgie cardiaque est en elle-même génératrice de mortalité et de morbidité qui doivent être comparées au risque évolutif propre de l'endocardite, et notamment au risque embolique surtout cérébral. En effet, si certaines indications sont bien codifiées, d'autres restent sujettes à discussion, notamment celles concernant le risque embolique(25). Elles prennent en compte l'existence d'évènements emboliques antérieurs et la taille de la végétation. L'indication embolique n'est ainsi que rarement la seule justification du geste opératoire (6% des patients de l'European Heart Survey(26), 2% de l'étude française de 2008(10)). L'échocardiographie est l'élément principal pour évaluer le risque embolique à partir de la localisation, de la taille et de la mobilité des végétations(27). Néanmoins, la taille de la végétation n'est pas un paramètre très précis, et porter une indication opératoire uniquement sur l'aspect échographique de la végétation est souvent difficile. Certains autres facteurs prédictifs du risque embolique ont été identifiés (localisation mitrale de l'endocardite, responsabilité de *Staphylococcus aureus*, acquisition communautaire de l'infection(13)(17)(28)(29)). Une étude

portant sur 46 patients à également montré un lien possible entre la survenue d'événements emboliques et l'élévation du taux sérique de la métalloprotéase matricielle de type 9 associée à une végétation supra centimétrique(29). Enfin, des biomarqueurs de l'hémostase ont été aussi rapportés comme marqueurs possibles de risque embolique dans une étude portant sur 76 patients(30). L'estimation du risque embolique chez un patient donné, bien qu'ayant un impact thérapeutique et pronostique crucial et décisif, reste cependant à ce jour difficile.

Anticorps antiphospholipides

Une étude préliminaire suggère que la présence d'aPL serait un marqueur de risque embolique dans l'EI(1).

Ces anticorps constituent une famille hétérogène d'anticorps dirigés contre des phospholipides anioniques (cardiolipide, phosphatidylsérine) et/ou des protéines plasmatiques se liant à des surfaces comprenant ces phospholipides, comme la β 2glycoprotéine-I (β 2GPI) et la prothrombine(2). De nombreuses infections virales, bactériennes ou parasitaires peuvent s'accompagner d'une élévation du titre des aPL, notamment des anticorps anticardiolipides (aCL)(3)(4)(5)(6)(7).

Ces anticorps sont souvent considérés comme des épiphénomènes, sans implication clinique en terme de risque thrombotique, d'autant plus qu'il ne sont pas dirigés réellement contre des protéines plasmatiques se liant aux phospholipides anioniques membranaires (comme la β 2GPI ou la prothrombine), mais contre les phospholipides anioniques eux même.

Un mimétisme moléculaire entre des séquences d'acides aminés présents sur les membranes cellulaires de microorganismes et des séquences peptidiques de la β 2GPI, pourraient expliquer que dans certains cas, ces anticorps soient dirigés contre β 2GPI. Après s'être liés à des

dimères de β 2GPI, les aPL induisent une modification de conformation de cette protéine qui lui permet de se lier aux plaquettes et d'entraîner une activation plaquettaire(31)(32).

Il est envisageable que, dans ce cas de figure d'anticorps dirigés contre la β 2GPI, les anticorps augmentent le risque thrombotique, risque thrombotique déjà majoré par l'infection en elle-même qui favorise la thrombose notamment du fait de la réaction inflammatoire et d'altérations endothéliales (4)(5)(33)(34).

Tests biologiques

Les critères biologiques d'un syndrome des antiphospholipides reposent sur la mise en évidence d'au moins un type d'anticorps appartenant à l'une de ces 3 catégories : présence d'un anticoagulant circulant (type lupus anticoagulant) ; anticorps anticardiolipide ; anticorps anti β 2GPI(31).

Les anticorps dirigés contre la β 2GPI peuvent être détectés :

- par test de coagulation approprié : recherche d'anticoagulant circulant dépendant des phospholipides ou 'lupus anticoagulant' (LA).
- par ELISA avec revêtement avec du cardiolipide et en présence de β 2GPI (qui se fixe sur la surface lipidique et qui alors peut être reconnue de manière stable par l'anticorps) ou avec revêtement avec β 2GPI purifiée ;

Il existe de nombreuses variantes de ces tests ELISA et beaucoup de trousse commerciales. Malgré des ateliers internationaux, la standardisation reste médiocre alors que l'expression en « unités » peut faire croire le contraire. Il est conseillé de se référer aux travaux collaboratifs récents entrepris dans le cadre du Forum européen sur les aPL(35).

Dans notre travail, nous nous sommes particulièrement intéressés à la mise en évidence par ELISA d'anticorps anticardiolipides (aCL) d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99e percentile) et d'anticorps anti- β 2GPI d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99e percentile).

Antiphospholipides et endocardite infectieuse.

De rares études se sont intéressées aux anticorps antiphospholipides au cours de l'EI. Santiago a étudié 16 malades atteints d'endocardite et a noté la présence d'aCL IgG ou IgM chez 50% d'entre eux(36). De même, Bojalil, dans une étude portant sur 19 patients, a retrouvé des taux à peu près similaires d'aCL IgG chez 58% et IgM chez 47% des cas, les IgG anti- β 2GPI n'étant retrouvés que chez 5% des patients (37). Une étude marseillaise récente sur la présence d'aCL chez les patients atteints de fièvre Q a montré que les patients avec fièvre Q avaient fréquemment une recherche d'aCL positive (jusqu'à 68% des patients avec valvulopathie), de même que les patients contrôles avec endocardite non due à *Coxiella Burnetii* (17% des cas), et ce plus fréquemment que les groupes contrôles de donneurs de sang (0%) ou de porteurs de valvulopathies non infectées (2%)(38).

Kupferwasser s'est intéressé à 91 patients atteints d'endocardite dont 26 avec évènement embolique(1). Les anticorps antiphospholipides (aPL) sont présents chez 13 patients (14%). Un évènement embolique est rapporté chez 8 de ces 13 patients (61%), et chez 18 des 78 autres (23%), avec une différence statistiquement significative. L'auteur conclut donc à une fréquence significativement plus élevée d'aPL positif chez les patients ayant présenté un évènement embolique. Cependant, la puissance statistique de cette étude est médiocre et l'existence d'un lien entre

présence d'aPL et survenue d'un événement embolique devrait être confirmée par un essai prospectif de plus grand effectif. De plus, le seuil de positivité des aPL n'est pas clairement justifié dans l'étude, et probablement trop bas au vu des connaissances actuelles sur le sujet (2)(39). Il n'est par ailleurs pas spécifié si les mesures ont été effectuées par des personnes non informées du diagnostic et des caractéristiques des patients. Enfin, aucun ajustement sur les variables connues comme influençant la survenue d'une projection embolique n'a été réalisée.

Conclusion

Il nous semble donc que la piste des aPL, dont la connaissance a considérablement progressé depuis ces premières études, mérite d'être étudiée à nouveau. Leur étude avec une plus grande population de cas d'endocardite infectieuse et avec les tests modernes de détection permettra éventuellement de confirmer le lien avec la survenue d'évènements emboliques et d'en préciser l'intérêt clinique.

Notre étude va tout d'abord permettre de préciser le type des aPL associés à l'endocardite, à savoir auto-immuns thrombogènes dirigés contre la β 2GPI, ou infectieux banals dirigés contre les phospholipides, et alors simples épiphénomènes. Si les aPL s'avèrent du premier type, ils seraient alors un premier marqueur biologique susceptible de guider la prise de décision chirurgicale à visée de prévention du risque embolique chez les patients atteints d'endocardite.

NOTRE ETUDE

Antiphospholipid Antibodies Assays as a Risk Marker of Embolic Events in Infective Endocarditis: A Prospective Single-Centre Study

Charles-Henry Maigrat¹, MD, Thomas Lecompte², MD, PhD, Jean Devignes³, MD, François Goehinger⁴, MD, Marie-Line Erpelding⁵, Alain Gérard⁶, MD, PhD, Olivier Huttin¹, MD, Pablo Maureira⁶, MD, François Alla³, MD, PhD, Yves Juillière¹, MD, PhD, Thanh Lecompte⁷, MD, Christine Selton-Suty¹, MD

¹CHU de Nancy, Département de Cardiologie, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54500, France

²Hopitaux Universitaires de Genève, Hématologie, Genève, CH-1211, Suisse

³CHU de Nancy, Département d'Hématologie Biologique, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54500, France

⁴CHU de Nancy, Maladies infectieuses et tropicales, Vandœuvre lès-Nancy, F-54500, France

⁵CHU de Nancy, Épidémiologie et Évaluation Cliniques, Vandœuvre lès-Nancy, F-54500, France

⁶CHU de Nancy, Réanimation Médicale Brabois, Vandœuvre lès-Nancy, F-54500, France

⁶CHU de Nancy, Chirurgie Cardio-vasculaire, Vandœuvre lès-Nancy, F-54500, France

⁷Hopitaux universitaires de Genève, Maladies infectieuses, Genève, CH-1211, Suisse

Short Title:

Antiphospholipid antibodies in infective endocarditis

Address for correspondence:

Christine Selton-Suty

Département de Cardiologie, Hôpitaux de Brabois,

1, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre lès Nancy, France.

Telephone: (33) 3 83 15 32 43

E-Mail: c.suty-selton@chu-nancy.fr

Abstract

Background: Infective endocarditis (IE) is a rare but serious disease with a mortality rate around 20%. The embolic events are a common complication of IE (around 45% of the cases) and are associated with significant mortality and morbidity, especially in case of cerebral embolism. The aim of our study was to reassess the link between antiphospholipid (aPL) antibodies and the occurrence of embolic events in IE.

Methods and results: one hundred and seventy-five consecutive patients with a definite IE according to the Duke-Li classification were included in our study of whom 110 patients (62.9%) had an embolic event. Among the 175 patients, 57 (32.6%) patients had a positive INOVA screening for anticardiolipin antibodies (aCL). The 57 patients with positive screening were further studied by anti-aCL and anti- β 2GPI antibodies ELISA assays. Among those patients, 31 (17.7%) had at least one positive titer of aPL antibodies. Mean delay between diagnosis and blood sampling was 2.4 ± 4.3 days. Cerebral embolism was significantly more frequent among patients with positive anti- β 2GPI IgM antibodies (62.5% vs 25.1%, $p=0.0034$). Any cerebral, splenic or renal embolism was more frequent among patients with positive aCL IgM antibodies (79% vs 41%, $p=0.0066$). In multivariate analysis, factors associated with the occurrence of cerebral embolism after diagnosis of IE were positivity of aCL IgM antibodies (OR=2.68, CI(1.15-6.24), $p=0.02$) and anti- β 2GPI IgM antibodies (OR=4.55, CI(1.72-12.1), $p=0.002$). The occurrence of new embolic events after diagnosis was more frequent among patients with positive anti- β 2GPI IgM antibodies (log-rank $p=0.0035$). The occurrence of cerebral embolism was more frequent among patients with positive anti β 2GPI and anti aCL IgM antibodies (log-rank $p=0.0037$ and $p<0.0001$).

Conclusions: Our study suggests a link between aCL and anti- β 2GPI IgM isotypes positivity and occurrence of embolic events in IE.

Key words: Infective endocarditis, antiphospholipid antibodies, anticardiolipin antibodies, anti- β 2-glycoprotein-I antibodies, cerebral embolism, embolic risk, embolic complications

Introduction

Infective endocarditis (IE) is a rare but serious disease with a mortality rate around 20%. The embolic events are a common complication of IE (around 45% of the cases) and are associated with significant mortality and morbidity, especially in case of cerebral embolism (1).

Many infections may be accompanied by antiphospholipid antibodies elevations. Although these antibodies are often considered epiphenomena without clinical implication in terms of thrombotic risk, they may be accompanied by clinical manifestations of antiphospholipid syndrome in some cases(3). Kupferwasser first hypothesized a link between antiphospholipid antibodies (aPL) and the occurrence of embolic episodes among patients with IE (2).

The international classification criteria for antiphospholipid syndrome were revised in 2006. The committee gave advice for optimized standardization of biological measurements and specified the threshold levels for the titers of antibodies(2).

So, the aim of our study was to reassess the link between aPL antibodies and the occurrence of embolic events in a large population of consecutive patients with infective endocarditis in the light of the improved current knowledge on these aPL.

Patients and Methods

Population

Our population was extracted from the prospective database of the University Hospital of Nancy, France, including all the patients over 18 years old, admitted either in the Infectious Department or in the Cardiology Department and treated for potential IE. This database was created in 1991 during the first population based epidemiological study on IE in France and includes the data of more than 1000 episodes of IE. Since 2004, a blood collection has been created and all the patients have an additional amount of blood taken during the initial biological blood sampling.

The population of this specific sub-study on aPL consists of the patients hospitalized between January 2007 and December 2012 who had a frozen blood sample.

For patients who had more than one episode of IE, only first episode was retained for analysis. Other exclusion criteria were the following: 1) patients with incomplete data for the application of the Duke-Li classification, 2) patients less than 18 years old, 3) patients with a previously known aPL syndrome or illness frequently associated with aPL syndrome (such as lupus), 4) patients with a final alternate diagnosis or excluded IE according to the Duke-Li classification, 5) patients with a delay between blood sample and diagnosis of IE longer than 21days, 6) patients who had no symptomatic embolic events and no imaging procedure.

At the end of hospitalization and after the end of data collection, a multidisciplinary staff (cardiologist, infectiologist and microbiologist) validated the data and applied the classification of the Duke University modified by Li. Only definite cases of IE according to this classification were retained for the study.

The study was conducted in accordance with the law of 20 December 1988 (Huriet) as amended by Act No. 2004-806 of August 9, 2004, bioethics legislation, the Data Protection Act, and in accordance with the good clinical practice and the Helsinki (Hong Kong, September 1989) statement. The investigator informed patients of the existence of the study and of the computerization of personal health data about themselves. Patients were able to exercise their rights of opposition and correction under the Data Protection Act.

Collection of clinical data

All clinical, biological, microbiological and imaging data required to the study, describing the history and evolution of patients during hospitalization for infective endocarditis, were obtained from physicians taking the patients in charge and from patient's medical folder in different departments and laboratories involved.

The data collected in the case report form (Annex 1) are the same as the ones recorded for the last epidemiological French survey on IE (ref EI2008) and include: sex, date of birth, residence, dates of first symptoms and first hospitalization, transfer from/to another facility, history of heart disease, comorbidities (including diabetes mellitus, cancer, dialysis, and

immunosuppressive therapy), Charlson comorbidity index, procedures and other risk factors for IE, signs and symptoms of IE, echocardiographic data, microbiological data, laboratory and imaging findings, medical and surgical treatment, and outcome.

Location of IE was determined by echocardiographic findings and was updated by surgical findings, as needed. The date of diagnosis was considered as the date of echocardiography in case of positive echocardiography or as the date of beginning of specific antibiotic therapy for the treatment of endocarditis otherwise.

Collection of biological data

Once the diagnosis of IE was suspected, blood samples for laboratory analysis were performed. In addition to this assessment, 3 additional tubes were taken (2 tubes on citrate plasma and a serum tube) that were sent to hematobiology laboratory and identified for the IE biological collection.

The hematobiology laboratory performed centrifugation and freezing of specimens under appropriate conditions (general pre-analytical hemostasis reinforced for aPL). Preservation of specimens was done in two freezers - 80 ° C s according to the Good Practices of Conservation in a competent service. These freezers are under alarm, connected to the Monitoring Centre of the hospital, with immediate intervention of refrigeration guard in case of rise in temperature above 10 ° C, depending on the operational procedures in effect in the hematobiology laboratory for several years.

The specific biological data under consideration, *i.e.* the determination of antiphospholipid antibodies, were performed and analyzed retrospectively and subsequently transferred in the database. Technicians uninformed about diagnostic and patient characteristics made the laboratory tests. As the tests were performed after the patient's hospitalization, the results did not influence in any way the therapeutic decisions.

The presence of antiphospholipid antibodies was defined as positivity anticardiolipin (aCL) and/or anti-Beta2-glycoprotein-type-I (anti- β 2GPI) determined by enzyme linked immunosorbent assays (ELISA) (2).

A screening of antibodies against cardiolipin by commercial ELISA assays kit, commonly used by various laboratories to detect antiphospholipid antibodies (INOVA), was first performed. Patients with a positive result for screening received an individual metering per ELISA IgG and IgM anticardiolipin and Beta2 glycoprotein type I.

Anticardiolipin antibodies were tested with an ELISA(35). As previously recommended (2), the cut-off was defined as the 99th percentile of values of more than 100 healthy controls (aCL IgG : 14 GPL et IgM : 6 MPL units). Anti- β 2GPI antibodies were detected using surface plasmon resonance (40)(41). The cut-off was set at the 99th percentile of the control population values (8 GPL and MPL units among 100 healthy volunteers).

Primary Outcome

An embolic event was defined by the detection, in a suitable imaging procedure, of a consistent appearance of an arterial embolism, with or without clinical signs of infarcted territory. Location of embolic event was determined by clinical symptoms and/or by the results of imaging procedures. Cerebral embolisms include stroke and transient ischemic attack.

The embolic events were considered either as a whole including both symptomatic and asymptomatic events occurring before and after diagnosis, or including only symptomatic events occurring after the date of diagnosis and asymptomatic events diagnosed after the diagnosis was made.

In case of symptomatic embolic event, the date of occurrence was recorded. In case of asymptomatic embolic event, the date of the imaging procedure was noted. In patients who had more than one embolic event, the date of occurrence of or diagnosis of the first one was considered for analysis.

The 3 more frequent locations of embolic events were cerebral, splenic and renal and these 3 types of events were gathered into a variable called "frequent embolism".

Quantitative variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation and qualitative variables are expressed as absolute and relative frequency distributions. Comparisons by results of antibodies titrations were realized with Student's t test for continuous variables and χ^2 test for qualitative variables. Non-parametric Wilcoxon test and Fisher's exact test were used when parametric test were not applicable.

In order to analyze the occurrence of embolic events (overall embolism, frequent embolism and cerebral embolism), survival curves according to the positivity / negativity of antibodies titration were generated by the Kaplan–Meier method and compared with log-rank tests. Bi and multivariate Cox regression analysis for each outcome were performed to assess main factors of occurrence of embolic events. Only variables significant in bivariate analysis were candidate for all multivariate analysis. A stepwise variable selection method with a sle=0.1 and sls=0.05 was applied.

Results are expressed as hazard ratios (HR) with a 95% confidence interval. For all tests, $p < 0.05$ was considered significant. All statistical analyses were performed using SAS 9.3 (SAS Institute, Cary NC)

RESULTS

Patients

From January 2007 to December 2012, 280 patients were hospitalized at the University Hospital of Nancy for suspected infective endocarditis and had frozen specimens.

Among those 280 patients, 105 were finally excluded from the analysis for the following reasons: 1) 14 patients with recurrent episodes of IE, 2) 29 patients with incomplete data for the application of the Duke-Li classification, 3) 2 patients less than 18 years old, 4) 1 patient with a previously known aPL syndrome and 1 with lupus, 5) 16 patients with a final alternate diagnosis and 4 excluded IE according to the Duke-Li classification, 5) 13 patients with a delay between blood sample and diagnosis of IE longer than 21 days, 6) 3 patients who had no symptomatic embolic events and no imaging procedure, 7) 22 patients with possible IE (Figure 1).

So, our final population consisted of 175 patients with a definite IE according to the Duke-Li classification. The characteristics of the population are described in Table 1.

Embolic events

Among the 175 patients, 110 patients (62.9%) had an embolic event: 21 symptomatic and 15 asymptomatic events diagnosed before the diagnosis of IE was made, and 29 symptomatic and 45 asymptomatic events occurring or diagnosed after the diagnosis of IE.

Locations of embolic events were: 47 cerebral embolisms (26.9%), 42 splenic infarcts (24%), 41 pulmonary embolisms (23.4%), 20 renal infarcts (11.4%), 5 liver abscesses (2.9%), 5 peripheral embolisms (2.9%) and 4 coronary embolisms (2.3%).

aPL antibodies assay

Mean delay between diagnosis and blood sampling was 2.4 ± 4.3 days, range 1 – 19 days. Among the 175 patients, 57 (32.6%) patients had a positive INOVA screening for anticardiolipin antibodies. Those 57 patients more frequently had renal (19.3% vs 7.6%) or splenic (33.3% vs 19.5%) embolism (respectively $p=0.023$ and $p=0.044$) and exhibited a trend toward a higher rate of frequent embolism (cerebral, renal and splenic, 54.4% vs 39%, $p=0.054$) than others.

The 57 patients with positive screening were further studied by anti-aCL and anti- $\beta 2$ GPI antibodies ELISA assays. Among those patients, 31 (17.7%) had at least one positive titer of aPL antibodies. Ten patients (5.7%) had positive anti-aCL IgG, 14 (8.0%) had positive anti-aCL IgM, 7 (4%) had positive anti- $\beta 2$ GPI IgG and 8 (4.6%) had positive anti- $\beta 2$ GPI IgM antibodies. Nineteen patients (9.7%) had at least one positive IgM antibodies.

Rate of embolic events according to the results of aPL antibodies assay

The univariate comparisons of the rates of embolic events according to the positivity of antibodies assay are reported in Table 2. There were no differences among embolic rates according to the results of anti-aCL IgG antibodies and the only difference for the results of anti- β 2GPI IgG antibodies was the highest rate of symptomatic embolic events in positive patients (71.4% vs 28.1%, $p=0.0258$). Cerebral embolism was significantly more frequent among patients with positive anti- β 2GPI IgM antibodies (62.5% vs 25.1%, $p=0.0034$). Patients with positive aCL IgM antibodies had more frequent embolic events, (cerebral, splenic and renal embolisms) with a very significant higher rate of frequent embolisms (79% vs 41%, $p=0.0066$) than negative patients.

Factors associated with embolic event in multivariate analysis

By Cox multivariate analysis, factors associated with the occurrence of any embolic event after diagnosis of IE were positive anti- β 2GPI IgM antibodies (OR=3.59, CI(1.52-8.45), $p=0.0034$), size of the vegetation longer than 15 mm and creatinine level (at the beginning of hospitalization) higher than 180 μ moles/L. The only factors associated with the occurrence of cerebral embolism after diagnosis of IE were positivity of aCL (OR=2.68, CI(1.15-6.24), $p=0.02$) and anti- β 2GPI IgM antibodies (OR=4.55, CI(1.72-12.1), $p=0.002$) (Table 3).

During the hospitalization and after the diagnosis of IE, the occurrence of embolic events over time was significantly more frequent among patients with positive anti- β 2GPI IgM antibodies (log-rank $p=0.0035$) than in other patients (Figure 2), but the difference was not significant for aCL IgG/IgM and anti β 2GPI IgG antibodies.

On the same manner, the occurrence of cerebral embolic events over time was also significantly more frequent among patients with positive anti β 2GPI and anti aCL IgM antibodies (log-rank $p=0.0037$ and $p< 0.0001$ respectively).

DISCUSSION

Main results

The main results of our study are the following: 1) 17.7% of patients with infective endocarditis have positive aPL antibodies, 2) the rate of embolisms is significantly higher among patients with positive isotype IgM aPL antibodies, 3) by multivariate analysis, anti- β 2GPI and aCL IgM antibodies are the only predictors of the occurrence of cerebral embolism after the diagnosis of IE, 4) the occurrence of a new embolic event after the diagnosis of IE analyzed by Kaplan-Meier curves is significantly higher among patients with positive anti- β 2GPI IgM antibodies.

aPL and infective endocarditis

There are many discrepancies over the frequency of positive aPL antibodies among patients with IE. Kupferwasser analyzed anti aCL antibodies and lupus anticoagulant and reported a global rate of 14% of positivity among 91 patients(1). In the series of Million, the frequency of positive aCL IgG antibodies among 100 IE patients was reported as high as 17% to be compared to our rate of 5.7%. Santiago found a rate of 50% of positive aCL IgG or IgM in a series of 16 patients (36) and Bojalil reported rates of 58% of positive aCL IgG, 47% positive aCL IgM and 5% positive anti- β 2GPI IgG among 19 patients with IE(37).

The main explanation of these discrepancies is probably related to the different thresholds of positivity and to the lack of standardization of the laboratory techniques. In our study, on a large population of consecutive patients with IE, we applied the 99th percentile thresholds for aCL and anti- β 2GPI IgG and IgM as recommended for the diagnosis of aPL syndrome(2).

The global rate of patients with positive aPL is 17.7% and the most frequent antibodies are aCL IgM with a rate of 8%. Of note, we also performed the analysis at a level of 95th percentile for anti aCL antibodies and found 20 positive IgG (11%) and 25 positive IgM antibodies (14.3%)(complementary data). Shoenfeld underlined the fact that aCL IgM are the most frequent aPL antibodies produced during infection(42). Molecular mimicry between pathogen and β 2GPI may cause the production of aPL antibodies(42)(43)(44). These antibodies contemporary of infection are supposed to be transient. Unfortunately, we did not perform a second titration of aPL antibodies 12 weeks after the initial specimen collection, so that we do know neither the relative evolution of IgG and IgM isotypes or the rate of negativation of aPL antibodies after the resolution of the infectious episode.

Embolic events in infective endocarditis

The frequency of embolic events ranges from 20 to 50% of cases (45% in the French survey(10)) depending on the series. Cerebral embolism alone represents more than half of those accidents. A recent study showed that when performing routine MRI in patient with acute IE, as high as 82.5% of these patients had cerebral lesions, of whom 64% were ischemic and only 12% were symptomatic (45).

Embolic events occur mainly in the early evolution of IE. They occur before treatment in around one third of the cases, and are then often the clinical manifestation that reveals IE(13). It was observed that the risk of embolic stroke during treatment of infective endocarditis is important during the first week of antibiotic therapy, decreases during the second week to near zero from the third week of treatment(12)(16)(14)(15). The antibiotic treatment, initiated as early as possible, is known to reduce the risk of embolism of IE patients (13)(16)(17). However, some patients still present embolic events despite the set up of an appropriate medical treatment.

Many predictors of embolism have been described: size and mobility of the vegetation, mitral location, responsible micro-organisms (especially *Staphylococcus aureus*), pre-existing embolic events(13)(17)(28)(46). However, the individual risk of the patients remains difficult to predict.

Biological markers and embolic occurrence in infective endocarditis

Our results showed that the presence of positive IgM isotypes of the anticardiolipin and β 2-glycoprotein-I antibodies is associated with an increased risk of embolic events. More specifically, patients with positive aCL IgM antibodies have more frequent embolisms, renal and splenic embolism, and a trend toward more frequent cerebral embolisms and patients with positive anti B2GPI IgM antibodies have more frequently cerebral embolisms. Furthermore, multivariate analysis showed that aCL IgM antibodies were the strongest predictor of embolic events and that aCL and B2GPI IgM antibodies were the only predictive factors of cerebral embolic events after the diagnosis of IE. IgG isotypes were not associated with an embolic risk in our study.

Very few studies have assessed the relationship between biological markers and embolic risk. Our results confirm the previous findings of Kupferwasser who reported an embolic event in 61% of patients with positive aPL versus 23% of patients with negative aPL ($p=0.008$)(1). Ileri showed the impact of endothelial cell and platelet activation, systemic coagulation activity, and fibrinolytic capacity on the subsequent risk of thromboembolic events(30). These events were associated with an increased serum level of many markers of thrombus formation but no cut-off value was identified. More recently, the same authors described a significantly increased mean platelet volume among patients with embolic events as compared to patients without(47). Thuny *et al* also reported that circulating matrix metalloproteinase (MMP9) serum level was associated with the risk of embolism during IE and remained a predictor of new embolic event after adjustment for vegetation(29).

Limitations

Our study has some limitations. Although the initial population gathered more than 280 potential cases, a lot of them could not be used for the final study. This resulted in relatively small numbers of cases both of patients with different types of embolism and of patients with positive aPL antibodies. Despite these small numbers, very interesting results could be found. However, we could not predict the occurrence of new symptomatic events that would have been more interesting from a clinical point of view.

Another limitation on the clinical impact of our study is the fact that current methods of titration of aPL antibodies are not automatized. Thus, their results cannot be obtained in emergency and per se cannot be easily implemented in the current therapeutic algorithm of prevention of recurrent embolism.

Clinical implications and conclusion

Although recent international guidelines recommend to perform early valvular surgery in patients with large vegetations associated with recurrent emboli or other indications of surgery, the decision to operate can be very difficult in patients with isolated large vegetations(48) or in patients with contra-indications to imaging procedures.

The titration of aPL antibodies with the most up to date laboratory techniques, and more specifically of aCL and anti- β 2GPI IgM isotypes which have been shown in our study to be strongly linked to embolic complications, could be an interesting help in the therapeutic decisional algorithm of difficult-to-treat IE patients.

Tableau 1: Study population characteristics

	N / mean	% / SD
Patients' characteristics		
Age, years (mean, SD)	61.1	16.9
Sex (men)	119	68.0
Charlson index (mean, SD)	1.9	2.1
At least one comorbidity	89	50.9
Diabetes mellitus	47	26.9
Intravenous drug use	13	7.4
Cardiac history		
Underlying heart disease (HD)		
Prosthetic valve	41	23.4
No previously known HD	102	58.3
Previously known HD without prosthesis	32	18.3
Previous IE	11	6.3
Intracardiac device (PM/ICD)	35	20.0
Clinical and biological features		
Fever	157	91.8
Heart failure	55	31.4
Embolic event	110	62.9
Cerebral embolism	47	26.9
Pulmonary embolism	41	23.4
Renal infarct	20	11.4
Splenic infarct	42	24
Symptomatic embolism	50	29.9
Septic shock	23	13.1
Serum creatinine ≥ 120 mg/l	69	41.3
Location of IE		
Aortic	53	36.1
Mitral	59	40.1
Aortic and mitral	14	9.5
Tricuspid / right heart	21	14.3
Unknown	28	16.0
Cardiac lesions of IE		
Positive echocardiography	158	90.3
Vegetation	155	88.6
Cardiac abscess (echo + surgery)	34	19.4
Responsible microorganisms		
<i>Streptococcaceae</i>	76	43.4
<i>Staphylococcaceae</i>	61	34.9
Other microorganisms or ≥ 2	32	18.3
No microorganism identified	6	3.4
Outcome		
Cardiac surgery	86	49.1
In-hospital death	30	17.5

Tableau 2: Comparison of the rates of embolic events according to the results of antibodies assay

Type of embolism	Anti-cardiolipin IgG			Anti-cardiolipin IgM			Anti-B2GPI IgG			
	Positive N=10	Negative N=165	P value	Positive N=14	Negative N=161	P value	Positive N=7	Negative (N=168)	P value	Posi N=
Embolic events	5 (50%)	105 (63.6%)	ns	13 (92.9%)	97 (60.2%)	0.0154	6 (85.7%)	104 (61.9%)	ns	6 (75
Symptomatic embolic events	1 (10%)	49 (31.2%)	ns	6 (46.2%)	44 (28.6%)	ns	5 (71.4%)	45 (28.1%)	0.0258	3 (42.9
Embolism after diagnosis	3 (30%)	73 (44.2%)	ns	8 (57.1%)	68 (42.2%)	ns	4 (57.1%)	72 (42.9%)	ns	6 (75
Cerebral embolism	2 (20%)	45 (27.3%)	ns	7 (50%)	40 (24.8%)	0.0577	3 (42.9%)	44 (26.2%)	ns	5 (62.5
Splenic embolism	3 (30%)	39 (23.6%)	ns	7 (50%)	35 (21.7%)	0.0435	2 (28.6%)	40 (23.8%)	ns	4 (50
Renal embolism	0 (0%)	20 (12.1%)	ns	5 (35.7%)	15 (9.3%)	0.0120	2 (28.6%)	18 (10.7%)	ns	2 (25
Frequent embolism	4 (40%)	73 (44.2%)	ns	11 (78.6%)	66 (41%)	0.0066	4 (57.1%)	73 (43.5%)	ns	6 (75
Pulmonary embolism	1 (10%)	40 (24.2%)	ns	3 (21.4%)	38 (23.6%)	ns	2 (28.6%)	39 (23.2%)	ns	1 (12.5
Coronary embolism	0 (0%)	4 (2.4%)	ns	1 (7.1%)	3 (1.9%)	ns	1 (14.3%)	3 (1.8%)	ns	2 (25
Liver embolism	0 (0%)	5 (3%)	ns	1 (7.1%)	4 (2.5%)	ns	1 (14.3%)	4 (2.4%)	ns	1 (12.5
Peripheral embolism	0 (0%)	5 (3%)	ns	0 (0%)	5 (3.1%)	ns	1 (14.3%)	4 (2.4%)	ns	0 (0%

Tableau 3: Results of Cox multivariate analysis on the occurrence of embolic events and cerebral embolism after the diagnosis of IE

	Embolic event after diagnosis of IE		Cerebral embolism after diagnosis of IE	
	OR [95%CI]	P value	OR [95%CI]	P value
Anti aCL IgM positive			2.68 [1.15- 6.24]	0.02
Anti B2GPI IgM positive	3.59 [1.52-8.45]	0.0034	4.55 [1.71-12.10]	0.002
Creatinine>180 μ moles/L	2.87 [1.62-5.08]	0.0003		
Vegetation size > 15 mm	2.33 [1.34-4.07]	0.003		

Figure 1: flow chart of the study population

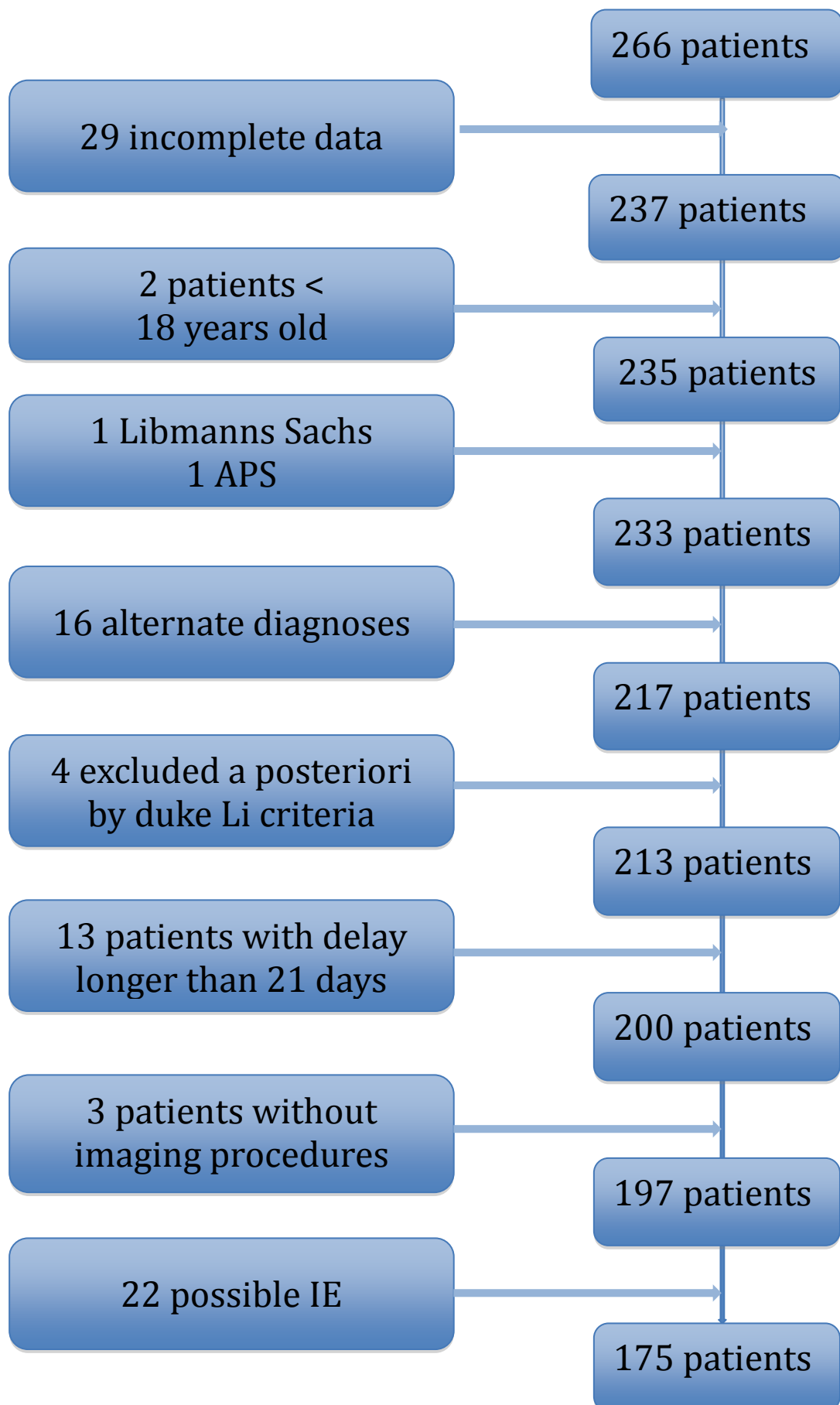
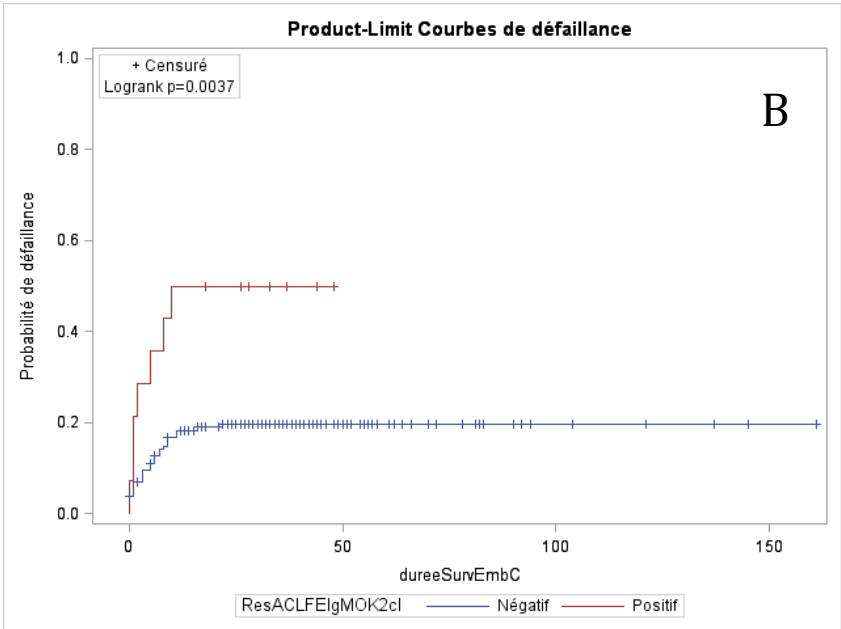
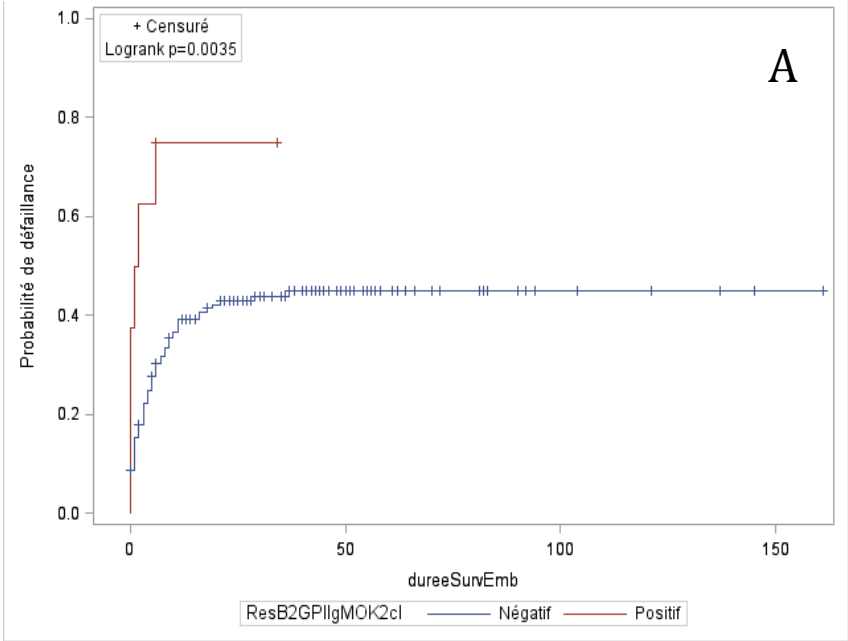
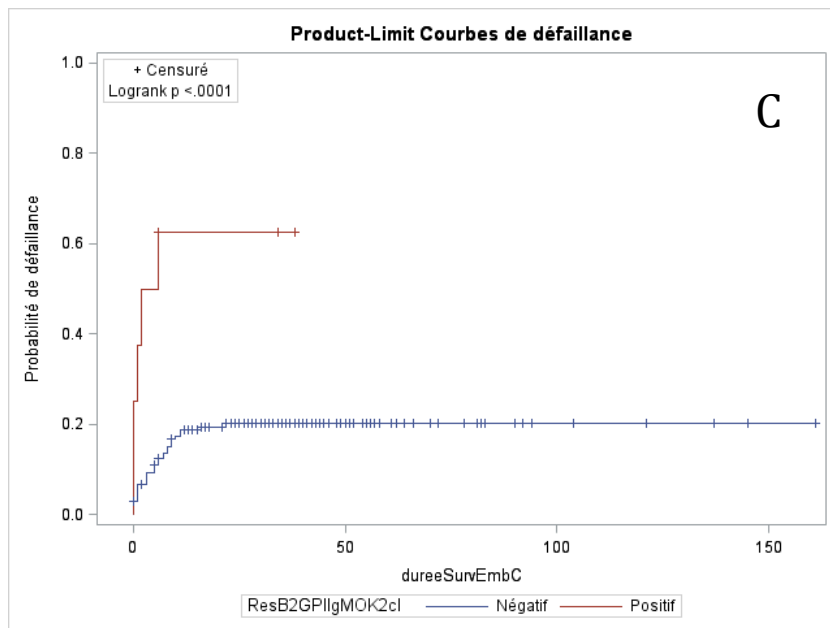


Figure 2: Kaplan-Meier curves of (A) the occurrence of embolic events after diagnosis according to the positivity of anti B2GPI IgM antibodies ; (B) the occurrence of embolic events after diagnosis according to the positivity of anti aCL IgM antibodies ; (C) the occurrence of embolic events after diagnosis according to the positivity of anti B2GPI IgM antibodies





BIBLIOGRAPHIE

1. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol.* avr 1999;33(5):1365- 71.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* févr 2006;4(2):295- 306.
3. Cervera R, Asherson RA. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics. *Immunobiology.* 13 déc 2005;210(10):735- 41.
4. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis.* mai 2003;62(5):388- 93.
5. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep.* juin 2007;9(3):212- 8.
6. Sène D, Piette J-C, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev.* févr 2008;7(4):272- 7.
7. Amin NM. Antiphospholipid syndromes in infectious diseases. *Hematol Oncol Clin North Am.* févr 2008;22(1):131- 43, vii - viii.
8. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J.* mars 1995;16(3):394- 401.
9. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: Results of a 1-year survey in france. *JAMA.* 3 juill 2002;288(1):75- 81.
10. Selton-Suty C, Célard M, Moing VL, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis.* 5 janv 2012;54(9):1230- 9.
11. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications: Three Successive Population-Based Surveys. *Journal of the American College of Cardiology.* 29 mai 2012;59(22):1968- 76.
12. Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *The Lancet.* 10 janv 2004;363(9403):139- 49.
13. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of Embolism and Death in Infective Endocarditis: Prognostic Value of Echocardiography A Prospective Multicenter Study. *Circulation.* 7 mai 2005;112(1):69- 75.

14. 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). *American Heart Journal*. déc 2007;154(6):1086- 94.
15. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, et al. Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. *Circulation*. 22 déc 1998;98(25):2936- 48.
16. 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*. 15 avr 1991;114(8):635- 40.
17. Vilacosta I, Graupner C, SanRomán J, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 mai 2002;39(9):1489- 95.
18. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Makowski T, Meyer Jür. Effect of antibiotic treatment on vegetation size and complication rate in infective endocarditis. *Clin Cardiol*. 1 févr 1997;20(2):132- 40.
19. 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*. 9 oct 2000;160(18):2781- 7.
20. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2007;44(3):364- 72.
21. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia J-F, 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*. août 2011;32(16):2003- 15.
22. Tleyjeh IM, Kashour T, Zimmerman V, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. The role of valve surgery in infective endocarditis management: a systematic review of observational studies that included propensity score analysis. *Am Heart J*. nov 2008;156(5):901- 9.
23. Tleyjeh IM, Ghomrawi HMK, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, et al. The Impact of Valve Surgery on 6-Month Mortality in Left-Sided Infective Endocarditis. *Circulation*. 4 mars 2007;115(13):1721- 8.
24. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Georgescu G, Ghomrawi HMK, Hoskin TL, Enders FB, et al. The association between the timing of valve surgery and 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Heart*. 7 janv 2008;94(7):892- 6.
25. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 10 janv 2009;30(19):2369- 413.
26. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 5 janv

2005;91(5):571- 5.

27. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. juin 1997;10(5):562- 8.
28. Fabri J, Issa VS, Pomerantzeff PMA, Grinberg M, Barretto ACP, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *International Journal of Cardiology*. 28 juin 2006;110(3):334- 9.
29. Thuny F, Habib G, Le Dolley Y, Canault M, Casalta J-P, Verdier M, et al. Circulating matrix metalloproteinases in infective endocarditis: a possible marker of the embolic risk. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e18830.
30. Ileri M, Alper A, Senen K, Durmaz T, Atak R, Hisar I, et al. Effect of infective endocarditis on blood coagulation and platelet activation and comparison of patients with to those without embolic events. *Am J Cardiol*. 15 mars 2003;91(6):689- 92.
31. Wahl D, Saadi L, Perret-Guillaume C, Membre A, Frederic M, Devignes J, et al. Syndrome des antiphospholipides. Classification actuelle et indications thérapeutiques. *Médecine thérapeutique*. 1 mars 2007;13(2):111- 21.
32. De Groot PG, Derksen RHWM. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1 août 2005;3(8):1854- 60.
33. Verhamme P, Hoylaerts MF. Hemostasis and inflammation: two of a kind? *Thromb J*. 2009;7:15.
34. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. juill 2013;39(5):559- 66.
35. Tincani A, Allegri F, Sanmarco M, Cinquini M, Taglietti M, Balestrieri G, et al. Anticardiolipin Antibody Assay: a Methodological Analysis for a better Consensus in Routine Determinations A Cooperative Project of the European Antiphospholipid Forum. *Thromb Haemost*. 2001;86(2):575- 83.
36. Santiago MB, Cossermelli W, Tuma MF, Pinto MN, Oliveira RM. Anticardiolipin antibodies in patients with infectious diseases. *Clin Rheumatol*. mars 1989;8(1):23- 8.
37. Bojalil R, Mazón-González B, Carrillo-Córdova JR, Springall R, Amezcua-Guerra LM. Frequency and clinical significance of a variety of autoantibodies in patients with definite infective endocarditis. *J Clin Rheumatol*. mars 2012;18(2):67- 70.
38. Million M, Walter G, Bardin N, Camoin L, Giorgi R, Bongrand P, et al. Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis*. juill 2013;57(1):57- 64.
39. Tincani A, Allegri F, Balestrieri G, Reber G, Sanmarco M, Meroni P, et al. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):553- 8.
40. Regnault V, De Maistre E, Wahl D, Lecompte T. Monovalent binding of autoantibodies to β 2-glycoprotein I, detected using surface plasmon resonance at low antigen density. *British Journal of Haematology*. 1 avr 2000;109(1):187- 94.

41. De Moerloose P, Reber G, Musial J, Arnout J. Analytical and clinical performance of a new, automated assay panel for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1 juill 2010;8(7):1540- 6.
42. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni P-L. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. janv 2006;65(1):2- 6.
43. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *Journal of Clinical Investigation*. 15 oct 2001;108(8):1097- 104.
44. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, et al. Bacterial induction of autoantibodies to β 2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 15 mars 2002;109(6):797- 804.
45. Iung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, et al. Determinants of Cerebral Lesions in Endocarditis on Systematic Cerebral Magnetic Resonance Imaging A Prospective Study. *Stroke*. 11 janv 2013;44(11):3056- 62.
46. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, Mattucci I, Crapis M, Stellini R, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(1):230.
47. Ileri M, Kanat S, Orhan G, Bayır PT, Gürsoy HT, Sahin D, et al. Increased mean platelet volume in patients with infective endocarditis and embolic events. *Cardiol J*. 27 mars 2014;
48. Desch S, Freund A, de Waha S, Eitel I, Lurz P, Stiermaier T, et al. Outcome in Patients With Left-Sided Native-Valve Infective Endocarditis and Isolated Large Vegetations. *Clin Cardiol*. 1 août 2014;n/a - n/a.
49. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1 oct 2009;7(10):1737- 40.
50. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus--a meta-analysis. *Lupus*. 1997;6(5):467- 73.
51. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus*. 1998;7(1):15- 22.
52. Lecompte T, Wahl D, Perret-Guillaume C, Hemker HC, Lacolley P, Regnault V. Hypercoagulability resulting from opposite effects of lupus anticoagulants is associated strongly with thrombotic risk. *Haematologica*. 1 mai 2007;92(5):714- 5.
53. Regnault V, Hemker HC, Wahl D, Lecompte T. Phenotyping the haemostatic system by thrombography—potential for the estimation of thrombotic risk. *Thrombosis Research*. 2004;114(5-6):539- 45.

COMPLÉMENT DE RESULTATS

D'autres analyses statistiques ont été faites dont voici les résultats :

Une analyse avec des seuils au 95^{ème} percentile pour les anticorps anti-cardiolipine

Ces résultats montrent des résultats moins performants en termes de lien avec la survenue d'évènements emboliques et il nous a donc semblé plus judicieux d'utiliser les critères plus sévères du 99^{ème} percentile, critères qui ont été retenus comme critères biologiques pour la classification des syndromes des antiphospholipides.

Néanmoins on note un taux significativement plus important d'embolie rénale (24% vs 9,3%, $p=0.0443$) et splénique (40% vs 21,3%, $p=0.043$) en cas de dosage positif des aCL pour l'isotype IgM. Tout comme pour le dosage avec le seuil au 99^{ème} percentile, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes étudiés pour le dosage de l'isotype IgG.

Tableau 4 : Comparaison du taux d'embolies en fonction du dosage des aCL avec un seuil 95^{ème} percentile

Type of embolic event	antiACL IgG (95%)			antiACL IgM (95%)		
	Positive N=20	Negative N=155	P value	Positive N=25	Negative N=150	P value
Embolic events	13 (65%)	97 (62.6%)	ns	19 (76%)	91 (60.7%)	ns
Symptomatic embolic events	5 (25%)	45 (30.6%)	ns	9 (37.5%)	41 (28.7%)	ns
Embolism after diagnosis	10 (50%)	66 (42.6%)	ns	11 (44%)	65 (43.3%)	ns
Cerebral embolism	6 (30%)	41 (26.5%)	ns	9 (36%)	38 (25.3%)	ns
Splenic embolism	7 (35%)	35 (22.6%)	ns	10 (40%)	32 (21.3%)	0.0430
Renal embolism	2 (10%)	18 (11.6%)	NA	6 (24%)	14 (9.3%)	0.0443
Frequent embolism	9 (45%)	68 (43.9%)	ns	15 (60%)	62 (41.3%)	ns
Pulmonary embolism	4 (20%)	37 (23.9%)	NA	5 (20%)	36 (24%)	ns
Coronary embolism	1 (5%)	3 (1.9%)	ns	2 (8%)	2 (1.3%)	ns
Liver embolism	0 (0%)	5 (3.2%)	NA	1 (4%)	4 (2.7%)	ns
Peripheral embolism	0 (0%)	5 (3.2%)	NA	0 (0%)	5 (3.3%)	NA

Une analyse de régression logistique multivariée pour tester la probabilité d'avoir un évènement embolique en fonction de la positivité des taux d'aPL

Les facteurs associés à la probabilité d'avoir une embolie en analyse multivariée sont les suivants : IgM anti aCL : OR = 11.7 [1.4-94.4], $p=0.02$; Insuffisance cardiaque : OR = 0.5 [0.2-1], $p=0.05$; Choc septique : OR = 3.9 [1.2-12.3], $p=0.02$. Le seul facteur associé à la probabilité d'avoir une embolie cérébrale en multivariée est la positivité des IgM anti aCL (OR=4.9 [1.5-15.8], $p=0.007$).

Figure 3: Histogramme de répartition du titre de l'isotype IgG des anticorps anti-cardiolipide et anti-B2GPI

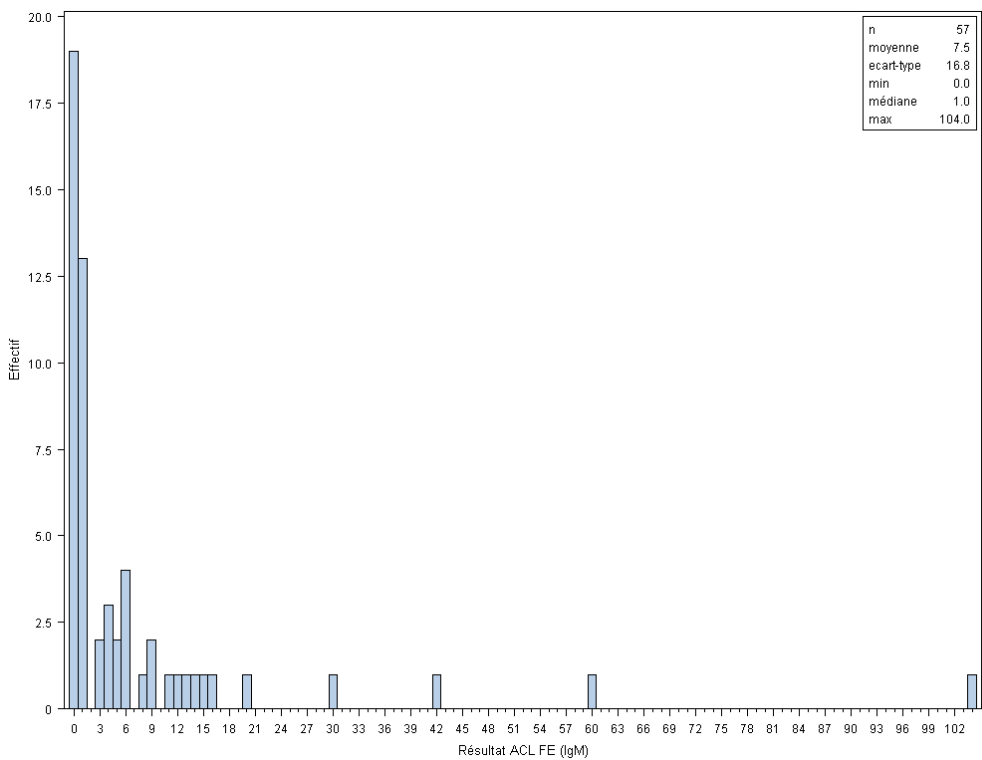
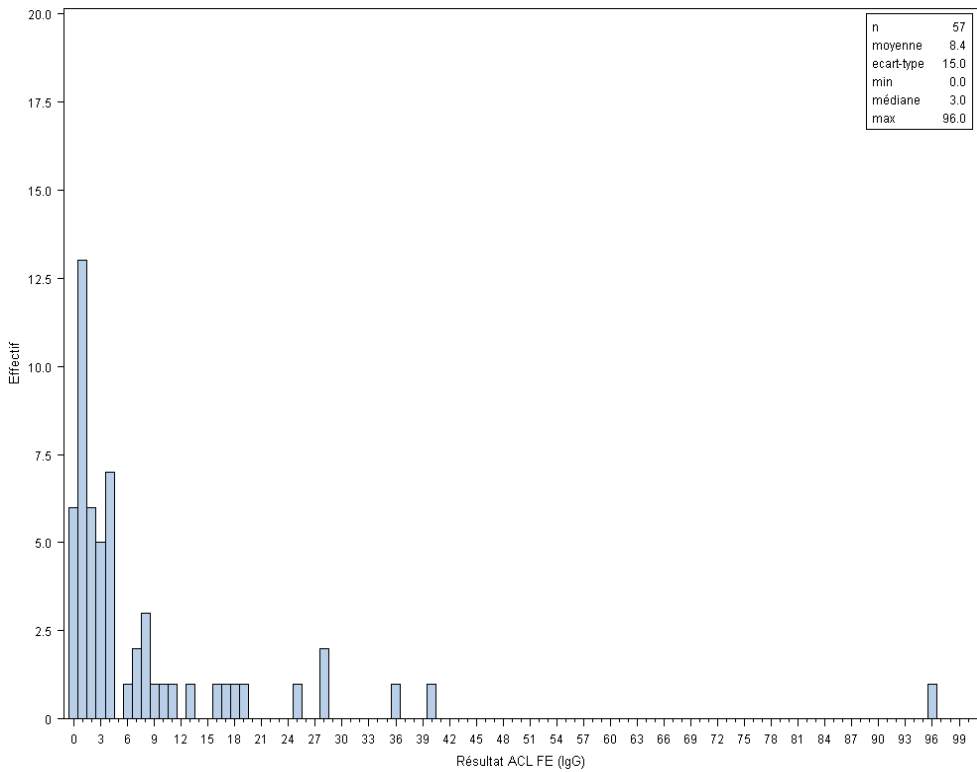
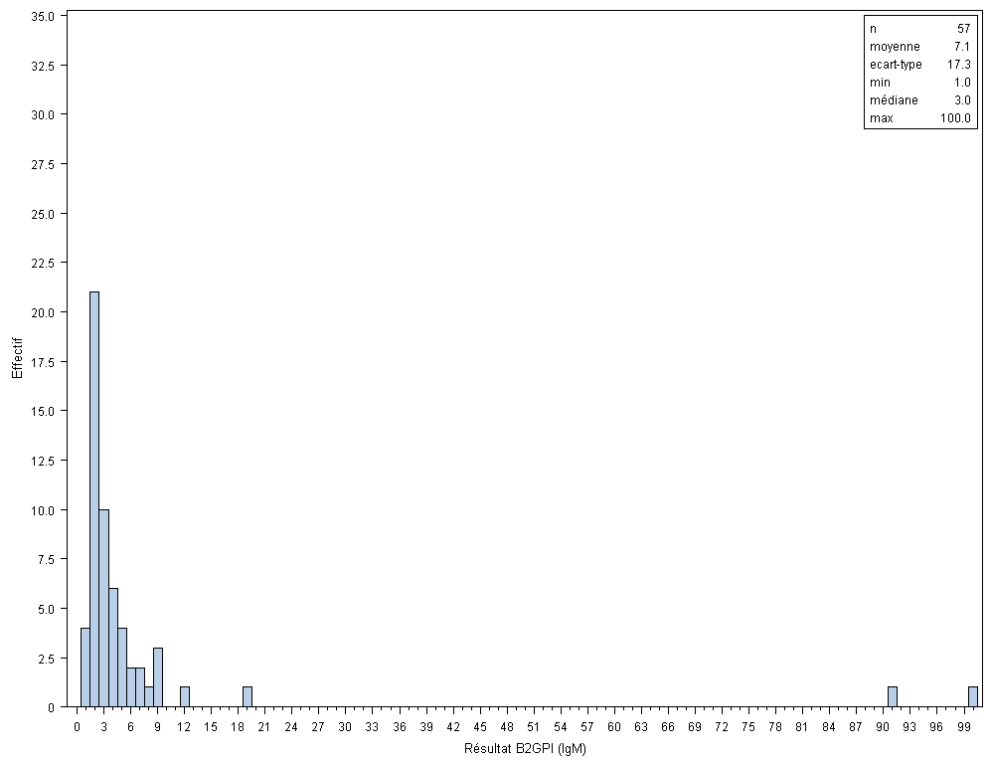
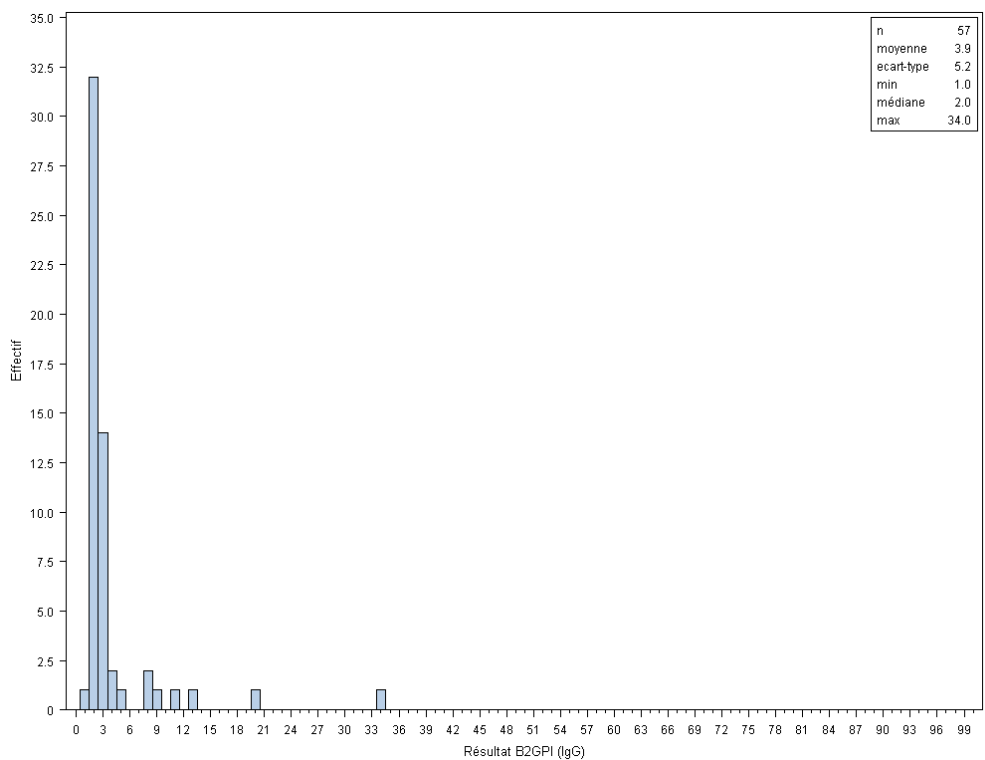


Figure 4: Histogramme de répartition du titre de l'isotype IgM des anticorps anti-cardiolipide et anti-B2GPI



COMPLÉMENT DE DISCUSSION

Dosages futurs

Dans notre étude, nous nous sommes limités au dosage des anticorps anti- β 2 glycoprotéine-I et anti-cardiolipide sans rechercher la présence d'un anticoagulant circulant(2).

La recherche d'un anticorps antiphospholipide par test de coagulation fait appel à une combinaison de tests : par exemple temps de céphaline avec activateur (réactifs dédiés à cette recherche) et test où la coagulation est déclenchée par le venin de vipère Russell (dRVVT) – au niveau du facteur X, ce qui présente l'avantage de ne pas être gêné par d'éventuelles modifications concomitantes des facteurs propres à la voie intrinsèque (par exemple franche élévation du facteur VIII en raison d'un syndrome inflammatoire)(49)

Nous savons que les anticorps antiphospholipides détectés par tests de coagulation sont associés à un risque de thrombose plus important que ceux qui sont détectés uniquement par les autres techniques dans le cadre du syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) associé au lupus(50)(51).

Une recherche spécifique d'anticoagulant circulant dans le cadre de l'endocardite infectieuse pourrait être réalisée afin de déterminer une association entre des événements emboliques et la présence d'anticoagulant circulant.

Les dosages ELISA visant d'autres molécules potentiellement associés dans la genèse de thrombose dans le SAPL mais n'étant pas reconnus dans les critères de classification actuels n'ont pas été recherchés dans notre étude. Cela est particulièrement vrai pour la recherche d'anticorps anti-phosphatidylsérine, anti-prothrombine, anti-phosphatidyléthanolamine ou dirigé contre des complexes phosphatidylsérine-prothrombine. C'est aussi le cas du dosage ELISA de l'isotype IgA anti-ancardiolipine et anti- β 2 glycoprotéine-I dont la pathogénicité n'a pas été clairement établi. Ils pourraient être dosés en parallèle des anticorps anti-cardiolipine et anti- β 2 glycoprotéine-I afin de déterminer leur pathogénie dans le cadre de pathologies infectieuses telle que l'endocardite infectieuse.

Les tests d'hypercoagulabilité ont fait l'objet de quelques études dont certaines suggèrent l'intérêt de la mesure des D-dimères et des fragments 1+2 (marqueurs d'activation de la coagulation *in vivo*), en complément des tests classiques. De même pourrait être doser le facteur von Willebrand comme biomarqueur endothélial. Ces biomarqueurs, dont la valeur clinique est reconnue dans les pathologies thromboemboliques, pourront faire l'objet d'études secondaires, associés au dosage des anticorps antiphospholipides. Cela permettrait également de mettre en évidence un groupe de patients présentant des aPL et un marqueur biologique d'hypercoagulabilité ou d'activation endothéliale, et ainsi de voir si ce groupe est plus particulièrement à risque d'événements emboliques.

Par ailleurs des profils particuliers, associés au risque de thrombose, ont été décrits par les tests mesurant le travail thrombinique total et sa sensibilité à l'action inhibitrice de la protéine C activée (phénotypage global et *in vitro* de la coagulation)(52)(53). Ces profils pourraient être recherchés dans une étude future et être associé au risque thrombotique et embolique dans l'EI.

Titration des aPL et analyse statistique en variable continue

En raison du petit nombre de sujets positifs, nous n'avons pas eu la possibilité d'analyser les valeurs des titres d'anticorps anti-cardiolipine et anti- β 2 glycoprotéine-I comme variable continue. Cela pourrait être réalisé sur une étude ultérieure avec un plus grand nombre de sujets recrutés et donc un plus grand nombre de sujets avec un titre élevé d'anticorps antiphospholipides.

L'objectif serait de déterminer un taux minimal en unité GPL ou MPL associé au risque de survenue d'un événement embolique qu'il soit cérébral ou non et donc de déterminer un seuil emboligène dans le cadre de l'EI, potentiellement différent du 99^{ème} percentile admis dans le SAPL.

IRM cérébrale

Dans notre étude, la majorité des événements emboliques cérébraux étaient déterminés par scanner cérébral. Cette technique, bien que facile d'accès, ne permet pas la détection des accidents emboliques de petite taille. La réalisation d'une IRM cérébrale systématique permettrait d'augmenter la sensibilité de détection des embolies cérébrales dans notre étude comme le suggère un récent travail publié dans Stroke(45).

Dosage de contrôle à 12 semaines

Dans notre étude, nous n'avons pas réalisé de dosage de contrôle à 12 semaines des anticorps antiphospholipides comme il l'est recommandé actuellement pour le diagnostic du SAPL(2).

Il serait en effet intéressant de contrôler à distance du dosage initial, la persistance de la positivité ou la négativation des anticorps dosés lors du diagnostic de l'EI. Il pourrait être envisageable notamment de comparer l'évolution du titre de ces anticorps en fonction de la stratégie thérapeutique mise en place (traitement médical versus traitement chirurgical).

Embolies symptomatiques et asymptomatiques

Dans notre étude nous avons pris en compte tous les événements emboliques. Qu'ils soient symptomatiques ou non. Dans le cas précis des embolies asymptomatiques, il s'agit d'une limite importante de notre étude. En effet, afin de montrer un intérêt clinique du dosage des aPL, il ne faudrait s'intéresser qu'aux événements survenus après le diagnostic de l'EI. Or il est impossible de dater les

embolies asymptomatiques sauf sur deux examens d'imagerie consécutifs, montrant l'occurrence d'un accident embolique, sans que celui-ci ait été cliniquement ressenti. Ainsi pour plus de rigueur il ne faudrait s'intéresser qu'aux événements emboliques symptomatiques, survenue après le diagnostic de l'EI et dont la positivité initiale des aPL pourrait modifier la prise en charge et ainsi présenter un intérêt clinique.

Une analyse secondaire sera réalisée pour les patients ayant présentés seulement une embolie symptomatique, mais cela ne représente que 30% de nos 175 patients.

Pour augmenter la puissance de cette analyse secondaire les patients présentant une endocardite possible selon les critères de Duke modifiés par Li pourront être inclus, de même l'étude pourra se poursuivre et avec plus de patients et de prélèvements et ainsi ne permettre d'inclure que les événements emboliques symptomatiques. Néanmoins cette analyse secondaire ne pourra être réalisée que secondairement.

Pour l'analyse en modèle multivarié de Cox ainsi que pour la réalisation des courbes de survie de Kaplan Meier, il n'a été pris en compte que les événements emboliques étant survenus dans les suites du diagnostic d'EI. Tous les événements emboliques dont la date de survenue était antérieure à la date du diagnostic de l'EI ont été exclus de ces analyses. Le but étant de montrer un lien entre dans la positivité des aPL et la survenue d'événements emboliques. Ainsi les événements emboliques survenus après le diagnostic de l'EI peuvent être symptomatique ou non, tant que le diagnostic de l'événement embolique, clinique ou para-clinique, est posé après celui de l'EI. Par ailleurs dans le cadre des embolies asymptomatiques, celles-ci sont le plus souvent mis en évidence par un examen d'imagerie réalisé à titre systématique et ne sont pas des événements révélateurs de l'EI.

ANNEXE 1

Case report form for infective endocarditis studies



Bordereau de recueil de données sur l'endocardite infectieuse Nancy-Besançon

Patient n° / ____/____/____/____/

Nom de l'ARC en charge de ce dossier

.....

Date de début du remplissage du CRF

/ ____/____/____/____/____/

Date de validation du CRF

/ ____/____/____/____/____/

Date de saisie du CRF

/ ____/____/____/____/____/

En cas de problèmes ou de questions, n'hésitez pas à nous contacter :

Bruno Hoen : bruno.hoen@univ-fcomte.fr 03.81.21.94.82

Catherine Chirouze cchirouze@chu-besancon.fr

Thanh Doco-Lecompte thanh.lecompte@chu-nancy.fr

Christine Selton-Suty c.suty-selton@chu-nancy.fr 03.83.15.32.28

1) Coordonnées du patient et de ses médecins

- Coordonnées du patient :

Nom du patient :

Nom de jeune fille :

Prénoms :

Date de naissance : /___/___/ ___/___/ ___/___/___/___/ Sexe : ☐H ☐F

Commune de naissance :ou numéro commune /___/___/___/

Département de naissance : /___/___/___/

Pays de naissance :

Adresse :

.....

.....

Code postal : /___/___/___/___/___/ Ville :

Tel : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/

- Médecin référent :

☐NC

Nom :

Adresse :

.....

Code postal : /___/___/___/___/___/ Ville :

Tél. : Fax : Email :

- Cardiologue traitant :

☐NC

Nom :

Adresse :

.....

Code postal : /___/___/___/___/___/ Ville :

Tél. : Fax : Email :

- Dentiste traitant :

☐NC

Nom :

Adresse :

.....

Code postal : /___/___/___/___/___/ Ville :

Tél. : Fax : Email :

2) Chronologie des premiers symptômes et de l'hospitalisation

- **Date des premières manifestations cliniques** /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/
- si date imprécise, ☐ < 1 mois ☐ 1 – 3 mois ☐ 3 – 6 mois ☐ > 6 mois ☐ NC
- **Date de la 1^{ère} consultation médicale** pour ces manifestations /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/
- **Manifestations cliniques motivant l'hospitalisation initiale :** ☐ NC
- ☐ fièvre ☐ insuffisance cardiaque ☐ accident embolique (si oui, lequel ?.....)
- ☐ autre (préciser

3) Antécédents cardiaques (précédant les premiers symptômes survenus avant l'hospitalisation)

- **Etat des valves au début de l'épisode (une et une seule case cochée par ligne) :**

	Valve native	Valvuloplastie sans anneau	Valvuloplastie avec anneau	Prothèse mécanique	Bioprothèse	Homogreffe	Autogreffe
Aortique	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Mitrale	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tricuspidale	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Pulmonaire	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

- **Si prothèse ou plastie valvulaire**, date de la dernière intervention : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/
- **Notion d'un souffle antérieurement connu mais non étiqueté :** ☐ O ☐ N ☐ NC
- **Existait-il une atteinte hémodynamique valvulaire connue avant l'actuelle endocardite**, ☐ O ☐ N ☐ NC
si oui, remplir le tableau

Valve	Fuite	Sténose
Aortique	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC
Mitrale	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC

Valve	Fuite	Sténose
Tricuspidale	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC
Pulmonaire	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC

- **Patient porteur de sondes endocavitaires :** ☐ O ☐ N ☐ NC
- Si oui, de quel type : ☐ pace maker ☐ défibrillateur
- Date de la première pose : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/ ☐ NC
- Date du dernier geste : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/ ☐ NC
- **Cardiopathie congénitale connue :** ☐ O ☐ N ☐ NC
- Si oui, type : ☐ Bicuspidie ☐ CIV ☐ CIA ☐ canal artériel ☐ Fallot ☐ sténose pulm ☐ Coarctation
- ☐ autre, préciser :
- Antécédent de correction chirurgicale : ☐ O ☐ N ☐ NC, si oui, date /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/
- **Autre(s) cardiopathie(s) :** ☐ O ☐ N ☐ NC
- ☐ Cardiomyopathie obstructive ☐ Autre Préciser :
- **Antécédent d'endocardite :** ☐ O ☐ N ☐ NC

Si oui, date de la dernière EI : /___/___/ /___/___/ /___/___/

Localisation : ☐ aortique ☐ mitrale ☐ tricuspide ☐ pulmonaire ☐ autre ☐ inconnue

Microorganisme responsable :

Lieu d'hospitalisation : ☐ NC

- **Antécédent de chirurgie cardiaque** autre que valvulaire : ☐ O ☐ N ☐ NC

Si oui, préciser :

4) Maladies associées préexistantes, facteurs de risque et habitus (voir définitions)

Diabète - type 1 : ☐ O ☐ N ☐ NC	Hépatopathie (2): ☐ O ☐ N ☐ NC
- type 2 sans insuline : ☐ O ☐ N ☐ NC	Troubles neurologiques : ☐ O ☐ N ☐ NC
- type 2 sous insuline : ☐ O ☐ N ☐ NC	- Antécédent d'AVC : ☐ O ☐ N ☐ NC
Diabète compliqué ☐ O ☐ N ☐ NC	- Hémiplégie : ☐ O ☐ N ☐ NC
HbA1c /___/___/, /___/ % ☐ NC	- Démence ☐ O ☐ N ☐ NC
HTA : ☐ O ☐ N ☐ NC	Maladie auto-immune (3): ☐ O ☐ N ☐ NC
Insuffisance coronaire : ☐ O ☐ N ☐ NC	Immunodépression (4) ☐ O ☐ N ☐ NC
- Infarctus <90 jours : ☐ O ☐ N ☐ NC	- VIH ☐ O ☐ N ☐ NC
- Angor instable : ☐ O ☐ N ☐ NC	Autre(s) maladie(s) (5) : ☐ O ☐ N ☐ NC
Insuffisance cardiaque : ☐ O ☐ N ☐ NC	Grossesse en cours : ☐ O ☐ N ☐ NC
Pathologie vasc périphérique: ☐ O ☐ N ☐ NC	- Si oui, terme prévu : /___/___/ /___/___/
Ins. respiratoire chronique : ☐ O ☐ N ☐ NC	Alcoolisme actuel : ☐ O ☐ N ☐ NC
Insuffisance rénale : ☐ O ☐ N ☐ NC	Tabagisme actuel : ☐ O ☐ N ☐ NC
Si oui, en dialyse ? ☐ O ☐ N ☐ NC	- nombre de paquets/années /___/___/___/
HD ☐ O ☐ N ☐ NC	Ttt anticoagulant à l'entrée ☐ O ☐ N ☐ NC
DP ☐ O ☐ N ☐ NC	Ttt par aspirine à l'entrée ☐ O ☐ N ☐ NC
Maladie néoplasique (1) : ☐ O ☐ N ☐ NC	Poids en kg /___/___/___/
Si oui:	Taille en cm /___/___/___/
- Métastases : ☐ O ☐ N ☐ NC	Ou BMI /___/___/, /___/___/
- Leucémie : ☐ O ☐ N ☐ NC	
- Lymphome : ☐ O ☐ N ☐ NC	

- (1) : Si oui, préciser : Evolutive : ☐O ☐N ☐NC
 (2) : Si oui, préciser : ☐modérée ☐sévère ☐NC
 (3) : Si oui, préciser :
 (4) : Si oui, préciser (cf liste) :
 (5) : Si oui, préciser :

- **Présence de matériel étranger extracardiaque** : ☐O ☐N ☐NC

- Prothèse articulaire ☐O ☐N ☐NC, si oui, préciser
- Prothèse vasculaire ☐O ☐N ☐NC, si oui, préciser
- Autre matériel ☐O ☐N ☐NC, si oui, préciser

5) Origine de l'infection

- Dans les 3 mois qui précèdent la date présumée des premiers signes en rapport avec l'endocardite, le patient a-t-il eu des gestes ou des situations à risque d'endocardite infectieuse ? ☐O ☐N ☐NC

Si oui, remplir le tableau correspondant

Geste à risque	Oui / Non	Date de réalisation	Antibioprophylaxie
Geste dentaire :	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC
Geste sur app digestif :	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC
Geste urologique :	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC
Geste ORL :	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC
Geste gynécologique :	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC
Geste cutané :	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC
Cathétérisme cardiaque :	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC
Autre (préciser) :	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC

Situations à risque

Accès veineux central de longue durée :	☐ O ☐ N ☐ NC	Toxicomanie IV active Par Subutex injecté	☐ O ☐ N ☐ NC ☐ O ☐ N ☐ NC
Porte d'entrée cutanée :	☐ O ☐ N ☐ NC	Autre (préciser)	☐ O ☐ N ☐ NC

- La source présumée de l'infection est-elle

- ☐communautaire ☐liée aux soins, acquise à l'hôpital
☐liée aux soins, non acquise à l'hôpital ☐NC

6) Signes cliniques (voir définitions)

- Signes généraux

- Fièvre $\geq 38^\circ$: ☐O ☐N ☐NC
Si oui, date d'apyrexie: /___/___/___/___/___/___/ ☐NC
- Score de Glasgow initial : /___/___/ ☐NC

- Signes périphériques évocateurs d'endocardite :

Splénomégalie ☐ O ☐ N ☐ NC	Faux panaris d'Osler ☐ O ☐ N ☐ NC
Taches de Roth ☐ O ☐ N ☐ NC	Hémorragies conjonctivales ☐ O ☐ N ☐ NC
Erythème de Janeway ☐ O ☐ N ☐ NC	Glomérulonéphrite ☐ O ☐ N ☐ NC
Purpura pétéchial ☐ O ☐ N ☐ NC	Hématurie ☐ O ☐ N ☐ NC

- Signes cardiaques

- Anomalies de l'auscultation : ☐O ☐N ☐NC
Si oui : souffle préexistant inchangé : ☐O ☐N ☐NC
apparition d'un nouveau souffle de régurgitation : ☐O ☐N ☐NC
modification d'un souffle préexistant : ☐O ☐N ☐NC
- Insuffisance cardiaque : ☐O ☐N ☐NC
Si oui : ☐IVG ☐IVD stade NYHA maximal : /___/ ☐NC
nécessité d'introduction ou de majoration d'un ttt diurétique : ☐O ☐N ☐NC
si oui, à quelle date /___/___/___/___/___/___/
- Nouveau trouble de conduction : ☐O ☐N ☐NC
Si oui : ☐BAV 1 ☐BAV 2 ☐BAV 3 ☐BB

- Manifestations neurologiques :

☐O ☐N ☐NC

Si oui, remplir le tableau

Type	Symptomatique	Date de survenue ou de diagnostic si asymptomatique
Embole cérébral ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/
Hémorragie cérébrale ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/
AVC non précisé ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/
AIT ☐ O ☐ N ☐ NC		/__/_/ __/_/ __/_/
Méningite aseptique ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/
Méningite septique ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/
Abcès cérébral ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/

- Manifestations emboliques autres que cérébrales : ☐O ☐N ☐NC

Si oui, remplir le tableau

Type	Symptomatique	Date de survenue ou de diagnostic si asymptomatique
Embole / abcès pulmonaire ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/
Embole / abcès splénique ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/
Embole coronaire ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/
Embole / abcès rénal ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/
Embole / abcès hépatique ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/
Embole périphérique ☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/__/_/ __/_/ __/_/

- Autres manifestations :

• Choc septique: ☐O ☐N ☐NC

Date de survenue : /__/_/ __/_/ __/_/

• Anévrysme mycotique : ☐O ☐N ☐NC
/__/_/

Si oui, date de diagnostic : /__/_/ __/_/

- Localisation :

.....

- Symptomatique : ☐O ☐N ☐NC,

Si oui, découvert à l'occasion de la rupture
avant la rupture

☐O ☐N ☐NC
☐O ☐N ☐NC

- Type de prise en charge : ☐ surveillance ☐ embolisation ☐ chirurgie ☐ autre

- Evolution :

.....

• Spondylodiscite : ☐O ☐N ☐NC Arthrite : ☐O ☐N ☐NC

• Infection de matériel étranger : ☐O ☐N ☐NC Si oui, préciser.....

• Nécessité d'une hémodialyse aiguë : ☐O ☐N ☐NC Date de début : /__/_/ __/_/ __/_/

- Persistance de la dialyse à la sortie du patient : ☐O ☐N ☐NC

• Autre complication : ☐O ☐N ☐NC Préciser.....

7) Données biologiques

Valeur		A l'admission	+ haute valeur (avt chir si opéré)	+ haute ap chir si opéré
Leucocytes (10 ³ /ml ou G/l)		/___/___/___/		
CRP (mg/l)		/___/___/___/	/___/___/___/	/___/___/___/
Créatinine ☐ mg/l ☐ μmol/l		/___/___/___/	/___/___/___/	/___/___/___/
Procalcitonine ng/ml	☐ NF		/___/___/___/	

Facteurs rhumatoïdes : ☐ positif ☐ négatif ☐ NF CIC : ☐ positif ☐ négatif ☐ NF

8) Données microbiologiques

- Microorganismes responsables de l'endocardite

	Germe n°1	Germe n°2	Germe n°3
Identification			
Date d'isolement	/___/___/___/___/___/	/___/___/___/___/___/	/___/___/___/___/___/
Isolé d'hémocultures ?	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N
Si oui, nb d'hémocultures positives à ce germe	/___/___/	/___/___/	/___/___/
Isolé de culture de valve ?	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N
Autre site d'isolement ? préciser.....	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N

- Hémocultures

- Nombre total d'hémocultures réalisées : /___/___/
- Nombre d'hémocultures réalisées avant toute antibiothérapie : /___/___/
- Date de la première hémoculture réalisée : /___/___/ /___/___/
- Si hémocultures positives, nombre total d'hémocultures positives /___/___/
date de la dernière hémoculture positive : /___/___/ /___/___/
- Si hémocultures négatives, le patient a-t-il reçu un traitement antibiotique dans les 7 jours précédant l'hémoculture ? ☐ O ☐ N ☐ NC

- Si traitement chirurgical ou autopsie

Type de prélèvement	Examen direct	Culture	Microorganisme isolé
Valve(s)	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF/NA	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF/NA	
PM (boîtier, poche, sondes)	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF/NA	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF/NA	
Autre	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF/NA	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF/NA	

- Diagnostic moléculaire par PCR

☐O ☐N ☐NC

- Sur valve cardiaque ☐O ☐N ☐NC Si oui, résultat
 - Sur sang ☐O ☐N ☐NC Si oui, résultat.....
 - Si autre échantillon, ☐O ☐N ☐NC, préciser
- Si oui, résultat

- Sérologies (si positif, faire une photocopie du résultat)

Micro-organisme	Résultat	Micro-organisme	Résultat
<i>Bartonella henselae</i>	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF	<i>Legionella</i>	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF
<i>Bartonella quintana</i>	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF	<i>Chlamydiae</i>	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF
<i>Coxiella burnetii</i>	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF	<i>Mycoplasme</i>	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF
<i>Brucella</i>	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF	<i>Aspergillus</i>	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF
Autre	☐ pos. ☐ nég. ☐ NF	préciser	

9) Echocardiographie (uniquement échographie pré opératoire)

- Quel type d'échocardiographie a été réalisé ?

☐ETT date du premier examen /___/___/ /___/___/ /___/___/

☐ETO date du premier examen /___/___/ /___/___/ /___/___/

- Date du premier examen contributif au diagnostic d'EI /___/___/ /___/___/ /___/___/
- L'ETT seule a-t-elle permis le diagnostic ? ☐O ☐N ☐NC

- Paramètres mesurés

- Fraction d'éjection VG /___/___/ % ou ☐normale ☐altérée ☐NC
- VG : Diamètre télédiastolique (DTD) /___/___/ téléstolique (DTS) /___/___/ mm ☐NC
- PAP systolique /___/___/ mm Hg ou ☐normale ☐NC

- Existait-il une valvulopathie sur valve native avant l'actuelle endocardite, ☐O ☐N ☐NC

Si oui, remplir le tableau :

	Valvulopathie dégénérative	Post RAA	Autre	Forme particulière	Préalablement connue
Aortique	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	Bicuspidie ☐	☐ O ☐ N ☐ NC
Mitrale	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	Prolapsus ☐	☐ O ☐ N ☐ NC
Tricuspide	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC		☐ O ☐ N ☐ NC
Pulmonaire	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC		☐ O ☐ N ☐ NC

- Présence de végétation(s) ☐O ☐N ☐NC

	Vue en ETT	Vue en ETO	Plus gde longueur en mm	
			Initiale	en cours d'évolution
Aortique	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC		
Mitrale	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC		
Siège exact	☐ grande valve	☐ petite valve	☐ anneau mitral calcifié	☐ NC
Tricuspide	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC		
Pulmonaire	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC		
Cathéter intracardiaque	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC		
Sonde de PM/ défibrillateur	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC		
Autre localisation, Si oui, préciser	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N		

- Importance des dégâts valvulaires

	Perforation	Fuite	Grade de la fuite	Si prothèse, désinsertion	Si prothèse, nouvelle fuite
Aortique	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N ☐ NC
Mitrale	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N ☐ NC
Tricuspide	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N ☐ NC
Pulmonaire	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	☐ O ☐ N	☐ O ☐ N ☐ NC

- **Abcès intracardiaque** ☐O ☐N ☐NC si oui, remplir le tableau

	Vu en ETT	Vu en ETO	Date de découverte	Localisation exacte
Aortique	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / / / /	
Mitrale	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / / / /	
Autre	☐ O ☐ N ☐ NC	☐ O ☐ N ☐ NC	/ / / / / / / /	

- **Présence d'autres complications** ☐O ☐N ☐NC Si oui, préciser

Fistule intracardiaque ☐O ☐N ☐NC, si oui, trajet :

10) Examens d'imagerie complémentaires

Type d'examen	NF	Date de réalisation	Indic clinique	Examen normal	Principales anomalies décelées
Echographie abdominale	☐	/ / / / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC	☐	
Scanner abdominal	☐	/ / / / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC	☐	
Scanner thoracique	☐	/ / / / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC	☐	
Scanner cérébral	☐	/ / / / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC	☐	
IRM cérébrale	☐	/ / / / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC	☐	
OPT ; panoramique dentaire	☐	/ / / / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC	☐	
Coloscopie	☐	/ / / / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC	☐	
Coronarographie	☐	/ / / / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC	☐	
Autres (préciser.....)	☐	/ / / / / / / /	☐ O ☐ N ☐ NC	☐	

11) Traitement antibiotique

- Date de début du traitement antibiotique de l'EI : /___/___/ /___/___/ /___/___/
- Date de fin du traitement antibiotique : /___/___/ /___/___/ /___/___/

12) Traitement chirurgical

- Indication chirurgicale (renseigner ce paragraphe, que le patient ait été opéré ou non) :

Le patient a-t-il présenté, à un moment de son évolution, une indication chirurgicale : ☐O ☐N ☐NC

• Si non, passer au paragraphe 13.

• Si geste sur pacemaker, remplir uniquement le paragraphe « Si patient porteur de pacemaker/défibrillateur » p.14

• Si oui, date à laquelle l'indication chirurgicale a été retenue /___/___/ /___/___/ /___/___/ ☐NC

- De quel ordre était l'indication ?

☐ hémodynamique (☐fuite sévère, ☐insuffisance cardiaque clinique)

☐ infectieux (☐sepsis persistant, ☐type de germe, ☐infection de matériel intracardiaque, ☐abcès)

☐ embolique (☐épisode embolique, ☐végétation de grande taille)

☐ autre, préciser :

☐ NC

- Le patient a-t-il été opéré ? ☐O ☐N

Si oui, la chirurgie a été réalisée :

☐ en urgence

☐ de façon programmée

☐ retardée car contre-indication temporaire (préciser :) ☐NC

Date de la chirurgie /___/___/ /___/___/ /___/___/

Si le patient a été opéré, l'état préopératoire est-il critique ? ☐O ☐N ☐NC

S'il y avait une indication opératoire, et que le patient n'a pas été opéré, pourquoi ?

- Risque opératoire prohibitif en raison de l'état général ☐O ☐N ☐NC
- Risque opératoire prohibitif en raison de l'état neurologique ☐O ☐N ☐NC
- Accident ischémique cérébral ☐O ☐N ☐NC
- Hémorragie intracrânienne ☐O ☐N ☐NC
- Risque opératoire prohibitif en raison de l'état cardiaque (dysfonction ventriculaire, instabilité hémodynamique...) ☐O ☐N ☐NC
- Régression des signes d'insuffisance cardiaque sous traitement ☐O ☐N ☐NC
- Sepsis ☐O ☐N ☐NC
- Refus du patient ☐O ☐N ☐NC
- Décès du patient avant la chirurgie ☐O ☐N ☐NC
- Non disponibilité de l'équipe chirurgicale ☐O ☐N ☐NC
- Autre préciser

- Si chirurgie effectuée, type de geste chirurgical (cocher une et une seule case pour chaque ligne):

	Pas de geste	Valvuloplastie sans anneau	Valvuloplastie avec anneau	Prothèse mécanique	Bioprothèse	Homogreffe	Autogreffe
Aortique	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Mitrale	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Tricuspidale	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Pulmonaire	☐	☐	☐	☐	☐	☐	

- Si chirurgie effectuée, gestes associés au geste valvulaire : ☐O ☐N ☐NC

Type de geste :

Motif :

- Si chirurgie, confirmation anatomique/microbiologique

Macroscopique : ☐O ☐N ☐NC

	Végétation	Perforation	Abscès	Autre	Fistule	Localisation de la fistule
Aortique	☐	☐	☐	☐	☐	
Mitrale	☐	☐	☐	☐	☐	
Tricuspidale	☐	☐	☐	☐	☐	
Pulmonaire	☐	☐	☐	☐	☐	

Histologique : ☐O ☐N ☐NC

- Suivi post opératoire : ☐ simple ☐ compliqué

Si complications post-opératoires, lesquelles ?

- ☐ Insuffisance rénale ☐ réanimation prolongée > 72 h
- ☐ autre (préciser)

- **Réintervention cardio-thoracique** au cours de cette hospitalisation ☐O ☐N ☐NC

Si oui, Date : /___/___/___/___/___/___/

Motif :

Type de geste :

- **Autre geste interventionnel :** ☐O ☐N ☐NC

Si oui, Date : /___/___/___/___/___/___/

Motif :

Type de geste :

- **Si patient porteur de pacemaker / défibrillateur,**

Ablation du boîtier : ☐O ☐N ☐NC, ablation des sondes : ☐O ☐N ☐NC

Si oui, date de l'ablation : /___/___/___/___/___/___/

Si ablation des sondes, ☐par traction ☐à cœur ouvert

Présence de végétations sur le matériel extrait ☐O ☐N ☐NC

Si non, pourquoi ?

Mise en place d'un nouveau Pacemaker/défibrillateur : ☐O ☐N ☐NC

Si oui, date de réimplantation : /___/___/___/___/___/___/

☐électrodes épiscopiques ☐sondes endocavitaires

13) Evolution au cours de l'hospitalisation

- Décès : ☐O ☐N ☐NC date : /__/_/ __/_/ __/_/ __/_/

Cause du décès :

Autopsie : ☐O ☐N ☐NC

si oui : résultats macroscopiques :

résultats histologiques :

- Sortie :

Date de retour au domicile /__/_/ __/_/ __/_/ __/_/

Karnofsky à la sortie : /__/_/ __/_/ __/_/ %

Présence de séquelles neurologiques liées à l'endocardite ☐O ☐N ☐NC

Préciser

14) Commentaires libres

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Merci d'avoir consacré du temps à remplir ce document

..

16) Parcours du patient au cours de son épisode d'endocardite

Du - Au	Coordonnées Hôpital, Service, Médecin responsable	Coordonnées
Du / / / / / Au / / / / /	Hôpital : Ville : / / / / / Service : Médecin clinicien : Microbiologiste :	N° tél : / / / / / / / / / / / / / / / / N° fax : / / / / / / / / / / / / / / / / Email :
Du / / / / / Au / / / / /	Hôpital : Ville : / / / / / Service : Médecin clinicien : Microbiologiste :	N° tél : / / / / / / / / / / / / / / / / N° fax : / / / / / / / / / / / / / / / / Email :
Du / / / / / Au / / / / /	Hôpital : Ville : / / / / / Service : Médecin clinicien : Microbiologiste :	N° tél : / / / / / / / / / / / / / / / / N° fax : / / / / / / / / / / / / / / / / Email :
Du / / / / / Au / / / / /	Hôpital : Ville : / / / / / Service : Médecin clinicien : Microbiologiste :	N° tél : / / / / / / / / / / / / / / / / N° fax : / / / / / / / / / / / / / / / / Email :

17) Classification diagnostique

Dossier validé par :

Dossier fini ☐

Dossier à rediscuter ☐ pourquoi ?

VALIDATION DES DONNEES MICROBIOLOGIQUES

1) Micro-organisme identifié à la culture de valve ☐ : Maj 1 ou C

2) Micro-organisme identifié par hémocultures ou sérologies ☐ :

3) Micro-organisme identifié par PCR ☐ : non valide pour classifications actuelles.

* A l'exclusion des staphylocoques à coagulase négative lorsqu'ils ne sont retrouvés que sur une seule hémoculture et des micro-organismes qui ne sont pas susceptibles d'entraîner une endocardite.

Micro-organisme identifié	H+ à un microorganisme typique d'EI <i>S viridans</i> ☐ , <i>S bovis</i> ☐ , Hacek ☐ , <i>S aureus</i> ☐ , Enterocoque ☐			H+ à un autre microorganisme ☐				<i>Coxiella burnetii</i> ☐	Autre sérol positive ☐
Conditions	≥ 2H+ ☐	≥ 2 H prélevées, 2/2 ou 3/3 H+, ou ≥70% d'H+ si ≥ 3 H ☐	1 H+ ☐	≥ 2H+ espacées de 12 h ☐	3/3 ou majorité des H + (si H ≥ 4) + délai entre 1 ^{ère} et dernière > 1 h ☐	≥ 2 H prélevées, 2/2 ou 3/3 H+, ou ≥70% d'H+ si ≥ 3 H ☐	H+ ne remplissant pas les conditions* ☐	1 H+ ☐ ou IgG antiphase I +, taux > 1/800 ☐	Sérol + à un microorganisme susceptible de causer une EI ☐
Li	Maj 2		Min	Maj 2	Maj 2		Min	Maj 2	Min
Duke	Maj 2		Min	Maj 2	Maj 2		Min	Min	Min
Von Reyn		P				P			

APPLICATION DES CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES

		Li			Duke			Von Reyn modifiée		
Chirurgie	Oui ☐ Non ☐									
Confirmation macro	Oui ☐ Non ☐								C	
Confirmation histo	Oui ☐ Non ☐		Maj 1			Maj 1			C	
Confirm. microbio (direct ou cult)	Oui ☐ Non ☐		Maj 1			Maj 1			C	
Microbiologie										
Hémocultures positives selon Duke	Oui ☐ Non ☐		Maj 2			Maj 2			P	
Coxiella +	Oui ☐ Non ☐		Maj 2			Min				
Clinique	Oui ☐ Non ☐									
Nouveau souffle de régurgitation	Oui ☐ Non ☐		Maj 3			Maj 3			P1	
Cardiopathie sous jacente	Oui ☐ Non ☐		Min			Min			P2	
Toxicomanie IV	Oui ☐ Non ☐									
Fièvre	Oui ☐ Non ☐		Min			Min			P5	
Echocardiographie										
Végétation	Oui ☐ Non ☐		Maj 3			Maj 3			P4	
abcès	Oui ☐ Non ☐									
Désinsertion prothèse	Oui ☐ Non ☐									
Autres critères										
Phénomènes vasculaires	Oui ☐ Non ☐		Min			Min			(au moins 2) P3	
Phénomènes immunologiques	Oui ☐ Non ☐		Min			Min				
Echo en faveur mais sans preuve	Oui ☐ Non ☐					Min				
Hémoc ou sérologies >0 non Duke	Oui ☐ Non ☐		Min			Min				
Critères d'exclusion	Oui ☐ Non ☐		E			E			E	
Classif finale		certaine histo	Maj 1	1 ☐	certaine histo	Maj 1	1 ☐	certaine	C	1 ☐
		certaine clin 2 maj	Maj 2 + Maj 3	2 ☐	certaine clin 2 maj	Maj 2 + Maj 3	2 ☐	probable	P+P1 ou P+P2+P3 ou P+P2+P4 ou P+P3+P4 ou P5+P1+P3 ou P5+P2+P3+P4	2 ☐
		certaine clin 1 maj 3 min	Maj 2 + 3 Min Maj 3 + 3 Min	3 ☐	certaine clin 1 maj 3 min	Maj 2 + 3 Min Maj 3 + 3 Min	3 ☐			
		certaine clin 5 min	5 Min	4 ☐	certaine clin 5 min	5 Min	4 ☐	possible	P+P2 ou P+P3 ou P5+P2+P3	3 ☐
		possible 1 maj 1 min	Maj 2 ou 3 + 1Min	5 ☐	possible	Pas de E	5 ☐			
		possible 1 maj 2 min	Maj 2 ou 3 + 2Min	6 ☐	exclue	E	6 ☐	exclue		4 ☐
		possible 3 min	3 Min	7 ☐						
		possible 4 min	4 Min	8 ☐						
		exclue	E	9 ☐						

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Contexte: L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie rare mais grave avec un taux de mortalité d'environ 20%. Les événements emboliques sont une complication fréquente de l'EI (environ 45% des cas) et sont associés à une mortalité et une morbidité importante, en particulier dans les cas d'embolie cérébrale. Le but de notre étude était de réévaluer le lien entre les anticorps antiphospholipides (APL) et la survenue d'événements emboliques dans l'EI.

Méthodes et résultats: 175 patients consécutifs avec une EI certaine selon la classification de Duke modifiée par Li ont été inclus dans notre étude. 110 patients (62,9%) ont eu un événement embolique. Parmi les 175 patients, 57 (32,6%) patients avaient un dépistage INOVA positif pour les anticorps anti-cardiolipine (aCL). Les 57 patients atteints de dépistage positif ont ensuite été étudiés par le test ELISA aCL et des anticorps anti- β 2GPI. Parmi ces patients, 31 (17,7%) avaient au moins un titre positif d'anticorps antiphospholipides. Le délai moyen entre le diagnostic et le prélèvement sanguin était de $2,4 \pm 4,3$ jours. L'embolie cérébrale était significativement plus fréquente chez les patients ayant des anticorps anti- β 2GPI positifs (62,5% vs 25,1%, $p = 0,0034$). Les embolies cérébrales, spléniques et rénales étaient plus fréquentes chez les patients avec des anticorps IgM aCL positifs (79% vs 41%, $p = 0,0066$). En analyse multivariée, les facteurs associés à la survenue de l'embolie cérébrale après le diagnostic de l'EI étaient la positivité des anticorps IgM aCL (OR = 2,68, IC (01.15 à 06.24), $p = 0,02$) et des anticorps IgM anti- β 2GPI (OR = 4,55, IC (1,72 à 12,1), $p = 0,002$). La survenue d'événements emboliques était plus fréquente chez les patients ayant des anticorps IgM anti- β 2GPI positifs (log-rank $p = 0,0035$). La survenue d'une embolie cérébrale était plus fréquente chez les patients présentant des anticorps anti- β 2GPI et aCL positifs (log-rank $p = 0,0037$ et $p < 0,0001$).

Conclusions: Notre étude suggère un lien entre anticorps IgM aCL et anti- β 2GPI positifs et la survenue d'événements emboliques dans l'EI.

TITRE EN ANGLAIS

Antiphospholipid Antibodies Assays as a Risk Marker of Embolic Events in Infective Endocarditis: A Prospective Single-Centre Study

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS

Endocardite infectieuse, anticorps antiphospholipides, anticorps anti-cardiolipine, anticorps anti- β 2-glycoprotéine-I, embolie cérébrale, risque embolique, complications emboliques

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Université de Lorraine,

Faculté de Médecine de Nancy,

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex