UNIVERSITÉ DE LORRAINE | BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES

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 bibliothèque : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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

Ecole Doctorale BIOSE

Laboratoire APEMAC

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE l'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : Sciences de la Vie et de la Santé - BioSE

par Monsieur Lefèvre Benjamin

Sous la direction de la Professeure Nelly Agrinier

et la codirection du Professeur Bruno Hoen

Titre : Epidémiologie et usage des antibiotiques dans l'endocardite infectieuse - Données de l'observatoire national français ObservatoireEI

Le 22/11/2022

Membres du jury :

Directrice de thèse :	**Madame Nelly Agrinier**	**Professeure, Université de Lorraine, UR APEMAC, Nancy**
Co-Directeur de thèse :	**Monsieur Bruno Hoen**	**Professeur, Université de Lorraine, UR APEMAC, Nancy**
Présidente de jury :	**Madame Leslie Grammatico-Guillon**	**Professeure, Université de Tours, service de santé publique, Tours**
Rapporteurs :	**Monsieur Damien Jolly**	**Professeur, Université de Reims Champagne-Ardenne, Service de recherche en santé publique, Reims**
	Monsieur Michel Carles	**Professeur, Université Côte d'Azur, Service des maladies infectieuses et tropicales, Nice**
Examinatrice :	**Madame Catherine Leport**	**Professeure, Université Paris-Diderot, Service des maladies infectieuses et tropicales, Bichat, Paris**

Remerciements :

Madame la Professeure Nelly Agrinier, merci d'avoir accepté de m'encadrer dans ce projet et de m'avoir soutenu tout au long de ces trois années. Merci pour ta patience et ta bienveillance ainsi que pour ta disponibilité. Tes conseils concernant la gestion et la réalisation d'un projet de recherche furent précieux et me serviront pour ma carrière future. J'espère que des projets de recherche à tes cotés verront le jour.

Monsieur le Professeur Bruno Hoen, merci de m'avoir proposé ce projet. Les années passées à vos côtés ont fait de moi un meilleur infectiologue. Merci pour votre aide et votre accompagnement dans tous les domaines. J'espère que notre collaboration perdurera et pouvoir bénéficier de vos précieux conseils pour la suite de ma carrière.

Madame la Professeure Leslie Grammatico-Guillon, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Et surtout merci d'avoir, avec l'équipe des maladies infectieuses de Tours, fait naitre en moi la passion de l'infectiologie lors de mon externat.

Monsieur le Professeur Damien Joly, merci d'être rapporteur pour ce jury. Merci de m'avoir soutenu lors de ces trois années et de vos conseils lors des comités de suivi individuel.

Madame la Professeure Catherine Leport et Monsieur le Professeur Michel Carles, merci d'avoir accepté de participer à ce jury malgré la distance et vos emplois du temps respectifs.

Monsieur le Professeur Francis Guillemin, merci de m'avoir accueilli au sein de l'unité de recherche APEMAC. Merci d'ailleurs à toute l'équipe APEMAC et aux membres du CIC-EC, je pense surtout à Marie-Line, Sandrine, Tubanur, Nina, Maïa, Willy … Votre aide fut indispensable à ce projet et je vous suis profondément reconnaissant.

Merci aussi à tous les membres de l'AEPEI et de l'Observatoire Nationale des endocardites, pour leur travail et leur aide, sans lesquels ce projet n'existerait pas.

Merci à tous les membres des services participant à l'ObservatoireEI : maladies infectieuses, cardiologie, réanimation, chirurgie cardiaque, microbiologie, imagerie… Médecins, infirmiers, aides-soignants … Mention spéciale pour les docteurs Selton-Suty et Goehringer, indispensables à ce projet mais surtout à la prise en charge des patients souffrant d'endocardite au CHRU de Nancy.

Merci à tous les membres des équipes médicales et paramédicales tourangelles, bretonnes, guadeloupéennes et nancéiennes, qui m'ont soutenu et supporté ces dernières années mais aussi lors de ma formation. Travailler avec vous fut un honneur. Je pense à vous et ne vous oublierai jamais.

Merci à mes amis et surtout à ma famille. Je pense à mes parents qui ne se lassent pas de l'éternel étudiant stressé que je suis. Votre patience est incroyable et je vous admire.

Table des matières :

Valorisation des travaux scientifiques (page 8)

a. Liste des articles en lien avec la thèse (page 8)

b. Liste des travaux, sans lien avec la thèse, conduits pendant la thèse (page 9)

Résumé (page 12)

Abstract (page 14)

Mots clefs (page 16)

Liste des abréviations (page 17)

Introduction - Endocardite infectieuse : enjeux cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques (page 18)

a. Physiopathologie et présentation clinique des endocardites infectieuses (page 18)

b. Epidémiologie des endocardites infectieuses (page 22)

c. Pronostic et facteurs pronostiques (page 23)

d. Traitement de l'endocardite infectieuse (page 27)

e. Problématique et hypothèses de recherche (page 30)

Objectifs du travail de thèse (page 33)

Méthodes (page 34)

a. ObservatoireEI (page 34)

b. Innovations méthodologiques mobilisées dans les différents axes de thèse (page 35)

    i. Deuxième axe - Identification de facteurs pronostiques non décrits dans la littérature dans l'endocardite à *Staphylococcus aureus (*page 35)

    ii. Troisième axe - Evaluation de l'efficacité et de la tolérance l'antibiothérapie des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (page 39)

c. Population et échantillonnage pour les travaux de thèse (page 41)

i. Premier axe - Description de formes particulières d'endocardites infectieuses (page 41)

ii. Deuxième axe - Identification de facteurs pronostiques non décrits dans la littérature dans l'endocardite à *Staphylococcus aureus (*page 42)

iii. Troisième axe - Evaluation de l'efficacité et de la tolérance l'antibiothérapie des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (page 43)

d. Données réutilisées ou recueillies pour les travaux de thèse (page 44)

e. Analyses statistiques (page 44)

Résultats (page 46)

a. Premier axe - Description de formes particulières d'endocardites infectieuses (page 46)

i. Les endocardites sans terrain cardiologique prédisposant, un groupe méconnu (page 46)

ii. Particularités des patients sans terrain cardiologique prédisposant présentant une endocardite infectieuse (page 49)

iii. De nouvelles connaissances sur les endocardites sans cardiopathie prédisposante (page 50)

b. Deuxième axe - Identification de facteurs pronostiques de l'endocardite à *Staphylococcus aureus* (page 53)

i. La forme d'endocardite avec la plus forte létalité et le plus fort taux de complications (page 53)

ii. L'endocardite à *Staphylococcus aureus* : Identification de facteurs pronostiques par une méthode inspirée des réunions de morbi-mortalité (page 56)

iii. De nouveaux facteurs pronostiques potentiels identifiés, à valider ultérieurement (page 57)

c. Troisième axe - Evaluation de l'efficacité et de la tolérance l'antibiothérapie des endocardites à Staphylococcus aureus sensibles à la méticilline (page 60)

i. La céfazoline : Fait-elle aussi bien que les pénicillines anti-staphylococciques ? (page 60)

ii. La céfazoline versus les pénicillines anti-staphylococciques pour le traitement des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline : une étude monocentrique quasi-expérimentale (page 62)

iii. Confirmation des données de la littérature en attendant les résultats d'un essai thérapeutique (page 63)

Discussion (page 65)

Conclusion (page 70)

Références (page 71)

Annexes (page 90)

a. Centres participants à l'ObservatoireEI (page 90)

b. Case report form de l'ObservatoireEI (page 92)

Valorisation des travaux de recherche :

a. Liste des articles en lien avec la thèse

Article n°1 : "Characteristics of patients with infective endocarditis and no underlying cardiac conditions"

- Résultats présentés sous la forme d'un poster lors du congrès de l'*International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* à Barcelone en juin 2022
- Travail publié en mai 2022 dans la revue *Infectious Diseases (London)*
- Impact factor en 2021 : 5.84
- Référence : Radjabaly Mandjee A, Filippetti L, Goehringer F, Duval X, Botelho-Nevers E, Tribouilloy C, et al. Characteristics of patients with infective endocarditis and no underlying cardiac conditions. null. 23 mai 2022;1-10.

Article n°2 : "*Staphylococcus aureus* endocarditis: Identifying prognostic factors using a method derived from morbidity and mortality conferences"

- Résultats présentés sous la forme d'un poster commenté lors de la *15e conférence francophone d'épidémiologie clinique* à Marseille en juin 2021 et sous la forme d'un poster lors du congrès de l'*International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* à Barcelone en juin 2022
- Travail soumis en septembre 2022 dans la revue *Frontiers*
- Impact Factor en 2021 : 5.06

Article n°3 : "Antistaphylococcal penicillins vs. cefazolin in the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a quasi-experimental monocentre study"

- Résultats présentés sous la forme d'un poster commenté lors du congrès virtuel de *l'European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* en juillet 2021
- Travail publié en aout 2021 dans la revue *European Jounal of Clinical Microbiology and Infectious*

Diseases

- Impact factor 2021 : 5.10
- Référence : Lefèvre B, Hoen B, Goehringer F, Sime WN, Aissa N, Alauzet C, et al. Antistaphylococcal penicillins vs. cefazolin in the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus infective endocarditis: a quasi-experimental monocentre study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 12 août 2021 [cité 12 août 2021]; Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/s10096-021-04313-3

b. Liste des travaux, sans lien avec la thèse, conduits pendant la thèse

1. **Lefèvre B**, Blanchon T, Saint-Martin P, Tattevin P, Che D, Caumes E, et al. Evaluation of a web-based self-reporting method for monitoring international passengers returning from an area of emerging infection. Médecine et Maladies Infectieuses. juin 2020;S0399077X20301517.
2. **Data Science Collaborative Group**. Differences in clinical deterioration among three sub-phenotypes of COVID-19 patients at the time of first positive test: results from a clustering analysis. Intensive Care Med [Internet]. 19 oct 2020 [cité 19 oct 2020]; Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06236-7
3. the COVERAGE study group, Duvignaud A, Lhomme E, Pistone T, Onaisi R, Sitta R, Gelley A, Chastang J, Piroth L, Binquet C, Dupouy J, Makinson A, **Lefèvre B,** et al. Home Treatment of Older People with Symptomatic SARS-CoV-2 Infection (COVID-19): A structured Summary of a Study Protocol for a Multi-Arm Multi-Stage (MAMS) Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Several Experimental Treatments to Reduce the Risk of Hospitalisation or Death in outpatients aged 65 years or older (COVERAGE trial). Trials. déc 2020;21(1):846.
4. Selton-Suty C, Goehringer F, Filippetti L, **Lefèvre B**, Hénard S, Jeanmaire E, et al. Cardiopathies et gestes à risque : ce qu'il faut retenir. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique. mars 2021;S1261694X21000638.

5. Gault N, Esposito-Farese M, Revest M, Inamo J, Cabie A, Polard É, Hulot J, Ghosn J, Chirouze C, Deconinck L, Diehl J, Poissy, J, Epaulard O, **Lefèvre B,** et al. Chronic use of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System blockers and mortality in COVID-19: a multicenter prospective cohort and literature review. Fundamental & Clinical Pharmacology. 20 avr 2021;fcp.12683.

6. **ISARIC Clinical Characterisation Group**. COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: results from the ISARIC prospective multinational observational study. Infection [Internet]. 25 juin 2021 [cité 5 juill 2021]; Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/s15010-021-01599-5

7. **Lefèvre B**, Tondeur L, Madec Y, Grant R, Lina B, van der Werf S, et al. Impact of B.1.351 (beta) SARS-CoV-2 variant on BNT162b2 mRNA vaccine effectiveness in long-term care facilities of eastern France: a retrospective cohort study [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2021 juill [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.28.21261285

8. Foret T, Dufrost V, du Mont LS, Costa P, **Lefèvre B**, Lacolley P, et al. Systematic Review of Antiphospholipid Antibodies in COVID-19 Patients: Culprits or Bystanders? Curr Rheumatol Rep. août 2021;23(8):65.

9. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, **et al**. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. The Lancet Infectious Diseases. sept 2021;S1473309921004850.

10. **Lefèvre B**, Tondeur L, Madec Y, Grant R, Lina B, van der Werf S, et al. Beta SARS-CoV-2 variant and BNT162b2 vaccine effectiveness in long-term care facilities in France. The Lancet Healthy Longevity. sept 2021;S2666756821002300.

11. Germaini M, Boursier C, Goehringer F, Selton-Suty C, **Lefèvre B**, Roch V, et al. The detection of infectious endocarditis may be enhanced by a repeat FDG-PET while maintaining patients on a ketogenic diet. J Nucl Cardiol [Internet]. 22 févr 2022 [cité 25 févr 2022]; Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/s12350-022-02921-w

12. Duvignaud A, Lhomme E, Onaisi R, Sitta R, Gelley A, Chastang J, Piroth L, Binquet C, Dupouy J,

Makinson A, **Lefèvre B,** et al. Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of COVID-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE). Clinical Microbiology and Infection. mars 2022;S1198743X22001082.

13. Hartard C, Chaqroun A, Settembre N, Gauchotte G, **Lefèvre B**, Marchand E, et al. Multiorgan and Vascular Tropism of SARS-CoV-2. Viruses. 3 mars 2022;14(3):515.

Résumé :

L'endocardite infectieuse est une maladie rare, polymorphe et responsable d'une morbi-mortalité élevée. Depuis sa première description en 1885, son épidémiologie, sa prise en charge et nos connaissances à son sujet n'ont cessé d'évoluer. De nombreuses pistes de recherche sont encore ouvertes et avec cette thèse, nous proposons d'y participer via la description de formes encore peu connues d'endocardites et l'exploration de facteurs pronostiques potentiels de l'endocardite à *Staphylococcus aureus* avant de s'intéresser à son antibiothérapie.

L'observatoire national des endocardites (NCT03272724) a été utilisé pour répondre aux objectifs de cette thèse. Il s'agit d'une cohorte prospective française multicentrique hébergée par le CHRU de Nancy, Inserm, Université de Lorraine, Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique.

Pour chaque patient souffrant d'endocardite, les données suivantes sont colligées : terrain, présentation clinique, complications, données biologiques, d'imageries et échocardiographiques, traitement médico-chirurgical et évolution. Cette thèse se concentre sur les endocardites certaines selon la classification de Duke-Li. Les analyses statistiques (descriptives, comparatives et de survie) ont été réalisées avec les logiciels R version 4.0.2 (The R Foundation for Statistical Computing Platform) ou SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Ce projet s'articulait autour de trois axes valorisés sous la forme de 3 articles. Le premier axe, essentiellement descriptif, visait à caractériser les endocardites survenant chez des patients sans cardiopathie prédisposante. Il a permis de décrire ce groupe qui comprenait des patients jeunes, mais fragiles du fait de leurs comorbidités, présentant plus de complications et une mortalité non significativement différente des patients porteurs de cardiopathies prédisposantes au risque d'endocardite. Le second axe, à visée pronostique, avait pour objectif d'identifier des facteurs

pronostiques non encore décrits de l'endocardite à *Staphylococcus aureus* par une méthode mixte, qualitative et quantitative, inspirée de la méthodologie des réunions de morbi-mortalité. Ce projet a permis d'identifier deux facteurs pronostiques potentiels associés au décès (« L'usage d'anti-inflammatoire non stéroïdien avant le diagnostic d'endocardite » et « le non-respect de l'indication de chirurgie cardiaque ») et un facteur associé à la survie (« La diminution de la taille de la végétation au cours de l'antibiothérapie »). Enfin, le troisième axe, à visée essentiellement évaluative, consistait à comparer l'efficacité et la tolérance des pénicillines anti-staphylococciques et de la céfazoline dans l'endocardite à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Aucune différence n'a été observée entre ces molécules tant en termes d'efficacité que de tolérance.

Ces travaux ont donc permis de mieux caractériser les patients atteints d'endocardite sans cardiopathie sous-jacente décelable, d'identifier trois potentiels facteurs pronostiques dans l'endocardite à *S aureus*. En revanche, ils n'ont pas permis d'argumenter à la faveur d'un traitement antibiotique particulier dans l'endocardite à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. De nombreuses pistes restent à explorer pour mieux comprendre et prendre en charge cette infection.

Abstract:

Infective endocarditis is a rare and polymorphous disease with high morbidity and lethality. Since its first description by Osler in 1885, knowledge about this serious infection continuously increased. Despite this progress, several needs remain unmet about infective endocarditis. This thesis aimed to describe a type of endocarditis that had been poorly described so far, to search for new prognostic factors in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis, and to assess two antibiotic regimens used in this infective endocarditis.

We used the French national endocarditis observatory (ObservatoireEI-NCT03272724) data to address these objectives. ObservatoireEI is a prospective multicentre open cohort study (CHRU de Nancy, Inserm, Université de Lorraine, Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique) of patients with possible or definite endocarditis.

For each patient included in ObservatoireEI, the following data were collected: age, sex, comorbidities, clinical, biological, and echocardiographic features, endocarditis management and follow-up. For the analyses, we selected patients with Duke-Li definite endocarditis. We conducted statistical analyses using R 4.0.2 (The R Foundation for Statistical Computing Platform) and SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

This thesis relied on three axes that resulted in three articles. As a first axis, we described infective endocarditis features of patients without underlying cardiac conditions. We showed that, compared with patients with underlying cardiac condition, even though their mortality did not differ, patients without underlying cardiac conditions were younger, frailer due to more frequent comorbidities, and had more complications, such as cerebral emboli. As a second axis, we tried to identify new potential prognostic factors in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. We used a mixed approach, i.e.,

qualitative and quantitative methods. We derived our qualitative approach from morbidity and mortality meeting methods. This innovative method led us to identify two potential prognostic factors associated with higher mortality ("prior use of non-steroidal anti-inflammatory drugs" and "non-performance of valve surgery when indicated") and one potential prognostic factor associated with lower mortality ("decreased of vegetation size during antibiotic treatment"). As a third axis, we assessed the effectiveness and safety of anti-staphylococcal penicillin and cefazolin-based regimens in the treatment of *Staphylococcus aureus* methicillin susceptible infective endocarditis. We found no difference about effectiveness nor safety between these regimens.

To conclude, this thesis led to characterize more specifically patients suffering endocarditis without underlying cardiac conditions and to identify new potential prognostic factors in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. However, results from the third axis did not allow to firmly concluding regarding the most effective and safest regimen between anti-staphylococcal penicillin and cefazolin-based regimen for the treatment of *Staphylococcus aureus* methicillin susceptible infective endocarditis. Several research perspectives and opportunities arose from our results and might help once addressed to have a better understanding of infective endocarditis and to offer a better care to patients presenting with infective endocarditis.

Mots clés :

Endocardite infectieuse

Epidémiologie

Staphylococcus aureus

Facteurs pronostiques

Réunions de morbi-mortalités

Bon usage des antibiotiques

Liste des abréviations :

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

APEMAC : Adaptation, mesure et évaluation en santé

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIC-EC : Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

EI : Endocardite Infectieuse

EISa : Endocardite Infectieuse à *Staphylococcus aureus*

ObservatoireEI : Observatoire national des Endocardites Infectieuses

PAS : Pénicillines Anti-Staphylococciques

RMM : Réunion de Morbi-Mortalité

Sa : *Staphylococcus aureus*

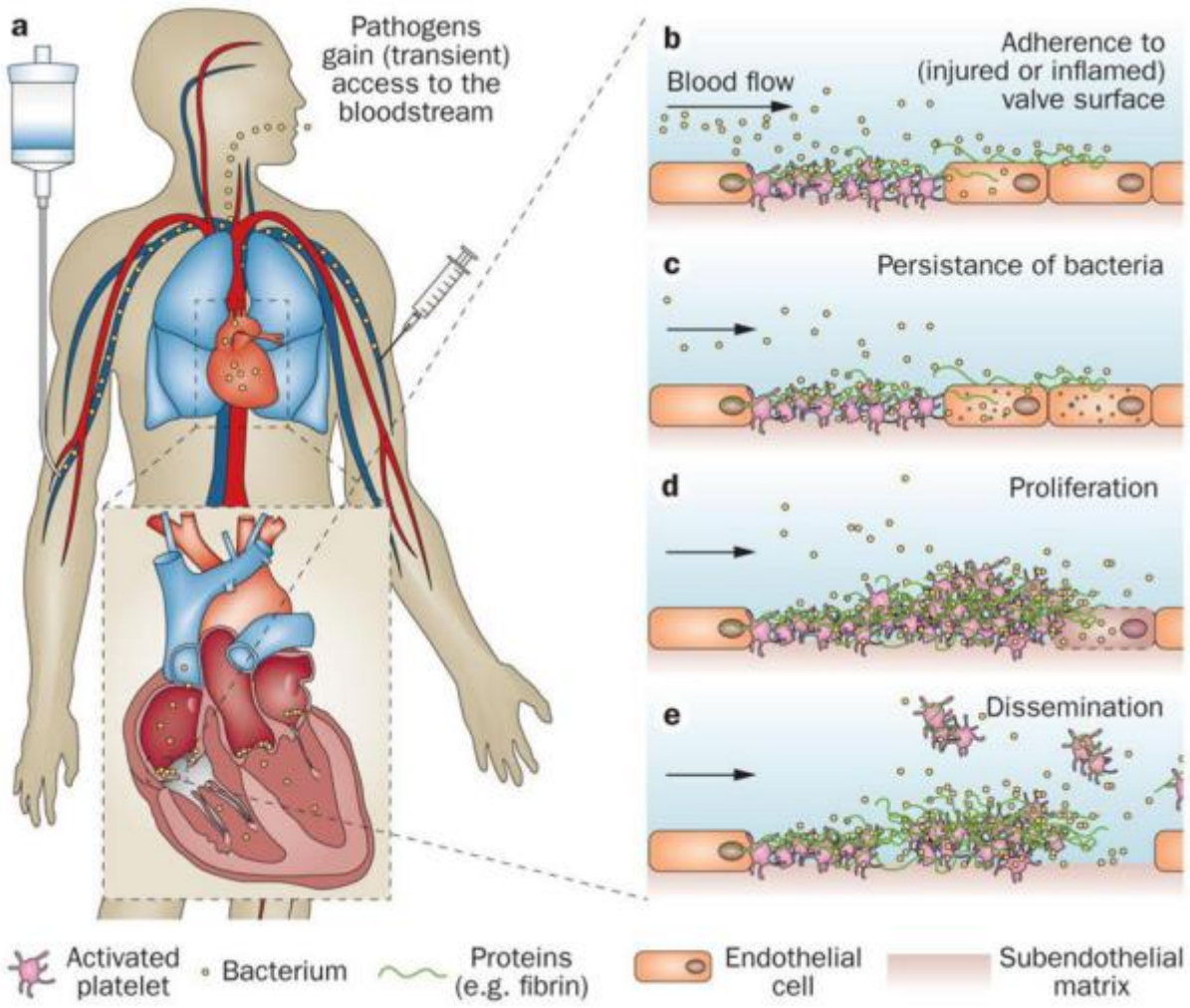
SaSM : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méticilline

Introduction - Endocardite infectieuse : enjeux cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques

a. Physiopathologie et présentation clinique des endocardites infectieuses :

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie cosmopolite (1–4) causée par une infection bactérienne ou fongique du tissu valvulaire natif et/ou d'un matériel prothétique endocavitaire (Figure 1) (5–7).

Figure 1 : Physiopathologie de l'endocardite infectieuse (Figure extraite de Werdan et al. (8))



Les tableaux cliniques sont très variés, et souvent peu spécifiques, rendant le diagnostic ardu (6,9,10). Quatre grands types de manifestations sont classiques : infectieuses, immunologiques, cardiaques et emboliques (2,5,10). Le tableau infectieux peut être aigu ou chronique, s'étendant du simple état fébrile au choc septique en fonction de la virulence du germe et de la réponse de l'hôte infecté (8,11,12). Les signes immunologiques sont moins fréquents et pour certains auteurs plus spécifiques (1,2,13,14). La présentation cardiologique est, elle aussi, être assez variable (de l'absence de signe au choc cardiogénique) mais l'apparition d'un souffle d'insuffisance valvulaire dans un contexte fébrile est très évocateur d'endocardite (2,5). Les complications emboliques sont très diverses, symptomatiques ou non, neurologiques et/ou périphériques, et participent du pronostic sombre de cette infection (1,15).

La microbiologie, pour le diagnostic étiologique, et l'imagerie, pour le bilan lésionnel, sont des éléments indispensables à la confirmation du diagnostic (16,17). Ces éléments cliniques, microbiologiques et d'imageries constituent les critères de la classification de Duke-Li utilisée pour le diagnostic des endocardites infectieuses en recherche comme en pratique clinique (Figure 2 et 3) (16–18).

Figure 2 : Définition d'une endocardite infectieuse selon les critères de Duke-Li (Figure extraite de Habib et al. (16))

Definite IE
Pathological criteria • Microorganisms demonstrated by culture or on histological examination of a vegetation, a vegetation that has embolized, or an intracardiac abscess specimen; or • Pathological lesions; vegetation or intracardiac abscess confirmed by histological examination showing active endocarditis **Clinical criteria** • 2 major criteria; or • 1 major criterion and 3 minor criteria; or • 5 minor criteria
Possible IE
• 1 major criterion and 1 minor criterion; or • 3 minor criteria
Rejected IE
• Firm alternate diagnosis; or • Resolution of symptoms suggesting IE with antibiotic therapy for ≤4 days; or • No pathological evidence of IE at surgery or autopsy, with antibiotic therapy for ≤4 days; or • Does not meet criteria for possible IE, as above

Figure 3 : Définition des critères utilisés dans la classification de Duke-Li (Figure extraite de Habib et al. (16))

Major criteria
1. Blood cultues positive for IE a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures: • *Viridans streptococci, Streptococcus gallolyticus (Streptococcus bovis), HACEK group, Staphylococcus aureus;* or • Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures: • ≥2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart; or • All of 3 or a majority of ≥4 separate cultures of blood (with first and last samples drawn ≥1 h apart); or c. Single positive blood culture for Coxiella burnetii or phase I IgG antibody titre >1:800
2. Imaging positive for IE a. Echocardiogram positive for IE: • Vegetation; • Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula; • Valvular perforation or aneurysm; • New partial dehiscence of prosthetic valve. b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by ^{18}F-FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for >3 months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT. c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.
Minor criteria
1. Predisposition such as predisposing heart condition, or injection drug use. 2. Fever defined as temperature >38°C. 3. Vascular phenomena (including those detected by imaging only): major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions. 4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor. 5. Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE.

b. Epidémiologie des endocardites infectieuses :

Les EI sont des infections rares (5–7). Les données de la littérature suggèrent une incidence annuelle mondiale de cette infection entre 1,5 à 11,6 pour 100 000 habitants (3,4,19–27) avec des disparités entre pays et entre continents. Aux cours des deux dernières décennies, en France (19,20,28) et dans d'autres pays d'Europe (23,29–37), le taux d'incidence de cette infection est compris entre 3,0 et 10,5 cas pour 100 000 habitants et par an. La plupart des études notent une augmentation de cette incidence avec plusieurs tendances : une population plus âgée, plus d'hommes, présentant plus souvent des comorbidités, des formes sur matériel prothétique (voire des formes associées aux soins) plus fréquentes et la domination de germes comme les staphylocoques (3,19,26,29–31,35,36,38–40). Ces éléments sont liés et le patient type dans les pays développés est, de plus en plus, un homme de plus de 60 ans, avec une cardiopathie sous-jacente et d'autres comorbidités, se présentant avec une endocardite aiguë à *Staphylococcus aureus* parfois associée aux soins (2,16,41). En parallèle de ces constatations, des pathogènes digestifs (*Streptococcus gallolyticus* et *Enterococcus faecalis)* ont émergé au sein des populations âgées présentant des comorbidités principalement dans les pays à haut niveau de revenus (1,11,35,38,42).

Dans les pays à faible niveau de revenu, l'épidémiologie des EI semble proche de celle des pays à haut niveau de revenus au cours du XXe siècle avant l'ère des antibiotiques (2,6,43) : les EI sont majoritairement communautaires, à streptocoques oraux et concernent le plus souvent des sujets jeunes ayant une cardiopathie prédisposante congénitale (cardiopathie cyanogène non opérée, bicuspidie ou autres insuffisances et rétrécissements valvulaires) ou acquise principalement post rhumatisme articulaire aiguë (43–49).

Un dernier groupe d'endocardite a émergé dans les pays développés au cours des dernières décennies : celui des usagers de drogue intraveineuse (35,38,40,50,51). Il s'agit d'un groupe singulier dont le pronostic

est meilleur du fait du profil des patients qui le composent : patients plus jeunes, présentant peu de comorbidités. Ces EI affectent plus fréquemment le cœur droit et sont le plus souvent à *Staphylococcus aureus* (8,38,40,51–57). Ces particularités en font un groupe à part entière souvent étudié séparément (35,40,52,54–57).

Les populations à risque d'endocardite sont classiquement composées des patients présentant une cardiopathie prédisposante : valve prothétique mécanique ou biologique, plastie valvulaire, antécédent d'endocardite, cardiopathies congénitales, valvulopathies natives et/ou dispositif de stimulation intracardiaque (16,58) .

c. Pronostic et facteurs pronostiques :

L'endocardite infectieuse est une infection grave dont la mortalité varie, selon les formes, les lieux et les études, en intra-hospitalier de 8.4% (IC 95%, 5.6%-11.2%) à 31.6% (IC 95%, 25.9%-37.3%) (1,4,14,21,28,34–36,38,40,47,48,50,59–70) et à un an de 21.0% (IC 95%, 18.0%-24.0%) à 37.1% (IC 95% , 36.8%-37.5%) (26,28,29,33,35,36,66,68,71–73).

Les complications de l'endocardite infectieuse sont en général infectieuses, cardiaques ou emboliques et constituent les premières causes de décès des patients (1,2,5–7). Il s'agit donc des facteurs pronostiques connus qui influencent la prise en charge notamment chirurgicale (16,17). Le pronostic infectieux est surtout lié à l'apparition de critères de sepsis/choc septique (5.7% à 12.0% selon les études (1,11,14,36,59,60,60–62,65,70,71,74,75)) mais peut aussi être lié au défaut de contrôle de l'infection (40,59,75–78) et au type de pathogène (26,28,29,35,36). Par exemple, *Streptococcus pneumoniae* est connu pour être à l'origine de rares endocardites dont la létalité est importante (mortalité intra-hospitalière entre 20 et 40% selon les études) (79–81). D'autres pathogènes, comme *Staphylococcus aureus*, *Candida sp.* et *Enterococcus faecalis* sont des facteurs pronostiques péjoratifs d'endocardite à

part entière avec des formes souvent gravissimes et une mortalité intra-hospitalière supérieure à 25% (26,28,29,35,36,40,59,61,63,64,71,73,75,78,82–84).

Le pronostic cardiologique est plus varié et dépend de différents facteurs : la localisation de l'endocardite (60,65), la survenue de complications paravalvulaires (1,11,36,61,75,77,83) voire de troubles de conduction de haut degré (83,85), l'importance des dégâts valvulaires et donc la gravité de l'insuffisance cardiaque (1,11,36,59–61,65,70,71,75,78,82,83). Au cours de l'endocardite, selon les auteurs consultés, on observe une insuffisance cardiaque aiguë dans 14.1% à 52.0% des cas (1,14,36,40,59,63,64,69,70,77,78,82,83,86).

Bien qu'ils soient tous deux des facteurs pronostiques, les auteurs différencient souvent les complications emboliques cérébrales et périphériques car, même si leur physiopathologie est identique, leur retentissement pronostique diffère (1,15,60,61,63,64,70,71,74,78,82). En effet, la mortalité chez les patients présentant une ou plusieurs complications emboliques neurologiques est, en moyenne, 1.5 à 2.5 fois supérieure à celle des patients n'ayant que des emboles périphériques (1,63,64,74). Le risque d'observer une ou plusieurs complications emboliques dépend de nombreux facteurs : le terrain sur lequel l'endocardite survient (usager de drogue intraveineux ou EI sur prothèse), la taille, la mobilité et la localisation de végétation (le cas échéant), le degré d'inflammation et le type de germe (1,28,71,87–99). La fréquence des complications emboliques varie, selon les études, de 20.6% à 59.4% (1,14,15,36,60,69,70,77,86,89). Ce risque disparait dans les suites d'une chirurgie cardiaque et diminue progressivement lors des deux premières semaines de traitement en cas de traitement médical antibiotique efficace exclusif (52,66,67).

Le terrain est un élément crucial du pronostic de l'endocardite infectieuse (1,61,71,72,74,78). L'âge et les comorbidités du patient jouent un rôle majeur dans son pronostic et influencent la prise en charge et le niveau de soins proposés aux patients (1,29,33,35,36,59,61,71,72,78,82,100–105). En effet, la survie de

ces patients est significativement moins bonne pour les tranches d'âges plus élevés (29,33,35,36,59,71,72,78,82,102–105) et, indépendamment, dès que le niveau de fragilité lié aux comorbidités augmente (1,29,61,71,78). Parmi les comorbidités à valeur pronostique péjorative, on trouve notamment : le diabète surtout lorsqu'il est insulino-requérant (60,64,65,68,75,84,86), les cancers et les hémopathies malignes (28), l'immunodépression (60,65,74,75), les maladies hépatiques chroniques dont la cirrhose (28), l'existence d'une cardiopathie préexistante (60,65,66,86) dont les prothèses valvulaires (26,61,63,75,76,82,84)… Le caractère nosocomial d'une endocardite infectieuse est aussi associé à une moindre survie (63,70).

Les endocardites du cœur droit, dont celles du patient usager de drogues en intraveineux, sont associées à une meilleure survie pour plusieurs raisons : population plus jeune et présentant donc moins souvent de comorbidités, retentissement cardiaque et neurologique moindre de l'endocardite (28,106–112). A l'inverse, les endocardites mitrales et aortiques sont réputées plus létales (65,86,111). La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente affectant la survie surtout lorsque le recours à la dialyse est nécessaire (1,59,61,66,71,75,113). Selon les études, une insuffisance rénale aiguë complique l'endocardite dans 14.0% à 30.0% des cas (1,14,59,75,82,83).

De nombreux auteurs rapportent que la chirurgie cardiaque améliore la survie (1,15,28,61–63,73,74,86,92,114–117), surtout lorsqu'elle est précoce (73,78,82,92,118,119). Ce point reste néanmoins débattu car les preuves d'efficacité reposent sur des données observationnelles, parfois discordantes, et inévitablement biaisées par nature (biais de centre référent, biais d'indication et autres biais de confusion). A l'inverse, il semble acquis que le non-respect d'une indication formelle de chirurgie cardiaque est associée à une plus forte létalité (1,33,66,92,120).

A noter que malgré de nombreux progrès, diagnostiques et thérapeutiques, au cours des dernières décennies, le pronostic de cette infection reste stable et sombre (5–7,26,29,34,36). L'âge plus avancé des

patients au moment du diagnostic, et par conséquent le nombre de comorbidités qu'ils présentent, ne sont pas étrangers à ces constatations. Certains auteurs suggèrent qu'une optimisation des conditions de prise en charge chirurgicale, pluridisciplinaire et prenant en compte la fragilité de ces patients, pourrait être une piste prometteuse d'amélioration de leur pronostic (100,102–105). Enfin, certains auteurs nord-américains constatent une augmentation des coûts moyens en lien avec la prise en charge hospitalière de ces patients (112 702 $ en 2002 versus 164 767 $ en 2016)(50). Cette augmentation ne s'expliquerait pas par la durée des hospitalisations mais par la gravité des patients et la lourdeur des soins tout en ne prenant pas en compte l'augmentation des dépenses en soins et hébergements post-hospitalisation (50).

d. Traitement de l'endocardite infectieuse :

Comme pour le diagnostic, les recommandations européennes et américaines guident la prise en charge des endocardites (16,17,58,121). Ainsi pour la majorité des situations, en fonction du pathogène, du type de valve ou matériel infecté, que l'endocardite soit compliquée ou pas, la prise en charge médicale et chirurgicale est codifiée (16,17,58,121) et très peu d'éléments différent entre les recommandations de ces sociétés savantes (122). Il est prévu que les recommandations européennes soient prochainement mises à jour pour intégrer les progrès, notamment diagnostiques, réalisés depuis 2015 (123).

Dans la plupart de ces recommandations, on note l'importance d'une équipe spécialisée dans la prise en charge des endocardites (16,17,58,121). Cette équipe a vocation à discuter la prise en charge médicale et surtout chirurgicale via des réunions de concertation pluridisciplinaire dédiées et régulières entre spécialistes expérimentés (cardiologues, chirurgiens cardiaque, neurochirurgiens, neurologues, néphrologues, radiologues, nucléaristes, pharmaciens, microbiologistes, réanimateurs et infectiologues) (77,82,124).

Concernant l'antibiothérapie, les recommandations européennes et américaines diffèrent peu (16,17). Il s'agit d'infections à forts inoculum nécessitant des doses élevées et des durées prolongées d'antibiothérapie. Des associations d'antibiotiques sont parfois nécessaires pour certains pathogènes (*Enterococcus sp*. ou pour les intracellulaires), réduire la durée (streptocoques) ou optimiser le caractère bactéricide du traitement en cas de pathogène résistant ou d'infection sur matériel (bioprothèse ou prothèse mécanique)(16,17). Ces thérapies justifient une surveillance rapprochée pour en optimiser les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (125–128) ainsi que pour dépister précocement et prendre en charge d'éventuels effets indésirables (126,129–140).

Selon les études, la chirurgie cardiaque concerne 27.9% à 61.0% des patients durant l'hospitalisation (1,2,28,61,67,69,86,120,127,134) et 23.0% à 59.7% des patients restants durant la première année (23,28,35,36,60,63). Les indications de chirurgie précoce se discutent de manière collégiale, en générale lors des réunions de concertation pluridisciplinaire, et en fonction du rapport bénéfice/risque (terrain du patient, complications constatées et prévisibles) (16,17,82,121). Des recommandations spécifiques s'appliquent aux endocardites du cœur droit et sur matériel de stimulation intracardiaque de par leurs spécificités (16,17,58,121). Pour le cœur gauche, les facteurs pronostiques majeurs (complications cardiaques, septiques et emboliques) constituent les indications classiques de chirurgie en urgence (Figure 4) (16,17,58,121). Ces recommandations reposent sur des données majoritairement observationnelles décrivant, dans ces situations, un bénéfice de survie lorsque la chirurgie est réalisée en temps voulu (1,15,28,61–63,73,74,86,92,114–119) et une surmortalité lorsque ces indications ou leur timing n'est pas respecté (1,33,66,73,120). Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence des endocardites et son pronostic toujours sombre interrogent sur l'intérêt de la chirurgie cardiaque au cours des endocardites sans indication cardiologique, septique ou embolique formelle (23,30,31,34,141,142). C'est la raison pour laquelle, le projet multicentrique français CHIRURGENDO (NCT03718052) inclut actuellement des patients afin de répondre à la question de recherche suivante : existe-t-il un intérêt à la chirurgie précoce pour les patients souffrant d'une endocardite sur valve native, sans indication classique de chirurgie en urgence, pour prévenir la survenue de complications notamment emboliques ?

Figure 4 : Indications et délai de chirurgie cardiaque au cours d'une endocardite du cœur gauche (Figure extraite de Habib et al. (16))

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

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* and *Kingella denitrificans*; HF = heart failure; IE = infective endocarditis; NVE = native valve endocarditis; PVE = prosthetic valve endocarditis.
[a]Emergency surgery: surgery performed within 24 h; urgent surgery: within a few days; elective surgery: after at least 1–2 weeks of antibiotic therapy.
[b]Class of recommendation.
[c]Level of evidence.

e. Problématiques et hypothèses de recherche :

Malgré une progression indéniable et continue des connaissances dans le champ de l'endocardite, de nombreux points concernant cette infection complexe restent à étudier (5,6,41,143). Tout d'abord, les dernières décennies nous ont confirmé que son épidémiologie est variable et mérite d'être surveillée (1,2,19,36,40). L'incidence des endocardites fluctue selon les contextes et les lieux mais semble, selon les études, stable voire en augmentation notamment chez les hommes âgés présentant des comorbidités (19,26,30,31,35,36). Ensuite, et comme nous l'avons expliqué précédemment, le profil des patients évolue, notamment concernant leur terrain (29,30,35,38) et leurs caractéristiques microbiologiques (19,35,38,40). Ainsi, pour avoir une description précise et contemporaine des cas d'endocardites une surveillance par de grandes cohortes internationales similaires à EURO-ENDO s'impose (144). De plus, la surreprésentation des staphylocoques comme pathogènes responsables d'endocardites interroge : quid des modalités de prévention pour en limiter l'incidence ? Comment en optimiser la prise en charge pour limiter la morbi-mortalité liée à cette forme d'endocardite ? Ensuite, d'autres formes d'endocardites ont émergé et justifient la mise en route de projets descriptifs voire interventionnels pour améliorer les connaissances qu'en ont les cliniciens et leur prise en charge: formes associées aux soins (3,63,70,145), formes du sujet âgé (100,104,105,146), formes sur cœur droit notamment chez le toxicomane (50,51,56), formes méconnus incluant les endocardites à pathogènes non usuels ou sur terrain non prédisposant, … Par ailleurs, de nouvelles méthodes diagnostiques ont vu le jour lors des dernières décennies avec notamment la biologie moléculaire en microbiologie (147–152) et la tomographie par émission de positrons en médecine nucléaire (143,153–156). La recherche devra préciser la place de ces méthodes dans le diagnostic de cette infection et discuter de leur intégration aux critères de Duke-Li (18). Enfin le pronostic stagnant et sombre de cette infection interroge (5–7,26,29,34,36). Plusieurs voies d'amélioration s'offrent à nous : une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette infection, l'identification de nouveaux facteurs pronostiques pour identifier de nouveaux leviers interventionnels et/ou l'évaluation de nouvelles interventions médicales et/ou chirurgicales dans le traitement de cette

infection (5,6,41,143)…

De ces problématiques découlent trois hypothèses qui sont à l'origine de ce travail de thèse :

- 1/ Les études épidémiologiques récentes montrent que les endocardites touchent de plus en plus souvent les hommes âgés présentant des comorbidités (fréquemment des cardiopathies) et sont plus volontiers associées aux soins et à staphylocoque. A l'inverse, certaines formes restent méconnues car minoritaires. La prise en charge de ces formes interroge car elle repose sur des données de la littérature ne prenant pas en compte leurs spécificités : diagnostic complexe, porte d'entrée atypique, pathogène de virulence différente (intracellulaires, staphylocoques non aureus, streptocoques non groupables …), terrains spécifiques (comorbidités non cardiologiques, immunodépression…), incidence et forme des complications spécifiques... Notre première hypothèse est que la description de ces formes rares d'endocardites permettrait d'en avoir une meilleure compréhension et d'en identifier les particularités pour en faciliter le diagnostic voire pour développer des interventions spécifiques de prévention et/ou de prise en charge.

-2/ L'émergence des staphylocoques et surtout du *Staphylococcus aureus* comme premier pathogène responsable d'endocardite se confirme depuis plusieurs décennies (19,24,40). L'incidence des complications et la létalité de cette forme d'endocardite n'ont pas évolué malgré les progrès au cours des récentes décennies. Notre seconde hypothèse est que certains facteurs pronostiques modifiables et propres à cette infection, pourraient constituer de nouveaux leviers interventionnels, et n'ont pas encore été identifiés par l'usage des seules méthodes épidémiologiques et biostatistiques habituelles.

-3/ Sur le modèle du traitement d'une bactériémie classique, les pénicillines anti-staphylococciques sont recommandées en première intention pour le traitement des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (16,17). Cependant, cette recommandation bénéficie d'un niveau de preuve faible

et est discutée depuis car l'ancienneté des études qui la soutiennent et le manque de données in vivo interrogent (157–170). Aucun essai thérapeutique randomisé et contrôlé ne compare directement ce groupe de pénicillines à la céfazoline qui est, quant à elle, recommandée en seconde intention. Des méta-analyses de données observationnelles comparent ces deux antibiotiques dans le traitement des bactériémies et suggèrent une efficacité proche, voire supérieure, de la céfazoline avec une meilleure tolérance (137,171–173). Malheureusement, ces résultats souffrent des biais inhérents aux études observationnelles (biais d'indication voire de sélection et de confusion). Notre troisième hypothèse est que la céfazoline a une efficacité comparable aux pénicillines anti-staphylococciques tout en ayant une meilleure tolérance lors du traitement de l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline.

Objectifs du travail de thèse :

Cette thèse s'articule autour de trois axes :

- Un axe descriptif explorant les caractéristiques des endocardites survenant chez les patients sans cardiopathie prédisposante. Nous cherchions à décrire cette forme d'endocardite pour caractériser le profil des patients, leur présentation clinique et paraclinique, leur prise en charge et leur évolution.

- Un axe aspirant à l'identification de nouveaux facteurs pronostiques de l'endocardite à *Staphylococcus aureus*. Nous visions à identifier des facteurs pronostiques jusqu'alors non décrits dans la littérature, et à évaluer leur valeur pronostique, afin d'identifier des leviers interventionnels dans la prise en charge de ces patients, en s'appuyant sur une méthode mixte dont la partie qualitative innovante s'inspire des réunions de morbi-mortalité.

- un axe étudiant les pratiques d'antibiothérapie dans l'endocardite à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Pour cette partie, nous avions pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la céfazoline par rapport aux pénicillines anti-staphylococciques dans cette forme d'endocardite. Et nous avons profité d'une période de pénurie de céfazoline pour réaliser une étude quasi-expérimentale avant-après pénurie s'affranchissant ainsi du biais d'indication.

Méthodes :

Pour répondre à l'ensemble des objectifs présentés précédemment, nous nous sommes appuyés sur les données de l'ObservatoireEI, en mobilisant certaines méthodes originales relevant du champ de la santé publique, et en particulier de l'épidémiologie et de la qualité des soins.

a. ObservatoireEI :

L'observatoire national des endocardites infectieuses (ObservatoireEI) est une cohorte prospective multicentrique française créée en 1991, enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov (sous la référence NCT03272724). Les données collectées sont issues de 61 centres (Annexe a). La plupart des centres y participent de manière ponctuelle pour des projets précis et limités dans le temps alors que certains centres y participent de manière continue (ex : Centres Hospitaliers Universitaires de Nancy, Bichat, Saint-Etienne …). Les objectifs de l'observatoire sont de décrire l'évolution des caractéristiques cliniques, microbiologiques, échocardiographiques et de prise en charge des patients présentant une endocardite en France, de décrire leur pronostic en termes de mortalité intra-hospitalière, d'identifier des facteurs pronostiques, et d'évaluer certaines modalités de prise en charge médicale ou chirurgicale. Pour être inclus, un patient doit être majeur, hospitalisé dans l'un des centres participant à l'ObservatoireEI, avoir une couverture sociale et une endocardite certaine ou possible selon les critères de Duke-Li (18). L'unique critère d'exclusion est le refus du patient de participer à ce projet après information orale et écrite. Les données des patients sont collectées dans un format standardisé via un cahier d'observation électronique (Annexe b) et incluent des informations cliniques, biologiques, microbiologiques, échocardiographiques, sur les examens d'imagerie, le traitement médico-chirurgical et l'évolution du patient pendant son séjour hospitalier. La base de données est hébergée au CHRU de Nancy et gérée par le CIC-EC (CHRU de Nancy, Inserm, Université de Lorraine, Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique) qui est une structure de soutien méthodologique et logistique à la recherche clinique certifiée Iso9001. D'un point de

vue réglementaire, l'ObservatoireEI est une étude de recherche clinique observationnelle catégorisée hors-RIPH, reposant sur le régime de la non-opposition, et a reçu l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL-DR-2013-007).

L'investigatrice principale de l'ObservatoireEI est le docteur Christine Selton-Suty (praticien hospitalier et cardiologue au CHRU de Nancy). En temps qu'infectiologue au CHRU de Nancy et doctorant de l'Université de Lorraine dans l'unité de recherche UR4360 APEMAC (Adaptation, mesure et évaluation en santé) travaillant en partenariat étroit avec le CIC-EC, je travaillais au sein de l'ObservatoireEI selon différentes modalités : recrutement des patients hospitalisés au CHRU de Nancy, participation au data management, participation à la réunion de concertation pluridisciplinaire endocardite organisée toutes les deux semaines au CHRU de Nancy, et participation aux projets de recherches exploitant les données de l'ObservatoireEI.

b. Innovations méthodologiques mobilisées dans les différents axes de thèse :

Si le premier axe n'a pas mobilisé de méthode particulièrement originale puisqu'il s'agissait d'une analyse à visée exploratoire essentiellement descriptive, le deuxième axe a lui mobilisé des méthodes plus originales s'appuyant sur une approche mixte qualitative et quantitative. Quant au troisième axe, il a mobilisé un design évaluatif observationnel quasi-expérimental de type avant-après qui avait l'originalité de s'inscrire dans un contexte de rupture de stock pour l'un des traitements évalués, ce qui nous a permis de nous affranchir du classique biais d'indication qui affecte généralement les études quasi-expérimentales.

i. Deuxième axe - Identification de facteurs pronostiques non décrits dans la littérature dans l'endocardite à *Staphylococcus aureus*

Dans le deuxième axe des travaux de thèse, il s'agissait d'identifier des facteurs pronostiques potentiels

de l'endocardite à *Staphylococcus aureus* non encore décrits dans la littérature. Certains facteurs pronostiques décrits dans la littérature sont utilisés en pratique pour mieux cibler les traitements (adapter le niveau d'efficacité et de tolérance des traitements autorisés et délivrés aux malades aux risques pronostiques encourus par ces derniers en leur absence) ou pour orienter le développement de nouvelles thérapeutiques ciblant ces facteurs pronostiques. Malgré les récents progrès thérapeutiques, la morbi-mortalité de l'endocardite à *Staphylococcus aureus* reste élevée. L'identification de facteurs pronostiques repose habituellement sur l'étude de leur association avec les critères de jugement pronostiques choisis, préférentiellement terminaux, comme le décès. L'étude de cette association requiert de mobiliser des approches épidémiologiques (études épidémiologiques longitudinales avec recueil des facteurs supposés pronostiques à l'inclusion et des critères de jugement d'intérêt pendant le suivi) et biostatistiques (modèles de régression logistique ou à risques proportionnels de survie en cas de censure à droite, comme le modèle de Cox, multi-variables pour pouvoir s'affranchir des biais de confusion). Ces approches nécessitent d'émettre, a priori, des hypothèses précises sur la nature du ou des facteurs supposés pronostiques. En effet, ce sont ces hypothèses qui orientent le recueil standardisé de données sur un échantillon de sujets de taille suffisante pour pouvoir estimer la valeur pronostique des facteurs à l'étude avec la puissance requise. Or, devant cette situation préoccupante de morbi-mortalité élevée de cette forme d'endocardite, nous supposions que ces méthodes classiques étaient prises à défaut et que certains facteurs pronostiques modifiables n'avaient pu être identifiés en les mobilisant. Nous avons donc opté pour une approche préliminaire à ces méthodes classiques, exploratoire et innovante qui devait permettre d'identifier, en l'absence d'a priori sur leur nature exacte, des facteurs supposés pronostiques non encore décrits dans la littérature. Il s'agissait de définir à partir d'un ensemble de données anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques d'une richesse suffisante ce qui était susceptible d'expliquer l'occurrence du décès ou au contraire la survie de certains patients atteints de cette affection. Nous avons eu l'idée de mobiliser l'une des méthodes utilisées dans la démarche qualité des établissements de santé visant à obtenir leur certification, à savoir la revue de morbi-mortalité (RMM), qui pouvait être adaptée à notre situation de recherche pour permettre cette analyse exploratoire

sans a priori.

La RMM est une analyse collective, pluriprofessionnelle et rétrospective de situations médicales marquées par la survenue d'un évènement indésirable associé au soins (décès ou complication) (174,175). Il s'agit d'une analyse anonyme et globale de la situation, prenant en compte toutes les composantes (organisationnelles, techniques et humaines) de la prise en charge du patient (174,175). De ce fait, elle permet de dépasser la seule réflexion centrée sur l'action d'un ou plusieurs individus (174,175). Historiquement, les prémices de cette méthode ont vu le jour dans des secteurs de chirurgie et d'anesthésie anglo-saxons avant d'y être perfectionnés (176,177). L'essor de cette méthode est majeur à la fin du XXe siècle lorsque plusieurs rapports pointent du doigt le coût humain exorbitant des erreurs médicales (176). Il s'agissait alors de perfectionner la méthode des RMM en plus de l'inscrire dans la routine des cliniciens afin de gérer de manière scrupuleuse et institutionnelle ces erreurs et d'en tirer des pistes d'améliorations pour éviter qu'elles se perpétuent (176). Dans la plupart des pays, il s'agissait d'apprendre des erreurs médicales en améliorant la qualité des soins par des actions ciblées tout en en promouvant la culture de l'humilité et de l'excellence (176–178). Les avantages de cette méthode reposent sur :

- Sa méthodologie : son organisation et sa tenue répondent à un cahier des charges qui assure le bon déroulé de la RMM avant, pendant et après la réunion.
- Le maintien de l'anonymat : les documents relatifs à une RMM ne comportent aucune information permettant d'identifier directement ou indirectement le patient et les professionnels concernés et sont archivés avec les autres documents qualité du secteur d'activité.
- Le caractère institutionnel de la démarche : Il s'agit de rechercher à l'échelle de l'institution les facteurs favorisant l'événement ou les facteurs qui auraient pu permettre de l'éviter.
- Le caractère proactif de la démarche : il s'agit dans un dernier temps d'identifier ce qui a été appris au cours de la réunion puis de dessiner collégialement les voix d'amélioration avant de les diffuser à toute l'institution dans le but de prévenir la récidive.

On pourrait ajouter, pour mieux expliquer ce qui nous a conduits à la considérer face à notre problématique, outre le caractère holiste qu'elle propose (rechercher toutes les causes à tous les niveaux) et qui convient à notre situation, qu'elle offre l'ultime avantage de ne pas nécessiter d'a priori sur lesdites causes de l'événement indésirable d'intérêt.

Les limites des RMM sont connues et justifient les travaux mis en place au cours des dernières années et la publication de recommandations à l'échelle nationale. Tout d'abord, l'organisation d'une RMM ne s'improvise pas et doit répondre à un cahier des charges. Ensuite, la multiplication des réunions doit conduire à améliorer l'expérience des professionnels de santé dans leur domaine d'activité et ainsi limiter la lourdeur notamment administrative d'une telle démarche. Enfin, il est indispensable que ces réunions ne soient pas composées uniquement de cliniciens mais il est essentiel qu'ils s'approprient cet outil afin d'en améliorer leur perception et la gestion des erreurs médicales (174–177,179).

Dans le deuxième axe des travaux de thèse, la première étape qualitative s'inspirait de la méthodologie des RMM. Elle consistait en un examen exhaustif et minutieux de l'intégralité des dossiers médicaux d'un échantillon de patients atteints d'endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus* (EISa) ayant présenté un événement indésirable grave, en l'occurrence le décès, pour identifier les éléments non décrits dans la littérature comme facteurs pronostiques défavorables mais qui pouvaient contribuer à expliquer ce décès. En miroir, nous avons eu l'idée d'appliquer la même démarche d'examen des dossiers médicaux d'un échantillon de patients ayant survécu à l'endocardite, afin d'identifier des éléments non décrits dans la littérature comme facteurs pronostiques favorables mais qui pouvaient contribuer à expliquer leur survie. La taille de l'échantillon de dossiers a été déterminée a priori à 30 dossiers et devait permettre, si l'on s'en tenait aux tailles d'échantillons utilisés dans les études qualitatives, d'atteindre la saturation. S'en est suivi un examen par un collectif pluridisciplinaire de l'ensemble des facteurs (non décrits dans la littérature, et susceptibles d'expliquer le pronostic des patients avec EISa) résultant de ce travail de fouille

minutieuse des données pour dégager le consensus sur la potentialité pronostique a priori des facteurs identifiés. Ces investigations nous ont permis, par l'analyse qualitative approfondie de l'intégralité de quelques dossiers médicaux de patients, puis par concertation pluridisciplinaire (3 infectiologues et un épidémiologiste), d'identifier des facteurs à rôle pronostique putatif que nous avons qualifiés de « facteurs pronostiques candidats ».

La deuxième étape quantitative mobilisait les méthodes épidémiologiques et statistiques classiques (précédemment décrites) d'identification de facteurs pronostiques avec a priori, et d'estimation de leur valeur pronostique. Elle consistait en une réutilisation des données recueillies en routine dans l'ObservatoireEI, et en un recueil de données standardisé supplémentaire des facteurs pronostiques candidats identifiés à la première étape sur la totalité des patients de l'ObservatoireEI présentant une EISa. Ceci a permis d'estimer ensuite la valeur pronostique de chacun de ces facteurs en utilisant des modèles de survie à risques proportionnels, multi-variables, ajustés sur les facteurs de confusion propre à chaque facteur pronostique candidat.

ii. Troisième axe – Evaluation de l'efficacité et de la tolérance l'antibiothérapie des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline :

Ce troisième axe mobilise des méthodes relevant de l'épidémiologie analytique à visée évaluative. L'évaluation requiert de comparer l'effet et la tolérance du traitement à l'essai à celui du traitement de référence pour pouvoir conclure sur l'éventuel intérêt, en pratique clinique, de la différence éventuellement mise en évidence par les méthodes statistiques mobilisées à cet effet. Le gold standard pour l'évaluation médicamenteuse est l'essai contrôlé randomisé individuel en aveugle de supériorité ou d'équivalence (selon l'hypothèse testée), dont le design permet d'assurer une validité maximale à la différence éventuellement mise en évidence entre les groupes comparés. Néanmoins, lorsque le traitement évalué ne constitue pas en soi une innovation thérapeutique majeure, comme par exemple

lorsqu'il bénéficie déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans certaines indications, ou cible des maladies rares à faible potentiel de valorisation pour les industriels, l'essai contrôlé randomisé n'est ni toujours possible, ni toujours faisable. Il est alors nécessaire de recourir à d'autres approches évaluatives, souvent utilisées en épidémiologie pour évaluer les interventions complexes, comme par exemple les études quasi-expérimental ici-ailleurs ou avant-après.

Elles consistent à comparer des patients recrutés pendant une période durant laquelle ils ont reçu le traitement à l'étude à des patients recrutés pendant une période antérieure durant laquelle ils ont reçu le traitement de référence pour la pathologie d'intérêt. Elles sont affectées des biais inhérents aux études épidémiologiques analytiques. Le biais de sélection d'abord, notamment si les périodes de recrutement ne couvrent pas les mêmes saisons en cas de saisonnalité de la pathologie d'intérêt. Les biais de mesures ensuite, sur l'exposition au traitement d'une part, en particulier si elles recourent à un recueil de données rétrospectif sur dossiers médicaux par exemple, ou sur le critère de jugement d'autre part, notamment s'il ne s'agit pas d'un événement dur terminal comme le décès, puisque sa mesure se fait rarement en aveugle de l'exposition au traitement évalué. Enfin, les biais de confusion, notamment le biais d'indication, c'est-à-dire si l'indication du traitement évalué dépend de caractéristiques du patient ayant par ailleurs un impact pronostique connue sur le critère de jugement principal, susceptible d'affecter l'estimation de la mesure d'association entre l'exposition au traitement évalué et le critère de jugement. Notamment si l'on n'en tient pas compte par un ajustement au moment des analyses statistiques multi-variables. Néanmoins, cet ajustement n'est pas toujours possible, en raison de facteurs de confusion parfois méconnus, tout du moins non recueillis. S'il est possible de juguler les biais de sélection et de mesure relativement facilement en prenant des précautions méthodologiques au montage du projet, comme une définition précise des critères d'éligibilité des patients et des périodes de recrutement, ou un choix de critères de jugement durs, il est en revanche très difficile de s'affranchir complètement du biais d'indication, qui devient alors la principale limite de l'étude quasi-expérimentale.

Concernant l'évaluation des bêta-lactamines dans l'endocardite à *Staphylococcus aureus* sensible à la

méticilline (SaSM), l'essai randomisé n'a pas été possible faute de moyens financiers pour le conduire en plus des raisons précédemment évoquées. Or, la rupture de stock sur les pénicillines anti-staphylococciques survenue en France en 2016 offrait une opportunité unique de limiter considérablement le biais d'indication, par l'impossibilité qu'elle induisait de délivrer ces pénicillines aux patients chez qui elles étaient pourtant indiquées sur la période de rupture. Le troisième axe de cette thèse propose donc d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements de première et deuxième intention dans les endocardites infectieuses à SaSM. Durant la première période, les seules molécules utilisées étaient des PAS (cloxacilline ou oxacilline) tandis que suite à la pénurie seule la céfazoline était disponible et utilisable dans cette indication.

c. Population et échantillonnage pour les travaux de thèse :

Les trois axes des travaux de thèse ne s'intéressaient qu'aux patients de l'ObservatoireEI atteints d'endocardite certaine selon la classification de Duke-Li (18). Chaque axe présentait des particularités en matière de population et d'échantillonnage qui sont détaillées ci-dessous.

i. Premier axe - Description de formes particulières d'endocardites infectieuses :

Pour cette partie, nous avons utilisé les données des patients de l'ObservatoireEI recrutés entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2019. Cette période a été privilégiée car elle correspond à une période relativement récente durant laquelle les thérapeutiques recommandées des endocardites infectieuses n'ont pas connu d'évolution majeure (16,17,180,181). Au lancement du projet, les données des patients recrutés sur l'année 2020 n'étaient pas encore gelées, il n'a donc pas semblé raisonnable de les utiliser. Pour mener à bien notre projet, il paraissait nécessaire d'exclure deux sous-groupes de patients :

- 1/ Les patients présentant une endocardite en lien avec l'usage de toxiques intraveineux : en effet, ces patients ont un profil particulier, précédemment décrit dans l'introduction (8,38,40,51–57),

qui risquait d'accroître inutilement l'hétérogénéité de notre échantillon

- 2/ Les rechutes ou récidives d'endocardites chez un patient déjà inclus dans l'observatoire. Pour éviter de consommer de la puissance en lien avec l'utilisation de modèle statistiques tenant compte de la ressemblance des cas d'endocardite d'un même patient (modèles hiérarchiques), nous avons décidé de les exclure.

ii. Deuxième axe - Identification de facteurs pronostiques non décrits dans la littérature dans l'endocardite à *Staphylococcus aureus* :

Pour cet axe, et en particulier pour la première étape exploratoire qualitative inspirée de la méthodologie des RMM, il était nécessaire d'avoir un accès à l'ensemble du dossier médical de chaque patient. L'ObservatoireEI comprend l'ensemble des patients inclus (n=499) dans l'étude EI-2008 (enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov sous l'identifiant NCT03295045 ; et autorisée par la CNIL : DR-2010-219). Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique nationale visant à décrire l'incidence de l'EI en France en 2008, ainsi que les caractéristiques anamnestiques, cliniques, microbiologiques, échocardiographiques et thérapeutiques des patients atteints d'EI, dont les résultats principaux ont été publiés en 2012 (19). L'échantillon de patients inclus dans EI2008 était représentatif de la population des patients atteints d'EI en France en 2008. Nous disposions de leurs dossiers complets contrairement aux autres patients de l'observatoire pour lesquels seules les données du CRF étaient disponibles. Nous avons sélectionné l'échantillon de patients atteints d'EISa certaines selon Duke-Li (n=139) dans cette étude.

Ensuite, faute de critères permettant d'assurer une variabilité maximale de l'échantillon à sélectionner pour notre étape d'investigation qualitative, nous avons procédé à un tirage au sort de 15 patients décédés et de 15 patients ayant survécu, tablant sur une taille globale de 30 dossiers médicaux qui permet habituellement d'atteindre la saturation dans les études qualitatives.

Pour la deuxième étape quantitative, nous avons recueilli les données pour tous les facteurs pronostiques candidats identifiés lors de la première étape qualitative dans l'échantillon complet de patients atteints

d'EISa certaines selon Duke-Li (n=139), à partir de leurs dossiers médicaux.

iii. Troisième axe – Evaluation de l'efficacité et de la tolérance l'antibiothérapie des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline :

Pour cette partie, les données de l'ObservatoireEI permettaient d'étudier la survie des patients dans les deux groupes. Cependant, les données de tolérance, notamment hépatique et rénale, n'étaient pas recueillies en routine dans le cahier d'observation standardisé électronique (Annexe b). Il était donc nécessaire de consulter les dossiers médicaux des patients sur la période d'intérêt de l'étude (de janvier 2015 à décembre 2018) pour procéder à ce recueil complémentaire.

En raison de la mise en œuvre d'un essai concurrentiel sur la question (CLOCEBA, NCT03248063) en 2017, le temps était contraint dans la mise en œuvre de notre étude, et en l'absence de financement dédié, les ressources humaines consacrées au projet l'étaient tout autant. C'est la raison pour laquelle nous avons opté pour une étude monocentrique sur le CHRU de Nancy (principal centre recruteur de l'ObservatoireEI) afin de pouvoir répondre à nos objectifs dans les délais impartis tout en limitant les coûts relatifs à ce recueil supplémentaire. Nous avons ainsi pu inclure 35 patients dans le groupe avant 2016 et 38 patients dans le groupe après 2016, correspondant à l'ensemble des patients de l'ObservatoireEI remplissant les critères de sélection pour notre étude.

d. Données réutilisées ou recueillies pour les travaux de thèse :

Les trois axes des travaux de thèse exploitaient principalement les données recueillies en routine dans l'ObservatoireEI. Le premier axe se limitait uniquement à ces données car elles étaient suffisantes pour répondre aux objectifs. Pour le second axe, les données de l'observatoire ont été enrichies de données complémentaires. En effet, un recueil de données ad hoc a été nécessaire afin d'une part d'identifier les

facteurs pronostiques candidats à partir de l'exploitation qualitative de 30 dossiers médicaux de patients inclus dans la première étape, puis de recueillir, à l'aide d'un cahier d'observation standardisé, l'information quantitative sur la présence (en cas de variable catégorielle binaire) et la quantification (en cas de variable continue) le cas échéant de chaque facteur pronostique candidat nouvellement identifié dans les dossiers médicaux de tous les patients inclus dans l'étape quantitative. Enfin pour le troisième axe, nous avons enrichi les données recueillies en routine dans l'ObservatoireEI par celles relatives aux évènements liés à la tolérance des antibiotiques évalués, qui ont nécessité une procédure de recueil ad hoc à l'aide d'un cahier d'observation standardisé développé pour l'occasion.

e. Analyses statistiques :

Nos résultats descriptifs sont présentés sous forme de fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles et sous forme de médiane et d'étendues pour les variables quantitatives. En cas de comparaison entre groupes de patients, et selon les conditions d'applications, nous avons utilisé les tests du Chi-2 ou de Fisher pour les variables catégorielles, et les tests t de Student, de rang de Wilcoxon ou de Kruskall-Wallis pour les variables quantitatives. Les premier et troisième axes comportaient des analyses de survie. Par manque de précision du fait de durées de séjour très variables, le suivi a été censuré à 90 jours après l'admission à l'hôpital. Nous avons estimé la mortalité ou la survie des patients à l'aide de la méthode décrite par Kaplan-Meier et comparé la mortalité ou la survie des patients entre les groupes avec un test du Logrank. Enfin, dans le premier axe, nous avons utilisé un modèle de Cox pour estimer la valeur brute puis ajustée de la mesure d'association entre l'absence de cardiopathie sous-jacente et la mortalité. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les logiciels R version 4.0.2 (The R Foundation for Statistical Computing Platform) ou SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). J'ai contribué à élaborer tous les plans d'analyse statistique, et j'ai réalisé les analyses descriptives simples du le premier axe. Le reste des analyses statistiques a été réalisé par Marie-Line Erpelding et Willy Ngueyon-Sime, tous deux biostatisticiens au CIC-EC du CHRU de Nancy.

Résultats :

a. Premier axe - Description de formes particulières d'endocardites infectieuses :

i. Les endocardites sans terrain cardiologique prédisposant, un groupe méconnu :

La majorité des endocardites surviennent sur un terrain cardiologique prédisposant (37,182–191). Les cardiopathies prédisposantes regroupent l'ensemble des maladies valvulaires propices au développement d'une endocardite (Figure 5) mais certains auteurs plaident pour l'élargissement de cette définition à la présence de matériel de stimulation intracardiaque voire à des situations et contextes à risque (185,186,192–194) : dialyse chronique, abord vasculaire de longue durée, bactériémie à répétition, gestes invasifs et tous les matériels endocardiaques autres que les prothèses valvulaires...

Ce groupe est mal défini car seulement une étude s'y est intéressée spécifiquement à la fin du XXe siècle (195). Dans cette étude, les patients sans cardiopathie prédisposante représentaient 29.2% de l'ensemble des patients. Ces patients avaient une présentation clinique et une évolution similaire au groupe de patients avec une cardiopathie prédisposante connue mais plus d'endocardites aortiques et de germes d'origine uro-digestive (entérocoque et streptocoques du groupe D) (195). Depuis, l'épidémiologie des endocardites a évolué et le groupe des patients sans cardiopathie prédisposante semble prendre une importance croissante avec selon les études 33.3% à 47.8% des patients concernés (2,11,15,19–22,26,27,60,75,82,83,89). Il semble donc primordial de mieux caractériser et comprendre cette forme d'endocardite émergente en identifiant les particularités qui les distingues des autres formes pour en optimiser le diagnostic et la prise en charge.

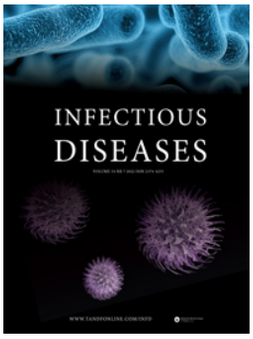
Figure 5 : Stratification du risque de survenue d'endocardite infectieuse selon le type de cardiopathie sous-jacente en selon les recommandations internationales (16,196–198) (Figure extraite de Selton-Suty al. (185)) :

	AHA 1997/2017	ESC 2015
Haut risque	AHA 2017 Prothèse valvulaire ou matériel de réparation (plastie) valvulaire Antécédent d'endocardite Cardiopathie congénitale cyanogène non corrigée (y compris avec shunt palliatif et conduits) Cardiopathie congénitale réparée avec du matériel prothétique, mis en place par voie percutanée ou chirurgicale, dans les 6 mois suivant la procédure Cardiopathie congénitale opérée avec persistance d'un shunt ou d'une fuite au niveau ou à proximité du matériel prothétique utilisé Greffon cardiaque avec atteinte valvulaire	Prothèse valvulaire ou matériel de réparation (plastie) valvulaire Antécédent d'endocardite Cardiopathie congénitale cyanogène Cardiopathie congénitale réparée avec du matériel prothétique, mis en place par voie percutanée ou chirurgicale, dans les 6 mois suivant la procédure, ou la vie durant si il persiste un shunt ou une fuite valvulaire résiduelle
Risque modéré	AHA 1997 Valvulopathie acquise Cardiopathie hypertrophique Prolapsus valvulaire mitral avec fuite et/ou épaississement valvulaire	Valvulopathies post rhumatismales Autres valvulopathies natives (incluant bicuspidie aortique, prolapsus valvulaire, sténose aortique calcifiée) Patients avec anomalies valvulaires congénitales non opérées
Sans surrisque	AHA1997 Canal artériel, communication interauriculaire, communication interventriculaire opérés (ap 6 mois) Pontage coronarien Prolapsus valvulaire mitral sans fuite Souffle fonctionnel Antécédent de Kawasaki sans atteinte valvulaire Antécédent de rhumatisme articulaire aigu sans atteinte valvulaire Matériel de stimulation implanté (pace maker ou défibrillateur)	

Sur le modèle d'Osler (199), nous avons supposé que ces patients présenteraient un terrain débilité avec plus de comorbidités non cardiologiques. Comme ces patients n'ont pas bénéficié de gestes invasifs cardiologiques, nous supposions une fréquence moindre des formes d'endocardites associées aux soins notamment à staphylocoques (1,39,40,76,200). Or, les endocardites à staphylocoques, notamment *Staphylococcus aureus*, sont plus souvent compliquées d'emboles (88–91,95) et ont un pronostic plus sombre (26,28,29,35,59,61,63,64,67,71,75,82–84,141,201–203). Par conséquent, nous supposions que ces complications seraient moins fréquentes dans le groupe des patients sans cardiopathie prédisposante.

Notre objectif était donc de décrire le terrain, la présentation clinique, microbiologique, les caractéristiques en imagerie, la prise en charge et la mortalité intra-hospitalière des patients souffrant d'une endocardite certaine sans terrain cardiologique prédisposant.

ii. Particularités des patients sans terrain cardiologique prédisposant présentant une endocardite infectieuse :



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Infectious Diseases

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/infd20

Characteristics of patients with infective endocarditis and no underlying cardiac conditions

Aleyya Radjabaly Mandjee, Laura Filippetti, François Goehringer, Xavier Duval, Elisabeth Botelho-Nevers, Christophe Tribouilloy, Raphaëlle Huguet, Catherine Chirouze, Marie-Line Erpelding, Bruno Hoen, Christine Selton-Suty, Agrinier Nelly, Benjamin Lefèvre & the investigators of the French AEPEI Observatory on Infective Endocarditis (Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse)

To cite this article: Aleyya Radjabaly Mandjee, Laura Filippetti, François Goehringer, Xavier Duval, Elisabeth Botelho-Nevers, Christophe Tribouilloy, Raphaëlle Huguet, Catherine Chirouze, Marie-Line Erpelding, Bruno Hoen, Christine Selton-Suty, Agrinier Nelly, Benjamin Lefèvre & the investigators of the French AEPEI Observatory on Infective Endocarditis (Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse) (2022): Characteristics of patients with infective endocarditis and no underlying cardiac conditions, Infectious Diseases, DOI: 10.1080/23744235.2022.2078404

To link to this article: https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2078404

Published online: 23 May 2022.

Submit your article to this journal

View related articles

View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=infd20

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

INFECTIOUS DISEASES,
2022; VOL. 0,
NO. 0, 1–10

https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2078404

ORIGINAL ARTICLE

Characteristics of patients with infective endocarditis and no underlying cardiac conditions

Aleyya Radjabaly Mandjee[a], Laura Filippetti[b], François Goehringer[c], Xavier Duval[d,e], Elisabeth Botelho-Nevers[f,g], Christophe Tribouilloy[h,i], Raphaëlle Huguet[j], Catherine Chirouze[k], Marie-Line Erpelding[l], Bruno Hoen[a,m], Christine Selton-Suty[b], Agrinier Nelly[l,m], Benjamin Lefèvre[a,m] and the investigators of the French AEPEI Observatory on Infective Endocarditis (Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse)

[a]Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Infectious and Tropical Diseases, Nancy, France; [b]Cardiology Department, CHU Nancy-Brabois, Nancy, France; [c]CHRU-Nancy, Infectious and Tropical Diseases, Nancy, France; [d]AP-HP, hôpital Bichat, centre d'investigations cliniques, IAME 1137, Inserm 1425, Paris, France; [e]Université Paris-Diderot, Inserm UMR1137, Paris, France; [f]Infectious Diseases Department, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne, France; [g]CIRI – Centre International de Recherche en Infectiologie, Team GIMAP, Univ Lyon, Université Jean Monnet, Université Claude Bernard Lyon 1, Inserm, U1111, CNRS, UMR530, Saint-Etienne, France; [h]Department of Cardiology, Amiens University Hospital, Amiens, France; [i]EA 7517, Jules Verne University of Picardie, Amiens, France; [j]Service de Cardiologie, APHP CHU Henri Mondor, Créteil, France; [k]UMR 6249 CNRS-UFC Chrono-environnement, Service de Maladies Infectieuses, CHRU Besançon, Besançon, France; [l]CHRU-Nancy, INSERM, CIC-EC, Epidémiologie clinique, Nancy, France; [m]Université de Lorraine, APEMAC, Nancy, France

ABSTRACT

Background: Infective endocarditis (IE) typically occurs in patients with underlying cardiac conditions (UCC). Little is known about IE in patients without UCC. We aimed to describe the clinical, microbiological and imaging characteristics, management, and in-hospital mortality of IE patients without UCC.

Methods: We analysed the data of patients with definite IE included in an observatory between 1st January 2009 and 31st December 2019. We described patients without UCC compared to those with UCC.

Results: Of 1502 IE patients, 475 (31.6%) had no UCC. They were younger (median 64.0 [19.0–101.0] vs. 70.0 [18.0–104.0] years, $p < .001$), more often on chronic haemodialysis (5.5% vs. 2.7%, $p = .008$), and had more often malignancy (22.5% vs. 17.3%, $p = .017$), immune deficiency (10.3% vs. 6.4%, $p = .008$), and an indwelling central venous line (14.5% vs. 7.0%, $p < .001$). They more often developed cerebral complications (34.7% vs. 27.5%, $p = .004$) and extracerebral embolism (48.6% vs. 36.1%, $p < .001$). Causative microorganisms were less often coagulase negative staphylococci (5.9% vs. 10.8%, $p = .002$) or enterococci (10.3% vs. 15.0%, $p = .014$) and more often group D streptococci (14.1% vs. 10.0%, $p = 0.020$). Vegetations were more common (92.8% vs. 77.0%, $p < 0.001$) and larger (14.0 [1.0–87.0], vs. 12.0 [0.5–60.0] mm, $p = 0.002$). They had more valve perforation or valve regurgitation (67.4% vs. 53.0%, $p < 0.001$) and underwent valve surgery more often (53.5% vs. 36.3%, $p < 0.001$). In-hospital mortality did not significantly differ between groups.

Conclusion: Patients with IE and no UCC were younger than those with UCC, had specific comorbidities and portals of entry, and a more severe disease course.

KEYWORDS
Infective endocarditis
underlying cardiac condition
cardiac implantable electronic device

ARTICLE HISTORY
Received 2 March 2022
Revised 10 May 2022
Accepted 11 May 2022

CONTACT
Benjamin Lefèvre
b.lefevre@chru-nancy.fr
Université de Lorraine & CHRU de Nancy, Service maladies infectieuses et tropicales, Bâtiment des spécialités médicales – Hôpitaux de Brabois – Route de Morvan, Vandoeuvre-Lès-Nancy Cedex 54 511, France

© 2022 Society for Scandinavian Journal of Infectious Diseases

Introduction

Although infective endocarditis (IE) is a rare disease (34–78 cases per million per year) [1,2], its incidence increased during the last decades, especially among elderly (117 cases per million per year from 65 years old) [3,4]. Mortality remains high and stable, around 20% [1,5,6] despite diagnostic and therapeutic advances [7]. In its first description by Osler in 1885 [8], debility and pre-existing valve lesions were pointed out as predisposing conditions. Since then, the existence of an UCC remained as a dogma and has become a minor Duke-Li criterion in the diagnosis of IE [9]. In recent studies, the incidence of IE was higher in patients with than without underlying cardiac condition (UCC) [1,3].

Nevertheless, IE in patients without UCC is an emerging issue, as their proportion increased over the last decades (29% in 2007–2008 to 49.6% in 2015–2016 [10]). Little is known about their characteristics. In a study published in 1996, of 297 patients with native valve IE, 123 (41%) had no previously recognized heart disease. In these patients, a vegetation was more frequently found by echocardiography, the main location was aortic valve, there was a higher proportion of enteric pathogens (group D streptococci and enterococci), and mortality rate was similar as compared to IE patients with UCC [11]. To our knowledge, and despite the change in epidemiology, profile and outcome of IE [5,6], no recent study looked at possible changes in the profile of patients with IE and no UCC.

One may hypothesize that IE patients without UCC have a specific profile compared to patients with UCC, with more frequent non-cardiac comorbidities increasing the risk of infection [12,13]. As these patients less often undergo valve surgery or other invasive procedures, they may also have less healthcare-associated IE and less frequently staphylococcal [1]. Staphylococcal IE are associated with higher rates of embolism [14,15] and mortality [5,16,17]. As a result, fewer embolic events and lower mortality may be expected in patients with IE and no UCC. These distinctive features could justify a different management of patients with IE and no UCC.

The aim of this study was to describe the clinical, microbiological, and imaging characteristics, the management, and the in-hospital mortality of IE in patients without UCC.

Materials and methods

Design and setting

We used data from The French National Observatory on Infective Endocarditis (*ObservatoireEI*, NCT03272724). The objectives of this observatory of IE patients are (i) to describe patients' characteristics, (ii) to better understand prognostic factors, and (iii) to assess the effectiveness of various therapeutic strategies in IE patients. Patients included in *ObservatoireEI* had definite or possible IE according to Duke-Li criteria [10,32] and were 18 years of age or older. Patients were recruited in 21 participating French centres (Appendix A) and were followed up from hospital admission to discharge or death. All centres of the ObservatoireEI owned or could access a referral endocarditis team that included cardiologists, microbiologists, cardiac surgeons, imaging and infectious disease specialists

Population

We selected from *ObservatoireEI* all patients who had been cared for a Duke-Li definite IE in any of the participating centres between 1st January 2009 and 31st December 2019. We excluded intravenous drug users, as did Selton-Suty et al. in their study [11], because they strongly differ from other patients (younger age, predominantly right-sided IE caused by *S. aureus*) [18]. For patients who entered *ObservatoireEI* more than once, we considered only the first IE episode. Patients were sorted into 2 groups, those with and those without UCC. UCC could be either known before or identified during the management of IE and consisted of valve disease (i.e. stenosis or regurgitation of any valve location), prosthetic valve, cardiac implantable electronic device (CIED), bicuspid aortic valve, previous IE, homograft, valve repair, mitral valve prolapse, obstructive hypertrophic cardiomyopathy, cyanotic and non-cyanotic congenital heart disease (except interatrial communication).

Data collection

Baseline characteristics were part of routine data collection in the *ObservatoireEI* and were used for these analyses. These characteristics consisted of demographic characteristics, i.e. age (years) and sex; medical history, i.e. hypertension, coronary heart disease, heart failure, peripheral vascular disease, chronic respiratory failure, chronic kidney disease, haemodialysis, diabetes mellitus, liver disease, neurological disorder, malignant disease, immune deficiency, human immunodeficiency virus infection, active smoking and pack-years, chronic alcoholism and Charlson comorbidity index; procedures and situations at-risk of IE, i.e. dental, gastrointestinal, genitourinary procedures, coronary catheterization, and

long-term central venous line; mode of acquisition, i.e. community-acquired and healthcare-related; clinical characteristics, i.e. *t* body mass index (kg/m^2), fever, Glasgow coma scale, heart failure of any stage, septic shock, splenomegaly, purpura, glomerulonephritis, haematuria, abnormal heart sounds, cardiac conduction abnormalities, vertebral osteomyelitis, septic arthritis, haemodialysis for acute kidney injury; embolic complications, i.e. cerebral complications and other embolism; laboratory findings, i.e. white blood cells (G/L) and creatinine (μmol/L); causative microorganisms, i.e. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, other, polymicrobial, and no microorganism identified; imaging, i.e. transthoracic echocardiography and transoesophageal echocardiography, echocardiographic characteristics, i.e. vegetation, cardiac fistula, cardiac abscess or pseudoaneurysm, valve perforation or valvular insufficiency of grade $\geq$2, ejection fraction, pulmonary arterial systolic pressure (PASP); location of IE, i.e. aortic, mitral, tricuspid, pulmonary, bilateral, prosthetic, CIED; multislice computed tomography (MSCT) and positron emission tomography-computed tomography (PET-CT); complications and evolution, i.e. antibiotic therapy duration (days), valve surgery indication and performance; postoperative follow-up, i.e. simple or complicated (acute kidney injury, cardiac reoperation); neurological and cardiac sequelae. Follow-up information included death and date of death.

IE cases, with negative blood cultures, negative serological analyses and negative microbiological analyses of valve when cardiac surgery was performed, were included in the sub-group of IE cases with 'no microorganism identified'.

Ethics

This study complies with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Patients were informed of the study and individual consent was waived, in accordance with French legal standards. *ObservatoireEI* was authorized by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL-DR-2017-003).

Statistical analyses

We first described baseline sociodemographic characteristics, medical history, clinical and echocardiographic characteristics, using frequencies and percentages for categorical variables and mean with standard deviation for quantitative variables. These characteristics were then compared between the two groups using Chi-squared or Fisher test for categorical variables, and Student *t*-test or Wilcoxon rank tests or Kruskal–Wallis for quantitative variables, according to condition of use. Due to lack of precision after 90 days of follow-up, survival was censored at 90 days after admission. In-hospital mortality was described in the two groups using Kaplan Meier estimates, and compared with Logrank test. Then, we used Cox model to study the crude and adjusted associations between 'without UCC' group and mortality. The statistical significance level was set at 0.05. All statistical analyses were performed using R software, version 4.0.2 (The R Foundation for Statistical Computing Platform).

Results

Of the 3473 patients who have been enrolled in *ObservatoireEI* by 31st December 2019, 1502 patients met the selection criteria and were analysed in the present study. A total of 475 [31.6%] patients presented without UCC and 1027 [68.4%] with UCC (Figure 1). Among patients with UCC, 552 [53.7%] had a valve disease; 424 [41.3%] had a prosthetic valve; 313 [30.5%] had a CIED; 92 [9.0%] had a bicuspid aortic valve; 89 [8.7%] had had a previous IE; 65 [6.3%] had a homograft or a valve repair; 60 [5.8%] had a mitral valve prolapse; 49 [4.8%] had obstructive hypertrophic cardiomyopathy; 20 [1.9%] had a cyanotic congenital heart disease; 9 [0.9%] had a non-cyanotic congenital heart disease. Percentages summed up to more than 100% due to combined UCC conditions in 296 patients (28.8%). In 124 cases [12.1%], the valve disease was identified during the index hospitalization.

Characteristics

Baseline characteristics of patients are summarized in Table 1. Patients with no UCC were significantly younger (median of 64.0 [19.0–101.0] vs. 70.0 [18.0–104.0] years old, $p < .001$). Active smoking (103 [21.7%] vs. 142 [13.8%] patients, $p < .001$) and chronic alcoholism (75 [15.8%] vs. 94 [9.2%] patients, $p < .001$) were more frequent in this group. They had more often a medical history of haemodialysis (26 [5.5%] vs. 28 [2.7%] patients, $p = .008$), liver disease (52 [10.9%] vs. 70 [6.8%] patients, $p = .006$), malignant disease (107 [22.5%] vs. 178 [17.3%] patients, $p = .017$), and immune deficiency (49 [10.3%] vs. 66 [6.4%] patients, $p = .008$). They had more often a long-term central venous line (69 [14.5%] vs. 72 [7.0%]

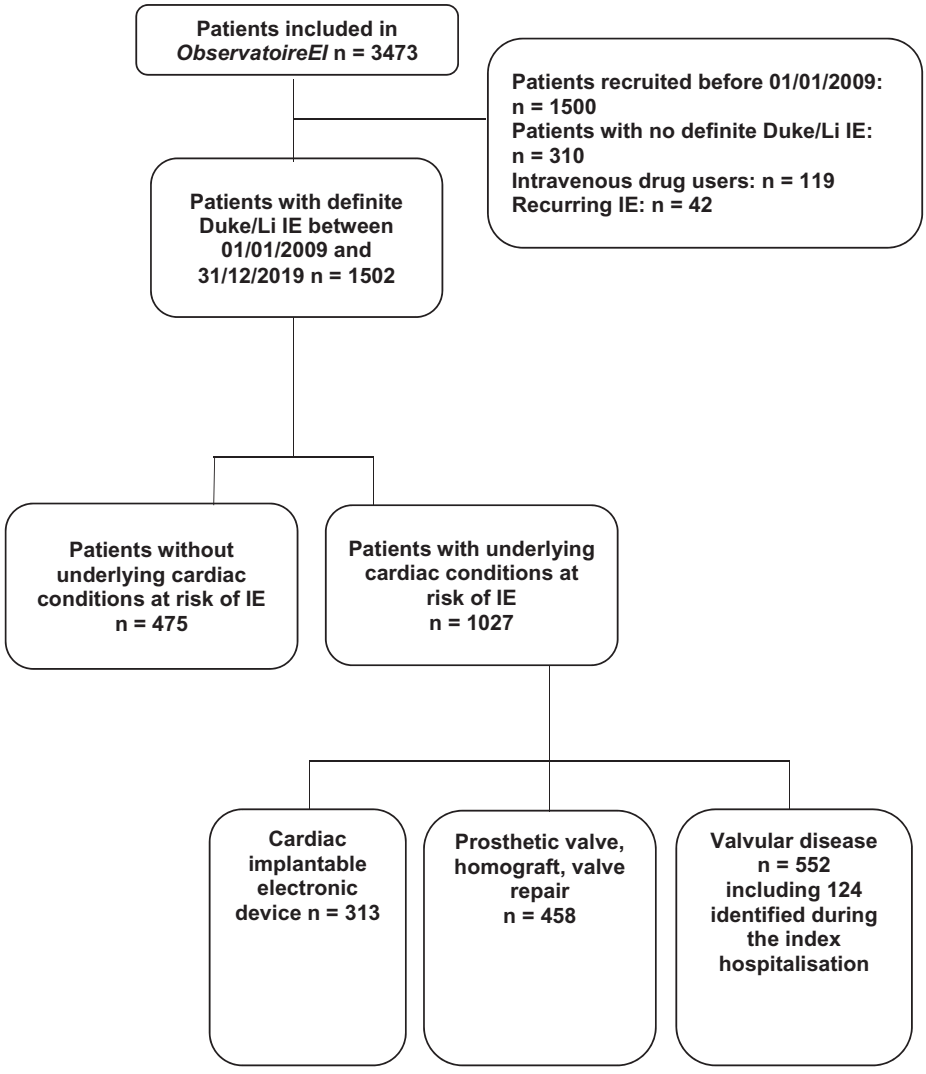


Figure 1. Flow chart of selection of patients without and with underlying cardiac conditions derived from *ObservatoireEI*.

patients, $p < .001$). Healthcare-related IE occurred in 114 [24.0%] vs. 260 [25.3%] patients, $p = .583$. For patients with no UCC, healthcare-related infections were more frequently acquired out of the hospital (44 [9.3%] vs. 57 patients [5.6%], $p = .008$).

Clinical presentation

Fever (396 [83.4%] patients with no UCC vs. 814 [79.3%] patients with UCC, $p = .061$) and abnormal heart sounds (275 [57.9%] vs. 582 patients [56.7%], $p = .656$) were the most frequent symptoms in both groups, followed by heart failure (135 [28.4%] vs. 381 [37.1%] patients, $p < .001$), as shown in Table 2.

There were new cardiac conduction abnormalities in 44 (9.3%) patients without UCC, vs. 174 (16.9) patients with UCC ($p < .001$). Embolic events were significantly more frequent in patients without UCC than in those with UCC, either cerebral (165 [34.7%] vs. 282 patients [27.5%], $p = .004$) or extracerebral (231 [48.6%] vs. 371 patients [36.1%], $p < .001$), and so was the occurrence of septic arthritis (57 [12.0%] vs. 72 patients [7.0%], $p = .001$).

Causative microorganisms

Staphylococci were the most frequently isolated pathogens, with no significant difference between groups (163 [34.3%] patients with no UCC vs. 361 [35.2%] patients with UCC, $p = .752$), irrespective of the methicillin sensitivity status (Table 3). No significant difference was found in the occurrence of *S. aureus* (135 [28.4%] vs. 250 [24.3%] patients, $p = .092$). Coagulase negative staphylococci (28 [5.9%] vs. 111 [10.8%] patients, $p = .002$) and enterococci (49 [10.3%] vs. 154 [15.0%] patients, $p = .014$) were less frequently observed in patients without UCC, while group D streptococci (67 [14.1%] vs. 103 [10.0%] patients, $p = .020$) and

Table 1. Baseline characteristics and medical history of 1502 patients with infective endocarditis (IE) without and with underlying cardiac conditions (UCC).

	Without UCC $n = 475$	With UCC $n = 1027$	p
Age, years, median (Min–Max)	64.0 (19.0–101.0)	70.0 (18.0–104.0)	**<.001**
Male, *n* (%)	325 (68.4%)	726 (70.7%)	.372
Medical history, *n* (%)			
Hypertension	231 (48.6%)	649 (63.2%)	**<.001**
Coronary heart disease	62 (13.1%)	233 (22.7%)	**<.001**
Heart failure	20 (4.2%)	204 (19.9%)	**<.001**
Peripheral vascular disease	66 (13.9%)	185 (18.0%)	**.047**
Chronic respiratory failure	54 (11.4%)	127 (12.4%)	.581
Chronic kidney disease	68 (14.3%)	185 (18.0%)	.075
Haemodialysis	26 (5.5%)	28 (2.7%)	**.008**
Diabetes mellitus	129 (27.2%)	287 (27.9%)	.751
Liver disease	52 (10.9%)	70 (6.8%)	**.006**
Neurological disorder	52 (10.9%)	148 (14.4%)	.066
Malignant disease	107 (22.5%)	178 (17.3%)	**.017**
Immune deficiency	49 (10.3%)	66 (6.4%)	**.008**
HIV infection	2 (0.4%)	5 (0.5%)	1.000
Active smoking	103 (21.7%)	142 (13.8%)	**<.001**
Pack-years, median (Min–Max)	30.0 (1.0–100.0)	30.0 (1.0–120.0)	.640
Chronic alcoholism	75 (15.8%)	94 (9.2%)	**<.001**
Charlson comorbidity index, median (Min–Max)	1.0 (0.0–3.0)	1.0 (0.0–3.0)	.510
Comorbidity ≥ 1*	269 (56.6%)	508 (49.5%)	**.010**
Procedures at risk of IE, *n* (%)	130 (27.4%)	297 (28.9%)	.536
Dental procedures	25 (5.3%)	63 (6.1%)	.504
Gastrointestinal procedures	25 (5.3%)	45 (4.4%)	.451
Genitourinary procedures	13 (2.7%)	18 (1.8%)	.212
Coronary catheterization	5 (1.1%)	48 (4.7%)	**<.001**
Situation at risk of IE, *n* (%)			
Long-term central venous line	69 (14.5%)	72 (7.0%)	**<.001**
Mode of acquisition, *n* (%)			
Community-acquired	333 (70.1%)	703 (68.5%)	.519
Healthcare-related	114 (24.0%)	260 (25.3%)	.583
Acquired in hospital	70 (14.7%)	203 (19.8%)	**.019**
Not acquired in hospital	44 (9.3%)	57 (5.6%)	**.008**
Unknown	28 (5.9%)	64 (6.2%)	.800

*At least one comorbidity amongst: diabetes mellitus, malignant disease, liver disease, immune deficiency, auto-immune disease, haemodialysis, haematological malignancy.
Bold indicates significant *p* value.

Table 2. Clinical characteristics, associated manifestations, and laboratory findings in infective endocarditis (IE) patients without and with underlying cardiac conditions (UCC).

	Without UCC $n = 475$	With UCC $n = 1027$	p
BMI (kg/m^2), median (Min–Max)	24.6 (13.8–58.2)	25.6 (10.0–62.4)	**.002**
Fever, *n* (%)	396 (83.4%)	814 (79.3%)	.061
Glasgow coma scale, *median* (Min–Max)	15.0 (3.0–15.0)	15.0 (3.0–15.0)	**.013**
Heart failure*, *n* (%)	135 (28.4%)	381 (37.1%)	**<.001**
Septic shock, *n* (%)	64 (13.5%)	142 (13.8%)	.853
Splenomegaly, *n* (%)	42 (8.8%)	75 (7.3%)	.301
Purpura, *n* (%)	31 (6.5%)	59 (5.7%)	.553
Glomerulonephritis, *n* (%)	62 (13.1%)	118 (11.5%)	.386
Haematuria, *n* (%)	84 (17.7%)	179 (17.4%)	.904
Abnormal heart sounds, *n* (%)	275 (57.9%)	582 (56.7%)	.656
New cardiac murmur	236 (49.7%)	264 (25.7%)	**<.001**
Modification of previously known cardiac murmur	7 (1.5%)	68 (6.6%)	**<.001**
New cardiac conduction abnormalities, *n* (%)	44 (9.3%)	174 (16.9%)	**<.001**
Vertebral osteomyelitis, *n* (%)	60 (12.6%)	115 (11.2%)	.421
Septic arthritis, *n* (%)	57 (12.0%)	72 (7.0%)	**.001**
Haemodialysis for AKI, *n* (%)	39 (8.2%)	98 (9.5%)	.404
Embolic complications, *n* (%)			
Cerebral complications	165 (34.7%)	282 (27.5%)	**.004**
Haemorrhagic	32 (6.7%)	73 (7.1%)	**.793**
Extracerebral embolism	231 (48.6%)	371 (36.1%)	**<.001**
Pulmonary	69 (14.5%)	115 (11.2%)	.067
Splenic	123 (25.9%)	202 (19.7%)	**.006**
Coronary	6 (1.3%)	15 (1.5%)	.762
Renal	72 (15.2%)	97 (9.4%)	**.001**
Hepatic	10 (2.1%)	24 (2.3%)	.779
Laboratory findings, *median (Min–Max)*			
WBC (G/L)	10.9 (0.1–256.0)	10.3 (1.7–92.0)	**.028**
Creatinine (μmol/L)	98.0 (33.0–1840.6)	107.0 (28.0–1130.0)	**.004**

AKI: acute kidney injury; BMI: body mass index; WBC: white blood cell count
*any stage.
Bold indicates significant *p* value.

polymicrobial EI (40 [8.4%] vs. 56 [5.5%] patients, $p = .029$) were more frequent in this group.

Imaging

TTE and TOE were performed as frequently in both groups (Table 4), but TTE led to the diagnosis in 263 [55.4%] patients with no UCC, vs. 369 [35.9%] patients with UCC ($p < .001$). In IE patients without UCC, a vegetation was more often detected (441 [92.8%] vs. 791 [77.0%] patients, $p < .001$) and was larger (median of 14.0 [1.0–87.0], vs. 12.0 [0.5–60.0] mm, $p = .002$), IE was more often polyvalvular (53 [11.2%] vs. 71 [6.9%] patients, $p = .005$), and valve perforation or regurgitation of grade $\geq$ 2 were more frequent (320 [67.4%] vs. 544 [53.0%] patients, $p < .001$). In this group, cardiac abscess or pseudoaneurysm were less frequent (63 [13.3%] vs. 228 [22.2%] patients, $p < .001$), as well as a cardiac fistula (10 [2.1%] vs. 45 [4.4%] patients, $p = .029$). IE location was mostly mitral in patients with no UCC (205 patients [43.2%]), and mostly aortic in patients with UCC (385 patients [37.5%]). MSCT was more often performed in patients without UCC (268 [92.8%] vs. 559 [85.5%] patients, $p < .001$), whereas PET-CT was more often performed in patients with UCC (35 [7.4%] vs. 182 [17.7%] patients, $p < .001$).

Table 3. Causative microorganisms identified in infective endocarditis (IE) patients without and with underlying cardiac conditions (UCC).

	Without UCC $n = 475$	With UCC $n = 1027$	p
Staphylococci, *n (%)*	163 (34.3%)	361 (35.2%)	.752
Methicillin-resistant	29 (6.1%)	51 (5.0%)	.361
Staphylococcus aureus	135 (28.4%)	250 (24.3%)	.092
Coagulase negative staphylococci	28 (5.9%)	111 (10.8%)	**.002**
Streptococci, *n (%)*	161 (33.9%)	309 (30.1%)	.139
Oral streptococci	74 (15.6%)	166 (16.2%)	.774
Group D streptococci	67 (14.1%)	103 (10.0%)	**.020**
Pyogenic streptococci	20 (4.2%)	40 (3.9%)	.771
Nutritionally variant streptococci, *n (%)*	7 (1.5%)	20 (1.9%)	.520
Enterococci, *n (%)*	49 (10.3%)	154 (15.0%)	**.014**
Other, *n (%)*	41 (8.6%)	93 (9.1%)	.789
Polymicrobial ($\geq$2 microorganisms), *n (%)*	40 (8.4%)	56 (5.5%)	**.029**
No microorganism identified, *n (%)*	14 (2.9%)	34 (3.3%)	.710

Bold indicates significant p value.

Management

There was no significant difference between groups in terms of antibiotic therapy duration (median of 43 [3.0–892.0] vs. 43 [1.0–201.0] days, $p = .800$) (Table 5). Patients without UCC had more often an indication for valve surgery (327 [68.8%] vs. 587 [57.2%] patients, $p < .001$), and surgery was performed more often (254 [53.5%] vs. 373 [36.3%] patients, $p < .001$), compared to patients with UCC. In the no UCC group as in the UCC group, the reasons for not performing valve surgery despite a theoretical indication included patients' refusal

Table 4. Imaging findings in infective endocarditis (IE) patients without and with underlying cardiac conditions (UCC).

	Without UCC $n = 475$	With UCC $n = 1027$	p
Imaging contributions, *n (%)*			
TTE performed	464 (97.7%)	995 (96.9%)	.387
Diagnosis made by TTE	263 (55.4%)	369 (35.9%)	**<.001**
TOE performed	404 (85.1%)	907 (88.3%)	.078
Echocardiographic characteristics, *n (%)*			
Vegetation	441 (92.8%)	791 (77.0%)	**<.001**
Vegetation size, *mm, median (Min–Max)*	14.0 (1.0–87.0)	12.0 (0.5–60.0)	**.002**
Vegetation on several valves	53 (11.2%)	71 (6.9%)	**.005**
Cardiac fistula	10 (2.1%)	45 (4.4%)	**.029**
Cardiac abscess/pseudoaneurysm	63 (13.3%)	228 (22.2%)	**<.001**
Valve perforation or valvular regurgitation of grade $\geq$2	320 (67.4%)	544 (53.0%)	**<.001**
Ejection fraction >50%	390 (82.1%)	677 (65.9%)	**<.001**
Normal PASP	142 (29.9%)	284 (27.7%)	.370
Location of IE, *n (%)*			
Aortic	155 (32.6%)	385 (37.5%)	.070
Mitral	205 (43.2%)	279 (27.2%)	**<.001**
Aortic and mitral	49 (10.3%)	87 (8.5%)	.247
Tricuspid	23 (4.8%)	42 (4.1%)	.505
Pulmonary	4 (0.8%)	11 (1.1%)	.787
Bilateral	19 (4.0%)	18 (1.8%)	**.009**
Prosthetic	0	360 (35.1%)	
CIED	0	136 (13.2%)	
MSCT performed, *n* (%)	441 (92.8%)	878 (85.5%)	**<.001**
Normal	268 (56.4%)	559 (54.4%)	.471
PET-CT performed, *n* (%)	35 (7.4%)	182 (17.7%)	**<.001**
Normal	7 (20.0%)	26 (14.3%)	.193

CIED: cardiac implantable electronic device; MSCT: multislice computed tomography; PASP: pulmonary arterial systolic pressure; PET-CT: 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography; TOE: transoesophageal echocardiography; TTE: transthoracic echocardiography.
Bold indicates significant p value.

Table 5. Management of infective endocarditis (IE) patients without and with underlying cardiac conditions (UCC).

	Without UCC $n = 475$	With UCC $n = 1027$	p
Antibiotic therapy duration, days, median (Min–Max)	43.0 (3.0–310.0)	43.0 (1.0–201.0)	.800
Indications for valve surgery, *n* (%)	327 (68.8%)	587 (57.2%)	**<.001**
Heart failure	227 (47.8%)	333 (32.4%)	**<.001**
Uncontrolled infection	115 (24.2%)	327 (31.8%)	**.003**
Embolic events	226 (47.8%)	323 (31.5%)	**<.001**
Other	18 (3.8%)	56 (5.5%)	.16
Valve surgery performed, *n* (%)	254 (53.5%)	373 (36.3%)	**<.001**
Time between diagnosis and valve surgery, days, median (Min–Max)	5.5 (0.0–83.0)	8.0 (0.0–99.0)	**.021**
Postoperative follow-up, *n (%)*			
Simple	128 (50.4%)	127 (34.0%)	**<.001**
Complicated	125 (49.2%)	239 (64.1%)	
Acute kidney injury	63 (24.8%)	123 (33.0%)	**.028**
Cardiac reoperation	43 (16.9%)	88 (23.6%)	**.044**
Duration, days, median (Min–Max)	27.0 (0.0–234.0)	27.0 (0.0–371.0)	**.26**
Neurological sequelae, *n (%)*	39 (10.6%)	43 (5.6%)	**.002**

Bold indicates significant *p* value.

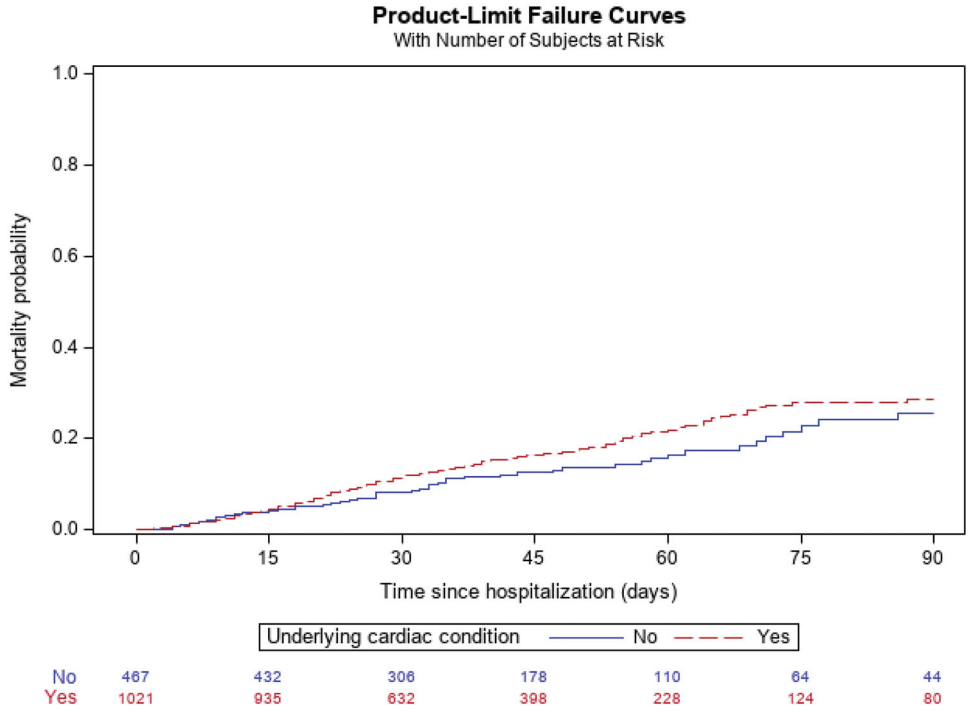


Figure 2. Kaplan–Meier in-hospital survival curves in patients with IE.

Table 6. Crude and adjusted associations between UCC status (ref with UCC) and in-hospital mortality in IE patients.

	p	Risk ratio	95% confidence interval
Crude HR	.092	0.779	0.582–1.042
Age and sex adjusted HR	.558	0.915	0.681–1.231
Age, sex et Charlson comorbidity index adjusted HR	.514	0.905	0.671–1.221

Notes: A Cox model was used to study the crude and adjusted associations between 'without UCC' group and mortality.

and contraindications to surgery. Postoperative follow-up was less often complicated in patients without UCC (125 [49.2%] vs. 239 [64.1%] patients, $p < .001$).

Outcome

Median (range) length of hospital stay was similar in patients without and with UCC (37.0 [2.0–310.0] days vs. 37.0 [0.0–369.0], $p = .263$). A total of 8 vs. 6 patients were lost to follow-up in patients without vs. with UCC, and a total of 62 vs. 168 deaths occurred during the hospital stay. In-hospital mortality curves are shown by group in Figure 2. Ninety-day mortality did not differ between groups (Logrank $p = .091$). Crude and adjusted associations between UCC status and in-hospital mortality are reported in Table 6.

Discussion

In this study, we found that patients with IE and no UCC did have distinctive features compared to patients with UCC: they were younger and more often had non-cardiac comorbidities (immune deficiency, malignant disease, long-term central venous line); the distribution of causative microorganisms was significantly different; they more often had vegetation and vegetation were larger, which was associated with more frequent embolic complications. As a result, valve surgery was more often indicated and more often performed. However, in-hospital mortality did not significantly differ between groups.

This study, based on data of a prospective multicentre observatory, with a large sample size, is the first in 20 years to focus on IE in patients without UCC. IE patients without UCC should deserve peculiar attention during their clinical management. Although they are younger and more often undergo valve surgery, they do not have a better survival, possibly because of specific not yet identified frailty traits, to find targets to improve their prognosis.

Patients with no UCC accounted for 31.6% of the IE patients in our study, which is similar to what was reported by Cresti et al. (33.0%) in their 17-year population-based study [3]. Despite their younger age, our patients had a noticeable profile of non-cardiac comorbidities and frailty, leading to an identical Charlson comorbidity index. These conditions have been proved to promote infective complications by the alteration of the immune response to the infection [19,20]. The presence of intravascular material such as central venous catheter for haemodialysis or home infusion therapy is known as a significant cause of morbidity and mortality [21,22]. That may explain the comparable proportions of healthcare-related IE and of *S. aureus* IE in the two groups.

Patients without UCC more often had vegetation, which were larger and predominantly located to the left side of the heart. Identification of vegetation may be difficult in UCC group, because of the presence of pre-existing valve lesions (mitral valve prolapse, degenerative calcified lesions), prosthetic valves, small vegetation, and intra-cardiac devices [23]. However, vegetation size has been identified as a predictor of embolism [17,24] and valve destruction [25]. This may explain the high rate of embolic events and severe valve regurgitation in the without UCC group, which are two of the three main indications for valve surgery in IE [26]. As a consequence, 53.5% of patients without UCC underwent valve surgery, which is similar to the rates observed in previous studies (from 45.0% to 51.0% [1,6,27]), and significantly higher than in patients with UCC (36.3%).

As patients without UCC had several factors associated with a better prognosis (younger age, native valve IE, more valve surgery) [5,28], a lower in-hospital mortality would have been expected. Yet, in-hospital mortality rates were not different in patients with and without UCC, which is consistent with the findings by Selton-Suty et al. in 1996 [11]. Also consistent with the higher frequency of vegetations, a possible explanation for this finding would be that IE might be diagnosed later in patients without UCC, which in turn might explain their poor prognosis, compared to patients with UCC who benefit from specific consideration when it comes to IE diagnosis and prevention. This suggests that patients without UCC may have factors associated with severity and poor prognosis, which deserves further investigation, to improve management and outcome of IE in these patients.

Coagulase-negative staphylococci, which are typically associated with the presence of prosthetic valve or intracardiac device [29], were significantly less frequent in patients without UCC. Group D streptococcal IE were more frequent in patients with no UCC, a finding that has already been identified [30,31]. Enterococcal IE were more frequent in patients with UCC, which is not consistent with the findings by Selton-Suty *et al.* in 1996 [11]. This could be explained by the global increase of enterococcal IE these last years, especially in elderly patients [4,6,29].

Our study has some limitations. First, some patients without UCC might have had pre-existing valve lesions that were not identified by TTE/TOE because of the valve damages caused by IE. Typically, valve calcifications are extremely frequent in patients with chronic haemodialysis [32,33], and yet these patients were more represented in patients with no UCC. Second, as in most observational IE studies, our observatory included patients from tertiary centres only, which is known to generate a referral bias [34] and may partly explain the high rate of valve surgery usually observed in studies conducted in tertiary centres only. Third, we used Duke-Li criteria for IE diagnosis which relies on UCC as a minor criterion and could induce a better detection of IE in the UCC group.

In conclusion, although patients with IE and no UCC are younger than those with UCC, they have specific comorbidities and portals of entry, and a more severe

disease course, which results in high in-hospital mortality. These aspects should be considered in the clinical management of these patients.

Acknowledgments

We would like to acknowledge the members of The French National Observatory on Infective Endocarditis and the AEPEI study groups. Scientific committee: Coordinating Investigator: Christine Selton Suty; other members: Nelly Agrinier, François Alla, Guillaume Béraud, Catherine Chirouze, François Delahaye, Xavier Duval, François Goehringer, Bruno Hoen, Bernard Iung, Christophe Strady, Pierre Tattevin. Epidemiologist: Nelly Agrinier. Associated Investigators: Alès-Cévennes: Thibaut Fraisse – Amiens: Christophe Tribouilloy – Annecy: Jacques Gaillat – Besançon: Kevin Bouiller, Fabienne Bozon, Catherine Chirouze, Laurent Hustache-Mathieu, Joséphine Moreau, Basile Mouhat, Noémie Tissot, Anne-Sophie Brunel – Bordeaux: Claire Roubaud – Chambéry: Emmanuel Forestier – Dijon: Marielle Buisson, Michel Duong, Clémentine Esteve, Sophie Mahy, Lionel Piroth, Thibault Sixt – Grenoble: Gaétan Gavazzi – Lyon: François Delahaye – Montpellier: Vincent Le Moing – Nancy: François Goehringer, Bruno Hoen, Benjamin Lefèvre, Christine Selton Suty – Paris Bichat: Xavier Duval, Bernard Iung – Paris Bicêtre: Patrick Assayag, Safwane El Hatimi – Paris Mondor: Raphaëlle Huguet, Raphaël Lepeule, Pascal Lim – Paris Pitié: Simone Imbert, Daniel Thomas, Jean-Louis Trouillet – Pointe à Pitre: Elodie Curlier – Poitiers: Marc Paccalin – Reims CHU: Pierre Nazeyrollas –Reims Courlancy: Kamel Ainine, Sonia Baumard, Camille Brasselet, Christophe Strady, Charles Tassigny, Vanessa Valente-Pires – Rennes: Matthieu Revest, Pierre Tattevin, Audrey Le Bot – Saint Etienne: Saar Awad, Kasra Azarnoush, Elisabeth Botelho-Nevers, Salvatore Campisi, Amandine Gagneux-Brunon, Nathalie Grand, Andranik Petrosyan, Romain Pierrard, Khalil Raissouni, Fabrizio Sandri, Flora Schein, Anne Suzat, Paul Verhoeven – Villeneuve Saint Georges: Olivier Patey. Study nurses and technicians: Dehbia Aboudaoud, Hassina Bouguerra, Catherine Campagnac, Carole Charles, Maëlle Detoc, Sandrine Gerset, Sandrine Gohier, Mesut Gun, Emila Ilic-Habensus, Maryse Lefranc, Asmaou Nourdine, Isabelle Petitgenet, Véronique Ronat, Nina Thiaville, Tubanur Unal Albayrak. Coordination, data management and statistical analyses: Marie-Line Erpelding, Nadine Juge, Willy Ngueyon Sime, Marie Sponga, Jean-Marc Virion.

Disclosure statement

The authors report no conflict of interest.

ORCID

Benjamin Lefèvre http://orcid.org/0000-0003-0833-0904

References

[1] Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis. 2012;54(9): 1230–1239.

[2] Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, et al. Trends in infective endocarditis in California and New York state, 1998-2013. JAMA. 2017;317(16):1652–1660.

[3] Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(1):27–35.

[4] Williams ML, Doyle MP, McNamara N, et al. Epidemiology of infective endocarditis before *versus* after change of international guidelines: a systematic review. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2021;15.

[5] Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaignen A, et al. Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011. PLoS ONE. 2019;14(10):e0223857.

[6] Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019; 40(39):3222–3232.

[7] Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. PLoS ONE. 2013;8(12):e82665.

[8] Osler W. The Gulstonian lectures, on malignant endocarditis. Br Med J. 1885;1(1264):577–579.

[9] Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000;30(4):633–638.

[10] Wu Z, Chen Y, Xiao T, et al. Epidemiology and risk factors of infective endocarditis in a tertiary hospital in China from 2007 to 2016. BMC Infect Dis. 2020;20(1):428.

[11] Selton-Suty C, Hoen B, Delahaye F, et al. Comparison of infective endocarditis in patients with and without previously recognized heart disease. Am J Cardiol. 1996;77(12): 1134–1137.

[12] Labriola L, Jadoul M. Haemodialysis is a major risk factor for infective endocarditis. Lancet. 2016;388(10042):339–340.

[13] Wyke RJ. Bacterial infections complicating liver disease. Baillieres Clin Gastroenterol. 1989;3(1):187–210.

[14] Hubert S, Thuny F, Resseguier N, et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2013;62(15):1384–1392.

[15] Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2002;39(9):1489–1495.

[16] Cuervo G, Escrihuela-Vidal F, Gudiol C, et al. Current challenges in the management of infective endocarditis. Front Med. 2021;8:641243.

[17] Vincent LL, Otto CM. Infective endocarditis: Update on epidemiology, outcomes, and management. Curr Cardiol Rep. 2018;20(10):86.

[18] Colville T, Sharma V, Albouaini K. Infective endocarditis in intravenous drug users: a review article. Postgrad Med J. 2016;92(1084):105–111.

[19] Seo SK, Liu C, Dadwal SS. Infectious disease complications in patients with cancer. Crit Care Clin. 2021;37(1):69–84.

[20] Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. Int Rev Immunol. 2014;33(6):498–510.

[21] Dibb M, Lal S. Home parenteral nutrition: vascular access and related complications. Nutr Clin Pract. 2017;32(6): 769–776.

[22] Powe NR, Jaar B, Furth SL, et al. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. Kidney Int. 1999;55(3):1081–1090.

[23] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015. ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075–3128.

[24] Okonta KE, Adamu YB. What size of vegetation is an indication for surgery in endocarditis? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012; 15(6):1052–1056.

[25] Young WJ, Hoare D, Bvekerwa I, et al. Association of vegetation size with valve destruction, embolism and mortality. Heart Lung Circ. 2021;30(6):854–860.

[26] Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. Eur Heart J. 2007;28(1):65–71.

[27] Hoen B. Changing profile of infective Endocarditis. Results of a 1-year survey in France. JAMA. 2002;288(1):75.

[28] Østergaard L, Smerup MH, Iversen K, et al. Differences in mortality in patients undergoing surgery for infective endocarditis according to age and valvular surgery. BMC Infect Dis. 2020;20:705.

[29] Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis: a review. JAMA. 2018;320(1):72–83.

[30] Corredoira J, Alonso MP, Coira A, et al. Characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis and its differences with *Streptococcus viridans* endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(4):285–291.

[31] Giannitsioti E, Chirouze C, Bouvet A, et al. Characteristics and regional variations of group D streptococcal endocarditis in France. Clin Microbiol Infect. 2007;13(8):770–776.

[32] Nucifora G, Badano LP, Viale P, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. Eur Heart J. 2007;28(19):2307–2312.

[33] Ribeiro S, Ramos A, Brandão A, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13(8): 2037–2040.

[34] Collonnaz M, Erpelding M-L, Alla F, et al. Impact of referral bias on prognostic studies outcomes: insights from a population-based cohort study on infective endocarditis. Ann Epidemiol. 2021;54:29–37.

Appendix A: participating centres

APHP Bicêtre, APHP Bichat, APHP Mondor, APHP Pitié, CHRU Besançon, CHRU Nancy, CHU Amiens, CHU Dijon, CHU Guadeloupe, CHU Saint Etienne, Polyclinique Courlancy – Reims, CHU Reims, CHU Rennes, CH Alès-Cévennes, CH Chambéry, CH Annecy, CHU Bordeaux, CHU Grenoble, CHU Lyon, CHU Poitiers, CH Villeneuve St Georges

iii. De nouvelles connaissances sur les endocardites sans cardiopathie prédisposante

Avec ce travail, nous avons montré que les patients ayant une endocardite sans cardiopathie prédisposante ont un profil particulier.

Tout d'abord, ils sont plus jeunes ce qui s'explique probablement par les critères utilisés pour constituer ce groupe. En effet, les maladies cardiovasculaires, dont les valvulopathies, sont des maladies plus fréquentes chez les sujets âgés et d'ailleurs l'âge est un facteur de risque cardiovasculaire à part entière (204). Malgré cet âge significativement plus jeune, leur niveau de comorbidités ne diffère pas. Cette constatation s'explique par un niveau de comorbidités non cardiovasculaires plus important : hémodialyse, maladies hépatiques, cancers et hémopathies, immunodépression, tabagisme et trouble de l'usage de l'alcool actif... Même s'il nous est impossible de l'affirmer, il est probable que ces comorbidités constituent des éléments de fragilité de ce groupe participant du développement de l'infection et de sa gravité. Elles pourraient favoriser la survenue d'épisodes répétés de bactériémies responsables de lésions valvulaires non détectables en échocardiographie tout en limitant la réponse de l'hôte à l'infection.

Contrairement à nos suppositions, la fréquence des endocardites associées aux soins, notamment à *Staphylococcus aureus,* ne différaient pas significativement entre les groupes. Ici aussi, l'explication est à chercher du côté des comorbidités et de la fragilité des patients de ce groupe. De même, nos résultats ne corroboraient pas notre hypothèse de moindre incidence d'événements emboliques dans le groupe sans terrain cardiologique prédisposant. Ce point pourrait s'expliquer par la fréquence inattendue des endocardites à *Staphylococcus aureus* dans le groupe sans cardiopathie prédisposante où l'on constate des végétations significativement plus grandes. Concernant la microbiologie, nous constatons plus de formes liées aux entérocoques et aux streptocoques du groupe D dans ce groupe, ce qui est compatible avec le terrain débilité plus fréquemment représenté, notamment sur les plans digestif et carcinologique.

Enfin, le plus grand nombre de complications emboliques et les dégâts valvulaires à l'origine d'insuffisance cardiaques non contrôlées pourraient expliquer le nombre de gestes de chirurgie valvulaire plus important dans le groupe sans terrain prédisposant. Par contre, la survie n'était pas significativement différente entre les groupes ce qui est un résultat surprenant, difficile à expliquer. Nous supposons que des facteurs pronostiques propres à ce groupe qui n'ont pas pu être identifiés faute de recueil pourraient être responsables de cette mortalité étonnamment relativement élevée.

Ce travail comportait plusieurs limites qui méritent d'être soulignées. Premièrement, le groupe des endocardites sans terrain cardiologique prédisposant peut paraitre artificiel. D'ailleurs, plusieurs co-auteurs et reviewers nous ont opposé que ces patients ont probablement des lésions valvulaires infracliniques et infra-échocardiographiques. Cela reste plausible et des données de la littérature vont également dans ce sens. En effet, les patients fragiles que nous décrivons ont plus souvent besoin d'abords vasculaires et sont plus à risque de bactériémie ce qui fait probablement le lit de l'endocardite (193,205,206). Néanmoins, les patients avec un diagnostic récent de valvulopathie étaient classés dans le groupe des patients ayant une prédisposition cardiologique aux endocardites. De plus, cela n'enlevait rien aux particularités constatées dans ce groupe. Deuxièmement, la majorité de nos patients ont été inclus dans des centres de référence, ce qui biaise inévitablement les résultats notamment descriptifs (207–210). Bien qu'il soit impossible de prévoir le sens de ce biais, on peut imaginer que les patients graves notamment chirurgicaux sont surreprésentés dans notre travail et à l'origine d'une mortalité plus élevée. Troisièmement, le diagnostic d'endocardite est confirmé par la classification de Duke-Li qui inclut l'existence d'une valvulopathie à risque d'endocardite comme critère mineur (18). Bien que l'utilisation de cette classification soit inévitable, il est probable que ce point créé un biais de sélection et ait une influence sur la composition des groupes en « facilitant » le diagnostic d'endocardite dans le groupe des patients avec un cardiopathie à risque d'endocardite. Ainsi, ce point explique probablement en partie le fait que le groupe de patients avec une cardiopathie prédisposante ait significativement moins de végétations de grande taille et d'emboles.

Concernant les perspectives de ce projet, ces résultats mériteraient d'être validés dans une autre cohorte internationale afin de consolider leur reproductibilité et leur crédibilité. En l'état, il s'agit de résultats préliminaires qui ne peuvent suffire à influencer la pratique clinique. Mais ils permettent de mieux appréhender ce groupe et confirment qu'une prédisposition cardiologique n'est pas indispensable au développement d'une endocardite grave. Nous espérons que de nouveaux projets verrons le jour sur ce sujet avec des orientations physiopathologiques et pronostiques. Ainsi, nous pourrions aller plus loin dans la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la genèse et l'évolution des endocardites dans ce groupe. Il deviendrait alors envisageable de développer et évaluer une intervention de prévention primaire pour en limiter l'émergence, ou tertiaire de prise en charge pour en limiter la létalité. Par exemple, concernant le rôle des abords veineux de longue durée, on pourrait imaginer développer une intervention ciblée visant à limiter les complications valvulaires à long terme voire développer un score spécifique prédisant la probabilité d'une endocardite dans ce groupe à risque.

b. Deuxième axe - Identification de facteurs pronostiques de l'endocardite à *Staphylococcus aureus* :

i. La forme d'endocardite avec la plus forte létalité et le plus fort taux de complications :

Depuis plusieurs décennies *Staphylococcus aureus* est devenu le premier pathogène responsable d'endocardites infectieuses dans les pays développés (1–3,19,24,26,28,29,34,35,38,40,89). Cette évolution est en partie liée au vieillissement de la population et à l'augmentation de la fréquence des formes associées aux soins voire sur prothèse valvulaire (3,6,8,43,211).

Malgré les progrès, on constate une stabilité dans l'incidence des complications des endocardites et surtout de sa létalité (5,41,211). *Staphylococcus aureus* n'échappe pas à ce constat avec la plus forte incidence de complications et la plus forte mortalité parmi les pathogènes les plus fréquents (Figure 6).

Figure 6 : Comparaison de la morbi-mortalité entre différentes études s'intéressant spécifiquement aux

endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus*

Complications	Emboliques		Cardiologiques		Insuffisance rénale aiguë	Septiques		Chirurgie cardiaque précoce	Mortalité	
	Neurologiques	Périphériques	Insuffisance cardiaque	Abcès		Sepsis et choc septique	Bactériémie persistante		Intra-hospitalière	Globale à long terme
Hoen et al. 2002 (212) **(Endocardites sur valves natives et prothétiques)**										
***Staphylococcus aureus* n = 90**	17 (18.9%)	-	-	-	-	-	-	29 (32.2%)	23 (25.6%)	-
Streptocoques oraux et digestifs n=166	29 (17.5%)	-	-	-	-	-	-	94 (56.6%)	16 (9.6%)	-
Miro et al. 2005 (213) **(Endocardites sur valves natives)**										
***Staphylococcus aureus* n = 566**	86 (15.2%)	-	183 (32.3%)	39 (6.9%)	-	-	-	148 (26.1%)	112 (19.7%)	-
Autres pathogènes n=1074	124 (11.5%)	-	401 (37.3%)	94 (8.8%)	-	-	-	416 (38.7%)	130 (12.2%)	-
Nadji et al. 2005 (78) **(Endocardites sur valves natives et prothétiques)**										
***Staphylococcus aureus* n = 61**	21 (34.4%)	-	19 (31.1%)	14 (23.0%)	-	24 (39.3%)	-	20 (32.8%)	21 (34.4%)	32 (53.0%)
Autres pathogènes n=133	37 (27.8%)	-	50 (37.6%)	23 (17.3%)	-	8 (6.0%)	-	52 (39.1%)	13 (9.8%)	31 (32.0%)
Fowler et al. 2005 (40) **(Endocardites sur valves natives et prothétiques)**										
***Staphylococcus aureus* n = 558**	119 (21.3%)	-	161 (28.9%)	71 (12.7%)	-	-	95 (17.0%)	211 (37.8%)	125 (22.4%)	-
Autres pathogènes n=1221	175 (14.3%)	-	381 (31.9%)	195 (16.0%)	-	-	64 (5.2%)	631 (51.7)	178 (14.6%)	-
Abdallah et al. 2016 (214) **(Endocardites sur valves natives et prothétiques)**										
***Staphylococcus aureus* n = 162**	58 (35.8%)	89 (54.9%)	72 (44.4%)	44 (27.2%)	35 (21.6%)	45 (27.8%)	-	74 (45.7%)	41 (25.3%)	80 (49.6%)
Abdallah et al. 2016 (201) **(Endocardites sur valves prothétiques)**										
***Staphylococcus aureus* n = 35**	11 (31.4%)	12 (34.3%)	15 (42.9%)	21 (60.0%)	18 (51.4%)	18 (51.4%)	-	15 (42.9%)	17 (48.6%)	-
Autres pathogènes n=212	42 (19.8%)	50 (23.6%)	66 (31.1%)	81 (38.2%)	29 (13.7%)	36 (17.0%)	-	121 (57.1%)	34 (16.0%)	-

Premièrement, le fait de présenter un endocardite à *Staphylococcus aureus* est un facteur pronostique péjoratif à part entière (19,28,29,35,40,59,71,75,78,82,84). De plus, les facteurs pronostiques classiques

des endocardites ont eux aussi une influence sur le pronostic des EISa (6,8,40,41,78,213). L'identification de ces facteurs, notamment de ceux réputés modifiables, n'a pas permis de progrès majeur en termes de morbi-mortalité. Il semble donc primordial que la recherche dans ce domaine se poursuive en espérant améliorer le pronostic sombre, fonctionnel et vital, de cette forme particulière d'endocardite.

Notre projet cherchait donc à identifier des facteurs pronostiques de l'EISa non encore décrits dans la littérature. Notre première hypothèse s'articulait autour de l'idée que la morbi-mortalité élevée de cette infection pourrait être en lien avec des facteurs pronostiques modifiables non encore identifiés par les méthodes usuelles. Ainsi, l'identification puis l'estimation de la valeur pronostique de ces facteurs pourrait permettre de développer et évaluer une intervention les ciblant, en espérant améliorer ainsi le pronostic dans l'EISa. Pour cela, nous devions mobiliser une méthode innovante se distinguant des méthodes quantitatives pures classiques qui requièrent d'avoir des a priori sur les données à collecter et donc sur la nature des facteurs pronostiques à évaluer. Dans ce but et en s'inspirant de la méthodologie des RMM (174–177), nous avons décidé d'ajouter à notre méthode une première étape qualitative préalable à l'étape quantitative. A la conception de ce projet, nous supposions que cette partie qualitative nous permettrait d'identifier des éléments de la prise en charge semblant avoir eu une influence sur le pronostic du patient (facteur pronostique candidat), dont nous pourrions estimer la valeur pronostique dans une deuxième étape à l'aide d'approches quantitatives classiques mobilisant un recueil de données ad hoc en complément des données de l'ObservatoireEI.

Notre objectif était donc d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques potentiels de l'EISa à l'aide d'une méthode mixte, qualitative inspirée des RMM et quantitative.

ii. L’endocardite à *Staphylococcus aureus* : Identification de facteurs pronostiques par une méthode inspirée des réunions de morbi-mortalité

frontiers | Frontiers in Medicine

TYPE Original Research
PUBLISHED 06 December 2022
DOI 10.3389/fmed.2022.1053278

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Carlo Tascini,
University of Udine, Italy

REVIEWED BY
Davide Fiore Bavaro,
University of Bari Medical School, Italy
Katarina Westling,
Karolinska Institutet (KI), Sweden

*CORRESPONDENCE
Benjamin Lefèvre
b.lefevre@chru-nancy.fr

†These authors have contributed equally to this work and share first authorship

‡These authors have contributed equally to this work and share last authorship

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to Infectious Diseases: Pathogenesis and Therapy, a section of the journal Frontiers in Medicine

RECEIVED 25 September 2022
ACCEPTED 17 November 2022
PUBLISHED 06 December 2022

CITATION
Lefèvre B, Legoff A, Boutrou M, Goehringer F, Ngueyon-Sime W, Chirouze C, Revest M, Vernet Garnier V, Duval X, Delahaye F, Le Moing V, Selton-Suty C, Filippetti L, Hoen B and Agrinier N (2022) *Staphylococcus aureus* endocarditis: Identifying prognostic factors using a method derived from morbidity and mortality conferences. *Front. Med.* 9:1053278. doi: 10.3389/fmed.2022.1053278

COPYRIGHT
© 2022 Lefèvre, Legoff, Boutrou, Goehringer, Ngueyon-Sime, Chirouze, Revest, Vernet Garnier, Duval, Delahaye, Le Moing, Selton-Suty, Filippetti, Hoen and Agrinier. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Staphylococcus aureus endocarditis: Identifying prognostic factors using a method derived from morbidity and mortality conferences

Benjamin Lefèvre[1,2*†], Antoine Legoff[1†], Mathilde Boutrou[3], François Goehringer[4], Willy Ngueyon-Sime[5], Catherine Chirouze[6], Matthieu Revest[7,8,9], Véronique Vernet Garnier[10], Xavier Duval[11,12,13,14], François Delahaye[15], Vincent Le Moing[16], Christine Selton-Suty[17], Laura Filippetti[17], Bruno Hoen[1,2‡] and Nelly Agrinier[2,5‡] for the AEPEI (Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse) study group

[1]Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Nancy, France, [2]Université de Lorraine, APEMAC, Nancy, France, [3]CH Andrée Rosemon, Unité de Maladies Infectieuses et Tropicales, Cayenne, France, [4]CHRU-Nancy, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Nancy, France, [5]CHRU-Nancy, Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM), Université de Lorraine, CIC, Epidémiologie Clinique, Nancy, France, [6]UMR 6249 CNRS-UFC Chrono-environnement, Service de Maladies Infectieuses, CHRU Besançon, Besançon, France, [7]Infectious Diseases and Intensive Care Unit, Pontchaillou University Hospital, Rennes, France, [8]CIC-Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM) 1414, Pontchaillou University Hospital, Rennes, France, [9]University of Rennes, Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM), Bacterial Regulatory RNAs and Medicine, UMR 1230, Rennes, France, [10]UFR Médecine, CHU Robert Debré, Reims, France, [11]Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM) CIC 1425, Bichat–Claude Bernard Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France, [12]Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM), UMR-1137, IAME, Paris University, Paris, France, [13]Université de Paris, IAME, Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM), Paris, France, [14]Centre for Clinical Investigation, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Bichat-Claude Bernard University Hospital, Paris, France, [15]Louis Pradel Hospital, Department of Cardiology, Lyon, France, [16]Montpellier University Hospital, Department of Infectious and Tropical Diseases, Montpellier, France, [17]CHU Nancy-Brabois, Department of Cardiology, Nancy, France

Objectives: Lethality of *Staphylococcus aureus* (Sa) infective endocarditis (IE) is high and might be due to yet unidentified prognostic factors. The aim of this study was to search for new potential prognostic factors and assess their prognostic value in SaIE.

Materials and methods: We used a two-step exploratory approach. First, using a qualitative approach derived from mortality and morbidity conferences, we conducted a review of the medical records of 30 patients with SaIE (15 deceased and 15 survivors), randomly extracted from an IE cohort database (NCT03295045), to detect new factors of possible prognostic interest. Second, we collected quantitative data for these factors in the entire

set of SaIE patients and used multivariate Cox models to estimate their prognostic value.

Results: A total of 134 patients with modified Duke definite SaIE were included, 64 of whom died during follow-up. Of the 56 candidate prognostic factors identified at the first step, 3 had a significant prognostic value in multivariate analysis: the prior use of non-steroidal anti-inflammatory drugs [aHR 3.60, 95% CI (1.59–8.15), p = 0.002]; the non-performance of valve surgery when indicated [aHR 1.85, 95% CI (1.01–3.39), p = 0.046]; and the decrease of vegetation size on antibiotic treatment [aHR 0.34, 95% CI (0.12–0.97), p = 0.044].

Conclusion: We identified three potential SaIE prognostic factors. These results, if externally validated, might eventually help improve the management of patients with SaIE.

KEYWORDS

***Staphylococcus aureus*, infective endocarditis, prognostic factors, survival, morbidity and mortality conference method**

Introduction

Infective endocarditis (IE) is a rare but serious disease associated with high morbidity and mortality (1, 2). *Staphylococcus aureus* (Sa) became the most frequent pathogen responsible for IE during the past decades (3, 4). In comparison with other pathogens, lethality of SaIE is higher (4, 5). Its morbidity is also of concern, with 20–60% of embolic events (4, 5), 20–25% of sepsis (6, 7), and 26–38% of cardiac surgery during the initial management (4, 5).

To improve the outcomes of SaIE, identifying new prognostic factors may help tailor IE management to patients' risk and improve patients' management accordingly. Prognostic factors have already been identified in IE and SaIE. Among these, patients' characteristics such as age (4, 8) and comorbidities (1, 8), have a major prognostic impact. Many SaIE clinical characteristics are associated with lethality, including prosthetic valve infection (8, 9), disease severity (septic shock and SOFA score) (9, 10), and heart, valve, or organ failures (1, 11). Higher mortality is also associated with left-sided IE (12), intracardiac abscess (1, 8), and larger vegetations (1, 13). Embolic events (2, 13), neurological complications (1, 10), and cardiac conduction abnormalities (14) are associated with poorer outcome. Methicillin-resistance of Sa (9) and persistent bacteremia are also associated with poorer outcome (4). Finally, deviations from optimal management such as inadequate antibiotic therapy (15) and delayed surgical treatment (8, 16) may also worsen the prognosis of SaIE. The plateauing high mortality observed in SaIE over the last decades (4, 5, 17, 18) suggests that specific prognostic factors may have not yet been identified. Moreover, most of the already identified prognostic factors are not modifiable. Searching for new prognostic factors might lead to identify modifiable factors and help design interventions that could improve SaIE outcome.

Prognostic factors are best identified using longitudinal studies and collecting candidate prognostic factors at baseline and outcomes during the follow-up, and then using Cox models to estimate the prognostic value of each factor. However, such methods require having candidate factors before initiating data collection. Once major factors, such as age and comorbidities, have been tested, identification of newer candidate factors becomes harder. Morbidity and mortality conferences (MMC) are designed to improve the quality of healthcare by addressing errors in patient's management. In these conferences, healthcare professionals review and discuss, collegially, confidentially, and critically, the charts of patients who developed severe adverse events, to identify healthcare related factors that contributed to their occurrence (19). We thought that this approach could be helpful to identify candidate prognostic factors in SaIE. The aim of this study was to search for new potential prognostic factors and assess their prognostic value in SaIE.

Abbreviations: ADL, activity of the daily life; AEPEI, Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse; CIED, cardiac implantable electronic device; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRF, case report form; ESC, European Society of Cardiology; GFR, Glomerular Filtration Rate; HAS, Haute Autorité de Santé; IADL, instrumental activity of the daily life; IE, infective endocarditis; MMC, morbidity and mortality conferences; MRSa, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PAT, probabilistic antibiotic treatment; Sa, *Staphylococcus aureus*; SaIE, *Staphylococcus aureus* infective endocarditis.

Materials and methods

Study design

We used an exploratory two-step approach that included: (1) a qualitative approach derived from MMC to identify candidate prognostic factors in SaIE, and (2) a conventional quantitative approach to estimate the prognostic value of the factors identified at the end of step 1, using the source data that had been collected for the EI2008 study (NCT03295045) (3).

Setting

The EI2008 study has been extensively described elsewhere (3). Briefly, EI2008 is a longitudinal cohort study conducted in France in 2008, which aimed to describe IE incidence and prognosis, and enrolled 602 patients aged ≥ 18 years with definite (n = 497) or possible (n = 105) IE according to modified Duke criteria. Data collection consisted of demographic characteristics, medical history, medications, IE mode of acquisition, and clinical, biological, and therapeutic characteristics (see **Supplementary material**). Patients were followed up for 1-year all-cause mortality (3). The identification of all Sa strains had been confirmed by the national reference center for staphylococci (Centre National de Référence des Staphylocoques, Institut des Agents Infectieux, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France).

Participants

For the first-step qualitative approach, among 134 patients with modified Duke definite SaIE included in EI2008, we used computer-generated random numbers to sample 15 patients with definite SaIE who had died and 15 patients with definite SaIE who had survived at the end of the 1-year follow-up.

For the quantitative approach, we selected from the EI2008 study database all the 134 patients with modified Duke definite SaIE, of whom 70 survived and 64 died during follow-up (**Figure 1**).

Data collection

For the qualitative approach, we used a method inspired by MMC (19, 20) and conducted an in-depth review of the whole patients' charts (MB, AL, and BL) to identify factors that were not already collected in the EI2008 case report form (CRF) but could be associated with the outcome (defined as

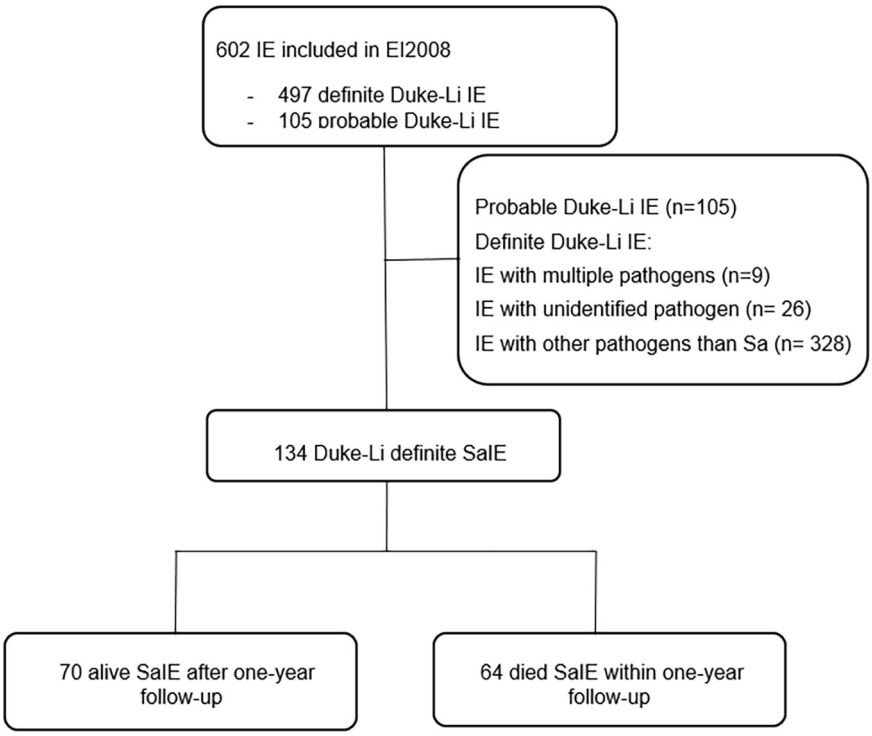


FIGURE 1
Flow chart of patients with *Staphylococcus aureus* infective endocarditis (SaIE) selected from EI2008. IE, infective endocarditis, Sa, *Staphylococcus aureus*.

"candidate prognostic factors"). We searched the charts of the 15 patients who died during follow-up for factors deemed unfavorable candidate prognostic factors, and the charts of the 15 patients who survived for factors deemed favorable candidate prognostic factors. Following the guidelines of the French National Authority for Health on MMC (20), each candidate prognostic factor was then collegially and critically reviewed (by MB, AL, BL, NA, and BH) to drop duplicates (i.e., variables that were already collected as part of EI2008 CRF) and to select those that were deemed relevant on a clinical and pathophysiological perspective. All the candidate prognostic factors that were retained at the end of the first step were collected from the medical charts of all the 134 patients included in the quantitative approach and were implemented into an enriched EI2008 database.

For the quantitative approach, we re-used the data that were prospectively collected as part of the EI2008 cohort study protocol and additional data (concerning the candidate prognostic factors identified by the qualitative approach) that were specifically collected from patients' medical charts for the purpose of the present study.

Statistical analyses

We first described patients' characteristics and the distribution of candidate factors, using frequencies and percentages for categorical variables, or median and interquartile range for quantitative variables. Second, we used Cox models to identify potential prognostic factors among candidates using bivariate analyses. We retained candidate prognostic factors with a p-value < 0.2 as eligible for multivariate analyses. Third, for each eligible candidate prognostic factor, we conducted a multivariate Cox model, using the given factor as an independent variable and adjusting for confounding factors that were identified among baseline characteristics and candidate prognostic factors by their bivariate association (p-value < 0.2) with both survival and the candidate prognostic factor under scrutiny. P-values were two-sided, and statistical significance level was set at 0.05. All statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) software.

Ethics

This study complies with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. EI2008 was approved by the French Commission Nationale Informatique et des Libertés (CNIL-DR-2010-219). Patients received complete information about the study, and their right to refuse to participate. EI2008 being an observational study, in accordance with the French law, patient written consent was waived (NCT03295045).

Results

Staphylococcus aureus infective endocarditis patients' characteristics and follow-up

The characteristics of the 134 patients are described in Table 1. Their median age was 62.5 years (IQR 31 years) and there was a majority of men (n = 98, 73.1%). A heart disease at risk of IE was present in 54 (40.3%) patients. Most IE cases were community-acquired (n = 72, 53.7%). Most frequent complications included septic shock (n = 49, 36.6%), cerebral embolisms (n = 48, 35.8%), and heart failure (n = 13, 9.7%).

Identification of candidate prognostic factors in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: Results of the qualitative approach

In the charts of the 15 surviving patients, we identified 22 candidate prognostic factors that could be associated with higher survival (Table 2). In the charts of the 15 deceased patients, we identified 34 candidate prognostic factors that could be associated with higher mortality (Table 3). All these candidate prognostic factors were then collected in the medical charts of all the 134 patients included in the quantitative approach (the frequency of each factor was presented in Tables 2, 3).

Candidate prognostic factors were sorted out into five categories: patient medical history (3 potentially associated with higher survival vs. 8 potentially associated with higher mortality), severity upon admission (5 vs. 4), healthcare management (8 vs. 15), hospital organization (4 vs. 2), and outcomes of hospitalization (2 vs. 5).

Prognostic value of candidate prognostic factors in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: Results from the quantitative approach

Eligible factors associated with outcome are presented in Table 4. After adjustment for potential confounders, two eligible candidate prognostic factors remained significantly associated with higher mortality during the 1-year follow-up: the prior use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [aHR 3.60, 95% confidence interval (95% CI) (1.59–8.15), p = 0.002] and the non-performance of valve surgery when indicated [aHR 1.85, 95% CI (1.01–3.39), p = 0.046]. One eligible candidate prognostic factor was associated with lower mortality: the decrease of vegetation size on antibiotic treatment [aHR 0.34 95% CI (0.12–0.97), p = 0.044].

TABLE 1 Main characteristics of the 134 patients with *Staphylococcus aureus* infective endocarditis.

Patient's characteristics		*N*	%	Median	Q1	Q3
Sociodemographic						
Age (years)		134	1	62.5	44.0	75.0
Women		36	26.9			
Medical history						
Obesity		21	15.7			
Heart disease without risk of IE		67	50.0			
Heart disease at risk of IE		54	40.3			
Native valve disease		38	28.4			
Intra-cardiac device		20	14.9			
Infective endocarditis		6	4.5			
Smoker		31	23.1			
Alcohol abuse		20	14.9			
Anticoagulant or antiplatelet therapy		56	41.8			
Charlson comorbidity index		134	1	1.0	0.0	3.0
Clinical characteristics						
Acquisition mode	Community-acquired	72	53.7			
	Healthcare-associated	39	29.1			
	Intravenous drug use	23	17.2			
Initial Glasgow score		112	83.6	15.0	14.0	15.0
Heart failure		13	9.7			
Cardiac conduction abnormalities		14	10.4			
Arterial aneurysm		4	3.0			
Vertebral osteomyelitis		13	9.7			
Arthritis		16	11.9			
Septic shock and sepsis		49	36.6			
Extra-cardiac device infection		12	9.0			
Acute kidney injury		21	15.7			
Embolic complications						
Cerebral		48	35.8			
Peripheral		61	41.5			
Biological characteristics						
White blood cells (G/L)		131	97.8	13.1	9.3	16.8
CRP (mg/L)		123	91.8	226.0	131.0	316.0
GFR (ml/min/1.73 m^2)		129	96.3	57.6	34.1	80.8
Methicillin resistant Sa		17	12.7			
Echocardiographic						
Vegetation	Size > or = 10 mm	73	54.5			
	Size < 10 mm	23	17.2			
Location	Aortic	39	29.1			
	Mitral	52	38.8			
	Tricuspid	22	16.4			
	CIED	7	5.2			
Intra-cardiac abscess		21	15.7			
New native valve regurgitation/perforation		110	82.1			
Prosthetic endocarditis		17	12.7			
New prosthetic regurgitation/dehiscence		6	4.5			
Therapeutics						
Heart surgery and/or CIED removal		62	46.3			
Care or surgical complications		30	22.4			
Extra-cardiac surgery		8	6.0			

Frequencies and percentages used for categorical variables. Median and interquartile range used for quantitative variables. IE, infective endocarditis; Sa, *Staphylococcus aureus;* CRP, C-Reactive Protein; GFR, Glomerular Filtration Rate; CIED, cardiac implantable electronic device.

TABLE 2 Description of candidate prognostic factors that could be associated with survival in the 134 *Staphylococcus aureus* infective endocarditis patients.

	Definition	*N*	%
Patient medical history			
No antibiotic allergy	No history of allergy whatever the class of antibiotic	125	93.3
Previous Sa infection	Prior history of documented Sa infection	6	4.5
Cardiovascular treatment	Drug with cardiovascular effects (antiplatelet therapy, anticoagulant, diuretic, antiarrhythmic, RAAS inhibitors, statins, antihypertensive drug)	61	45.5
Severity upon admission			
Immunological sign of IE	Splenomegaly, glomerulonephritis, purpura, Osler nods	22	16.4
Initial neurological sign	Neurological signs of IE at the first medical examination	50	37.3
Sa susceptible strain	Sa strain susceptible to any antibiotic or resistant only to penicillin G	83	61.9
Penicillin G susceptible Sa strain	*In vitro* phenotypic Sa susceptibility against penicillin G	13	9.7
Low blood inflammation	First blood analysis: CRP < 150 mg/L + WBC < 15 G/L + neutrophils < 10 G/L	16	11.9
Healthcare management			
Ophtalmologist exam	Posterior segment eye examination was performed during hospitalization	5	3.7
Low initial inoculum	Only one positive blood culture among blood culture performed before antibiotic initiation	9	6.7
Early first echocardiography	Echocardiography ≤ 48 h of hospitalization or after first positive blood culture	90	67.2
Decreasing vegetation size on antibiotic treatment	Evidence of decreasing vegetation size on antibiotic treatment (at least one millimeter) when comparing diagnosis echocardiography and last in-hospital echocardiography (censored by surgery in operated patient)	23	17.2
Early body computed tomography	Computed tomography during the first week of hospitalization or after first positive blood culture	64	47.8
Prolonged antibiotic combined therapy	Concomitant administration of two different antibiotics ≥ 14 days	95	70.9
Extracardiac infectious surgery	Surgery of an extracardiac infected site to control inoculum	27	20.1
Steroid use	Use of steroid during the hospitalization	15	11.2
Hospital organization			
IE team	Management involving an IE team as described by ESC guidelines (15)	101	75.4
Early IE team	Management involving an IE team during the first week of hospitalization	53	39.6
Hospitalization report signed by a senior physician	Hospitalization report signed by a physician with a permanent position	97	72.4
Records completed by a physician	Hospitalization records completed by a physician with a permanent position	27	20.5
Outcomes of hospitalization			
CIED implantation	CIED implantation during hospitalization	12	9.0
Oral antibiotic switch	Oral antibiotic switch during hospitalization	37	27.6

Frequencies and percentages used for categorical variables. IE, infective endocarditis; Sa, *Staphylococcus aureus*; RAAS, renin angiotensin aldosterone system; CRP, C-Reactive Protein; WBC, white blood cells; ESC, European Society of Cardiology; CIED, cardiac implantable electronic device.

Discussion

In this study, relying on a method derived from MMC, we identified three potential prognostic factors, two that were associated with higher mortality, i.e., the prior use of NSAIDs and the non-performance of valve surgery when indicated, and one that was associated with lower mortality, i.e., the decrease of vegetation size on antibiotic treatment.

To the best of our knowledge, no published study used a method derived from MMC to identify potential prognostic factors in SaIE. In most instances, it takes the form of a meeting of members of different medical teams who collectively try to retrospectively identify factors that may have contributed to a patient's unfavorable outcome. The patient's management is described and analyzed in an attempt to identify the causal factors of complications with the aim to improve the quality and safety of care, without judging individuals or looking for a culprit (21). In an attempt to standardize the course of MMC, Gregor and Taylor recommended that it be based on five essential components: (1) an adverse event (the case presented must include an adverse event that resulted from clinical decisions and/or care provided); (2) anonymity (individuals involved in the case must be afforded anonymity to allow for free and objective discussion); (3) critical analysis (based on reliable, objective data and careful attention to sources of bias in clinical decision making); (4) reframing understanding of errors to prevent their repetition; and (5) projection to practice change (19). Here, in an attempt to suggest practice changes to improve SaIE patients' outcome, we organized a meeting

TABLE 3 Description of factors that could be associated with death in the 134 *Staphylococcus aureus* infective endocarditis patients.

	Definition	*N*	%
Patient medical history			
Prolonged bed rest	Uninterrupted bed rest ≥ 48 h	12	9.0
Patient dependent for ADL	Patient needing assistance for eating, bathing, getting dressed, toileting, mobility, and continence	10	7.5
Patient dependent for IADL	Patient needing assistance for cooking, cleaning, transportation, laundry, and managing finances	10	7.5
Skin pressure ulcer	Skin pressure ulcer before hospitalizations for SaIE	12	9.0
Penicillin allergy	Penicillin allergy known at hospital admission	6	4.5
COPD	Documented history of COPD	8	6.0
Prior use of NSAIDs	Use of NSAIDs during the week before the hospital admission	10	7.5
MRSa carriage	Documented history of carriage of MRSa at hospital admission	1	0.7
Severity upon admission			
Rifampicin resistance	Sa strain with *in vitro* phenotype of rifampicin resistance	2	1.5
Quinolone resistance	Sa strain with *in vitro* phenotype of quinolone resistance	10	7.5
Use of vasoactive drug	Use of adrenaline or noradrenaline during the hospitalization	37	27.6
Use of dobutamine	Use of dobutamine during the hospitalizations	16	11.9
Healthcare management			
No probabilistic antibiotic treatment (PAT)	No use of a PAT before Sa identification	50	37.3
No efficient PAT	No use of a PAT with an efficient (suboptimal efficacy) scope before Sa identification	62	46.3
No optimal PAT	No use of a PAT with an optimal (antibiotic with the higher proved efficacy) scope before Sa identification	119	88.8
Not recommended antibiotic treatment	Antibiotic therapy did not follow ESC guidelines (15) more than half the treatment duration	49	36.6
Gentamycin	Use of at least one dose of gentamycin during hospitalization	100	74.6
Vancomycin	Use of at least one dose of vancomycin during hospitalization	59	44.0
Oxacillin	Use of at least one dose of oxacillin during hospitalization	90	67.2
Rifampicin	Use of at least one dose of rifampicin during hospitalization	68	50.7
Quinolone	Use of at least one dose of quinolone during hospitalization	68	50.7
Persistent deep infected site	Deep infected site that persisted in the absence of surgical act	28	20.9
CIED Implantation during septic period	CIED is implanted before infection control proved by negative blood culture	10	7.5
Non-performance of valve surgery when indicated	No valve surgery was performed during hospitalization despite indication as described in ESC guidelines (15) (Death, patients' refusal, and contraindications)	26	19.4
Time before surgery respected	Time before the valve surgery according to the level of emergency	43	32.1
Extracardiac surgery indication	Indication of an extracardiac surgery to control the Sa infection	28	20.9
Palliative care	Current Sa infection severity leading to a decision to limit active care	22	16.4
Hospital organization			
Unavailable extra-cardiac surgery	Extracardiac surgery was indicated but not offered in the concerned hospital	5	3.7
Unavailable cardiac surgery	Cardiac surgery was indicated but not offered in the concerned hospital	12	9.0
Outcomes of hospitalization			
Adverse event related to anticoagulant	A hemorrhagic adverse event due to anticoagulant use occurred	6	4.5
Surgical complication	An adverse event due to surgery act occurred whatever its form	10	7.5
Nosocomial infection	When a healthcare associated infection occurred during hospitalizations	25	18.7
Antibiotic allergy	An anaphylactic adverse event due to antibiotic occurred	9	6.7
Antibiotic toxicity	When an adverse event due to antibiotic occurred, whatever is form	23	17.2

Frequencies and percentages used for categorical variables. IE, infective endocarditis; Sa, *Staphylococcus aureus;* COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; MRSa, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; PAT, probabilistic antibiotic treatment (antibiotic treatment when endocarditis is suspected and not proved by microbiologist analysis); ESC, European Society of Cardiology; CIED, cardiac implantable electronic device.

of members of different medical backgrounds, i.e., infectious disease (MB, BH, AL, and BL), epidemiology (NA), and public health (NA), to collectively reframe the understanding of favorable or unfavorable prognosis relying on a critical analysis of all the data collected in the anonymized medical charts of some patients who died or survived from SaIE. And then, relying on a more classic quantitative approach, we raised hypotheses about factors that could be considered as prognostic factors.

We are aware that an association may not be causal. To establish epidemiologic evidence of a causal relationship between a presumed cause and an observed effect, Hill proposed

TABLE 4 Prognostic value of factors that could be associated with *Staphylococcus aureus* infective endocarditis outcome.

		One-year follow up mortality			Bivariate analysis			Multivariate analysis			
		n	rate	95% CI	HR	95% CI	*P*-value	aHR	95% CI	*P*-value	Adjustment variables
Factors that could be associated with survival											
Patient medical history											
Cardiovascular treatment	Yes	47	0.66	0.55–0.76	3.06	1.75–5.34	<0.001				
	No	17	0.28	0.18–0.41	Ref						
Severity upon admission											
Immunological sign of IE	Yes	6	0.27	0.13–0.51	0.43	0.19–1.01	0.052				
	No	58	0.52	0.43–0.62	Ref						
Initial neurological sign	Yes	37	0.75	0.62–0.86	3.67	2.22–6.05	<0.001				
	No	27	0.32	0.24–0.44	Ref						
Healthcare management											
Low initial inoculum	Yes	2	0.22	0.06–0.64	0.35	0.09–1.44	0.147				
	No	62	0.50	0.42–0.59	Ref						
Early first echocardiography	Yes	46	0.51	0.42–0.62	1.58	0.91–2.72	0.102				
	No	18	0.42	0.29–0.58	Ref						
Decreasing vegetation size on antibiotic treatment	Yes	4	0.18	0.07–0.41	0.23	0.08–0.64	0.005	0.34	0.12–0.97	0.044	Age, acquisition mode, methicillin resistant Sa, prosthetic infection, oral antibiotic switch, no optimal PAT, oxacillin, quinolone, time before surgery respected
	No	60	0.55	0.46–0.64	Ref						
Prolonged antibiotic combined therapy	Yes	39	0.42	0.33–0.53	0.44	0.26–0.72	0.001				
	No	25	0.64	0.49–0.79	Ref						
Hospital organization											
Hospitalization report signed by a senior physician	Yes	51	0.53	0.44–0.64	1.68	0.91–3.08	0.097				
	No	13	0.35	0.22–0.53	Ref						
Outcomes of hospitalization											
CIED implantation	Yes	8	0.69	0.42–0.92	1.72	0.82–3.61	0.153				
	No	56	0.46	0.38–0.56	Ref						
Oral antibiotic switch	Yes	9	0.26	0.14–0.44	0.31	0.15–0.62	0.001				
	No	55	0.57	0.47–0.67	Ref						
Factors that could be associated with death											
Patient medical history											
Prolonged bed rest	Yes	3	0.25	0.09–0.59	0.39	0.12–1.23	0.107				
	No	61	0.51	0.42–0.60	Ref						
Patient dependent for ADL	Yes	9	0.82	0.56–0.97	2.53	1.25–5.13	0.010				
	No	55	0.45	0.37–0.55	Ref						
Patient dependent for IADL	Yes	8	0.80	0.53–0.97	2.17	1.03–4.57	0.041				
	No	56	0.46	0.37–0.55	Ref						
Prior use of NSAIDs	Yes	8	0.80	0.53–0.97	2.81	1.33–5.92	0.007	3.60	1.59–8.15	0.002	Age, cerebral embolic complication, mode of acquisition, methicillin resistant Sa, prosthetic infection
	No	56	0.46	0.37–0.55	Ref						

(Continued)

TABLE 4 (Continued)

		One-year follow up mortality			Bivariate analysis			Multivariate analysis			
		n	rate	95% CI	HR	95% CI	*P*-value	aHR	95% CI	*P*-value	Adjustment variables
Severity upon admission											
Quinolone resistance	Yes	8	0.80	0.53–0.97	2.00	0.95–4.20	0.067				
	No	56	0.46	0.37–0.55	Ref						
Use of vasoactive drug	Yes	24	0.65	0.50–0.80	2.36	1.42–3.92	0.001				
	No	40	0.42	0.33–0.52	Ref						
Use of dobutamine	Yes	12	0.75	0.53–0.92	2.61	1.38–4.91	0.003				
	No	52	0.45	0.36–0.54	Ref						
Healthcare management											
No probabilistic antibiotic therapy (PAT)	Yes	13	0.27	0.17–0.43	3.37	1.83–6.21	<0.001				
	No	51	0.61	0.50–0.71	Ref						
No efficient PAT	Yes	22	0.37	0.26–0.50	2.13	1.27–3.58	0.004				
	No	42	0.58	0.47–0.70	Ref						
No optimal PAT	Yes	53	0.45	0.37–0.55	2.23	1.16–4.29	0.016				
	No	11	0.73	0.50–0.92	Ref						
Not recommended antibiotic treatment	Yes	31	0.63	0.50–0.76	0.49	0.30–0.79	0.004				
	No	33	0.40	0.30–0.51	Ref						
Oxacillin	Yes	37	0.42	0.32–0.53	0.59	0.36–0.96	0.035				
	No	27	0.61	0.47–0.76	Ref						
Quinolone	Yes	27	0.40	0.30–0.53	0.62	0.38–1.01	0.057				
	No	37	0.56	0.45–0.69	Ref						
Non-performance of valve surgery when indicated	Yes	21	0.81	0.64–0.93	3.13	1.85–5.31	<0.001	1.85	1.01–3.39	0.046	Age, mitral location, methicillin resistant Sa, prosthetic infection, heart surgery and/or CIED extraction, time before surgery respected, palliative care
	No	43	0.40	0.32–0.50	Ref						
Time before surgery respected	Yes	13	0.31	0.19–0.47	0.45	0.25–0.83	0.011				
	No	51	0.56	0.47–0.67	Ref						
Extracardiac surgery indication	Yes	16	0.58	0.40–0.76	1.46	0.83–2.57	0.190				
	No	48	0.46	0.37–0.56	Ref						
Palliative care	Yes	22	1.00	1.00–1.00	6.67	3.79–11.73	<0.001				
	No	52	0.38	0.30–0.48	Ref						
Hospital organization											
Unavailable extra-cardiac surgery	Yes	4	0.80	0.42–0.99	2.39	0.87–6.58	0.093				
	No	60	0.47	0.39–0.56	Ref						
Unavailable valve surgery	Yes	9	0.75	0.50–0.94	2.08	1.03–4.22	0.042				
	No	55	0.46	0.37–0.55	Ref						
Outcomes of hospitalization											
Adverse event related to anticoagulant	Yes	5	0.83	0.48–0.99	2.40	0.96–5.99	0.061				
	No	59	0.47	0.38–0.56	Ref						
Surgical complication	Yes	8	0.80	0.53–0.97	2.15	1.02–4.52	0.044				
	No	56	0.46	0.37–0.55	Ref						
Nosocomial infection	Yes	17	0.68	0.50–0.85	1.85	1.06–3.22	0.031				
	No	47	0.44	0.35–0.53	Ref						

Quantitative variables: hazard ratio expressed as per unit increase of the variable. Quantitative variables: hazard ratio expressed as per 10 units-increase of the variable. IE, infective endocarditis; Sa, *Staphylococcus aureus;* GFR, Glomerular filtration rate; CIED, cardiac implantable electronic device; ADL, activity of the daily life; IADL, instrumental activity of the daily life; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PAT, probabilistic antibiotic treatment.

TABLE 5 The potential prognostic factors relevance in *Staphylococcus aureus* endocarditis assessed by the Hill criteria.

	Strength	Consistency	Specificity	Temporality	Biological gradient	Plausibility	Coherence	Experiment	Analogy
Prior use of NSAIDs	x			x		x			
Non-performance of valve surgery when indicated		x (1, 16, 27)		x		x (1, 16, 27)	x (1, 16, 27)		x
Decreasing of vegetation size on antibiotic treatment	x			x		x (13, 29–31)			

to examine a set of nine criteria (22). We therefore examined our three potential prognostic factors versus these criteria (**Table 5**). NSAIDs were strongly associated with death, with a threefold higher risk of death in SaIE patients who had vs. those who had not received NSAIDs. To date, no study assessed the prognostic value of the use of NSAIDs in IE. However, NSAIDs are known to have multiple effects on innate and adaptive immunity (prostaglandin and leukotriene pathways) (23). Several studies showed that NSAID use could worsen the prognosis of infectious conditions, especially respiratory tract, osteoarticular and skin and soft tissue bacterial infection (24–26). The non-performance of valve surgery when indicated was associated with impaired prognosis in SaIE patients. This result was consistent with what was previously reported in other studies focusing on prognostic factors in IE and SaIE (1, 27, 28). In our study, as in previous studies (1, 27, 28), patients who did not undergo cardiac surgery despite indication were old, had many comorbidities, and presented with cardiac, infectious or embolic complications resulting in an unfavorable benefit-risk ratio for undergoing surgery. The decrease of vegetation size on antibiotic treatment was associated with a lower mortality. Decreasing vegetation size on antibiotic treatment was obtained by comparing diagnostic and last in-hospital echocardiography (which was censored by surgery in operated patient). The strength of this association was high, with a threefold decreased risk of death in SaIE patients in whom the vegetation size decreased. Regarding plausibility, our finding is consistent with prior results that showed a correlation between the size of the vegetation, the risk of embolism, and the risk of death in IE (13, 29–31). For this variable, as for the others, it seems essential to confirm our results in other studies. However, before that, it seems essential to find a standardized definition of a significant reduction in the size of the vegetation: how many millimeters? By what echocardiographic method? After what period of antibiotic treatment? An intervention to improve SaIE outcomes could be multidisciplinary meeting to adapt treatment when the vegetation size does not decrease during antibiotic treatment. For example, some authors believe that antibiotics other than those recommended should be tested in Sa infections, including IE, as they may have a better tolerability profile or even greater efficacy (32–38). However, these data are based on meta-analyses from biased observational studies and deserve to be confirmed in a large randomized controlled trial (39, 40). We have therefore identified three potential prognostic factors, two of which have never been identified before in endocarditis. In the future, it would seem interesting to confirm our results in an independent cohort. Ideally, a precise definition of each factor will have to be decided and the prognostic influence of each of them will be studied prospectively. Finally, if these results are confirmed, interventional projects could be developed to change the management of SaIE and improve its poor prognosis.

We acknowledge that our work may have some limitations. First, the patients' medical charts may not include key prognostic information that was therefore missed by our qualitative approach. Second, due to the observational design, residual unmeasured confounding might still threaten the validity of our multivariate analyses. Third, due to the relatively low number of IE cases that were included in this study, we may not have been able to identify factors that had a genuine prognostic value. Fourth, the wording and definition of our candidate prognostic factors may be questioned and our results need now to undergo external validation in an independent dataset with standardized definitions to ensure reproducibility and therefore confirm the possible causality of the factors we identified.

Conclusion

Our results suggest that the management of patients with SaIE could be improved by considering new prognostic factors. Although they need to be confirmed by additional studies, our findings indicate that the outcome of SaIE would be enhanced by limiting the use of NSAIDs, considering valve surgery when indicated even if the likelihood of postoperative death is high, and reconsidering the treatment strategy when

the size of the vegetation does not decrease during the antibiotic treatment.

Data availability statement

This raw data supporting the conclusions of this article are protected by the French law. Requests to access the datasets should be directed to the corresponding author.

Ethics statement

This studies involving human participants were reviewed and approved by the French Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL-DR-2010-219). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

BL, AL, MB, BH, and NA: conception and design of the study. BL, AL, MB, WN-S, BH, and NA: analysis and interpretation of data. All authors acquired of data, drafted the article or revised it critically for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted.

Acknowledgments

We would like to acknowledge the AEPEI study group and the whole French National Observatory on Infective Endocarditis team.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1053278/full#supplementary-material

References

1. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* (2019) 40:3222–32. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620

2. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain. *J Am Coll Cardiol.* (2017) 70:2795–804. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.005

3. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis.* (2012) 54:1230–9. doi: 10.1093/cid/cis199

4. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* (2005) 293:3012. doi: 10.1001/jama.293.24.3012

5. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the international collaboration on endocarditis merged database. *Clin Infect Dis.* (2005) 41:507–14. doi: 10.1086/431979

6. Nadji G, Rémadi JP, Coviaux F, Mirode AA, Brahim A, Enriquez-Sarano M, et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart Br Card Soc.* (2005) 91:932–7. doi: 10.1136/hrt.2004.042648

7. Abdallah L, Habib G, Remadi J-P, Salaun E, Casalta J-P, Tribouilloy C. Comparison of prognoses of *Staphylococcus aureus* left-sided prosthetic endocarditis and prosthetic endocarditis caused by other pathogens. *Arch Cardiovasc Dis.* (2016) 109:542–9. doi: 10.1016/j.acvd.2016.02.010

8. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the international collaboration on endocarditis-prospective cohort study. *Arch Intern Med.* (2009) 169:463–73. doi: 10.1001/archinternmed.2008.603

9. Leroy O, Georges H, Devos P, Bitton S, De Sa N, Dedrie C, et al. Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. *Ann Intensive Care.* (2015) 5:45. doi: 10.1186/s13613-015-0091-7

10. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, et al. Current epidemiology and outcome of infective endocarditis: a multicenter, prospective, cohort study. *Medicine.* (2015) 94:e1816. doi: 10.1097/MD.0000000000001816

11. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J.* (2013) 34:1999–2006. doi: 10.1093/eurheartj/ehs336

12. Tagliari AP, Steckert GV, Silveira LMV, Kochi AN, Wender OCB. Infective endocarditis profile, prognostic factors and in-hospital mortality: 6-year trends from a tertiary university center in South America. *J Card Surg.* (2020) 35:1905–11. doi: 10.1111/jocs.14787

13. Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, Coelho RMP, Souza Barros TL, Faleiro Maia N, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis.* (2018) 68:102–7. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.016

14. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. *Am J Cardiol.* (1986) 58:1213–7. doi: 10.1016/0002-9149(86)90384-X

15. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC)endorsed by: European association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). *Eur Heart J.* (2015) 36:3075–128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319

16. Chirouze C, Alla F, Fowler VG, Sexton DJ, Corey GR, Chu VH, et al. Impact of early valve surgery on outcome of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis: analysis in the international collaboration of endocarditis–prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* (2015) 60:741–9. doi: 10.1093/cid/ciu871

17. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods M-C, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* (2006) 28:196–203. doi: 10.1093/eurheartj/ehl427

18. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation.* (2004) 109:1745–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000124719.61827.7F

19. Gregor A, Taylor D. Morbidity and mortality conference: its purpose reclaimed and grounded in theory. *Teach Learn Med.* (2016) 28:439–47. doi: 10.1080/10401334.2016.1189335

20. Haute autorité de Santé H France. *Revue de Mortalité et de Morbidité (RMM) Outil D'amélioration Des Pratiques Professionnelles*. (2015). Available online at: has-sante.fr/jcms/c_434817/fr/revue-de-mortalite-et-de-morbidite-rmm (accessed August 21, 2020).

21. Orlander JD, Barber TW, Fincke BG. The morbidity and mortality conference: the delicate nature of learning from error. *Acad Med.* (2002) 77:1001–6. doi: 10.1097/00001888-200210000-00011

22. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *J R Soc Med.* (2015) 108:32–7. doi: 10.1177/0141076814562718

23. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti Inflamm Anti Allergy Agents Med Chem.* (2012) 11:52–64. doi: 10.2174/187152312803476255

24. Le Turnier P, Boutoille D, Joyau C, Veyrac G, Asseray N. Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. *Eur J Intern Med.* (2017) 41:e33–4. doi: 10.1016/j.ejim.2017.03.004

25. Basille D, Plouvier N, Trouve C, Duhaut P, Andrejak C, Jounieaux V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs may worsen the course of community-acquired pneumonia: a cohort study. *Lung.* (2017) 195:201–8. doi: 10.1007/s00408-016-9973-1

26. Leroy S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer J-M, Gendrel D, Bréart G, et al. Hospitalization for severe bacterial infections in children after exposure to NSAIDs: a prospective adverse drug reaction reporting study. *Clin Drug Investig.* (2010) 30:179–85. doi: 10.2165/11532890-000000000-00000

27. Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Górgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: a reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine.* (2009) 88:1–22. doi: 10.1097/MD.0b013e318194da65

28. Hill EE, Herregods M-C, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* (2008) 101:1174–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.12.015

29. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Görge G, Makowski T, Zotz R, et al. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr.* (1991) 4:465–74. doi: 10.1016/S0894-7317(14)80380-5

30. Scheggi V, Alterini B, Olivotto I, Del Pace S, Zoppetti N, Tomberli B, et al. Embolic risk stratification and prognostic impact of early surgery in left-sided infective endocarditis. *Eur J Intern Med.* (2020) 78:82–7. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.017

31. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, Navia J, Gordon S, Shrestha N, et al. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* (2018) 178:502. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.8653

32. Maraolo AE, Giaccone A, Gentile I, Saracino A, Bavaro DF. Daptomycin versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection with or without endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics.* (2021) 10:1014. doi: 10.3390/antibiotics10081014

33. Lee S, Song K-H, Jung S-I, Park WB, Lee SH, Kim Y-S, et al. Comparative outcomes of cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective multicentre cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect.* (2018) 24:152–8. doi: 10.1016/j.cmi.2017.07.001

34. Shi C, Xiao Y, Zhang Q, Li Q, Wang F, Wu J, et al. Efficacy and safety of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* (2018) 18:508. doi: 10.1186/s12879-018-3418-9

35. Rindone JP, Mellen CK. Meta-analysis of trials comparing cefazolin to antistaphylococcal penicillins in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: meta-analysis: cefazolin vs . antistaphylococcal penicillin. *Br J Clin Pharmacol.* (2018) 84:1258–66. doi: 10.1111/bcp.13554

36. Eljaaly K, Alshehri S, Erstad BL. Systematic review and meta-analysis of the safety of antistaphylococcal penicillins compared to cefazolin. *Antimicrob Agents Chemother.* (2018) 62:e1816–7. doi: 10.1128/AAC.01816-17

37. Bidell MR, Patel N, O'Donnell JN. Optimal treatment of MSSA bacteraemias: a meta-analysis of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. *J Antimicrob Chemother.* (2018) 73:2643–51. doi: 10.1093/jac/dky259

38. Samura M, Kitahiro Y, Tashiro S, Moriyama H, Hamamura Y, Takahata I, et al. Efficacy and safety of daptomycin versus vancomycin for bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with vancomycin minimum inhibitory concentration > 1 μg/mL: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceutics.* (2022) 14:714. doi: 10.3390/pharmaceutics14040714

39. Lecomte, R, Bourreau A, Deschanvres C, Issa N, Le Turnier P, Gaborit B, et al. Comparative outcomes of cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a post-hoc analysis of a prospective multicentre French cohort study. *Clin Microbiol Infect.* (2020) 27:1015–21. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.044

40. Lefèvre B, Hoen B, Goehringer F, Sime WN, Aissa N, Alauzet C, et al. Antistaphylococcal penicillins vs. cefazolin in the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a quasi-experimental monocentre study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (2021) 40:2605–16. doi: 10.1007/s10096-021-04313-3

iii. De nouveaux facteurs pronostiques potentiels identifiés, à valider ultérieurement :

Grâce à une méthode originale, ce travail a permis d'identifier trois facteurs pronostiques potentiels de l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*. Les deux premiers sont associés à une mortalité plus importante tandis que le troisième est associé à une meilleure survie :

- 1/ L'usage d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) avant le diagnostic d'endocardite
- 2/ Le non-respect de l'indication de chirurgie cardiaque
- 3/ La diminution de la taille de la végétation au cours de l'antibiothérapie

Les AINS sont d'excellents médicaments rendant des services importants dans de nombreux domaines (215–217). Il est classiquement recommandé d'éviter leur utilisation lors d'un épisode infectieux évolutif bien qu'il ne s'agisse pas d'une contre-indication absolue (218). En effet, cette classe bloque certaines voix des processus inflammatoires, ce qui est très utile en cas de maladie inflammatoire (215–217), mais particulièrement délétère en cas d'infection, puisque cela facilite la prolifération microbienne en limitant la réponse immunitaire innée et adaptative (216–219). Ces données sont bien connues des médecins dans des domaines aussi variés que les infections de la peau et des tissus mous, respiratoires, ostéoarticulaires, ou encore urinaires (217–224)… Aucune donnée n'est disponible à ce sujet dans le champ de l'endocardite. Dans notre étude, l'usage des AINS est associé à une mortalité plus importante sans que nous puissions en préciser les mécanismes sous-jacents. Cependant, vu les facteurs pronostiques des endocardites et les mécanismes d'actions des AINS nous pouvons imaginer plusieurs scénarii non exclusifs comme par exemple l'augmentation du risque de sepsis/choc septique, l'aggravation des complications rénales, ou encore la majoration du risque de complication hémorragiques cérébrales.

Le second facteur pronostique a déjà été décrit par plusieurs autres auteurs dans d'autres formes d'endocardites (1,33,66,73,92,119,120). En pratique clinique, et même si les indications chirurgicales sont claires, la décision d'opérer un patient et le choix du meilleur moment pour réaliser cette chirurgie font

souvent débat. En effet, Il s'agit d'une décision complexe qui implique plusieurs organes et spécialistes avec un risque per et post-opératoire important. Plusieurs questions se posent pour lesquelles les recommandations internationales sont des aides indispensables mais parfois insuffisantes (16,121,181) : existe-t-il une urgence vitale ? Quel est le rapport bénéfice risque de ce geste ? Quel est le meilleur moment ? Quel type de geste est préférable ? C'est dans ce contexte que les réunions de concertations pluridisciplinaires prennent tout leur sens (16,82,102–104,120,146,181) pour retenir la meilleure décision possible pour le patient en tenant compte de l'ensemble des éléments et en mobilisant les différentes expertises.

La diminution de la taille de la végétation au cours de l'antibiothérapie est probablement le facteur le plus intéressant identifié dans ce projet. Il est associé à une meilleure survie et c'est la première fois qu'il est identifié comme facteur pronostique potentiel. De plus, il paraît modifiable et pourrait être la cible d'une intervention thérapeutique. Ce facteur ne s'applique qu'aux patients non opérés pour lesquels le suivi de la taille de la végétation est possible. Par ailleurs, la littérature sur le sujet décrit un risque embolique et de décès corrélé à la taille de la végétation (87–89,92,94,96–99) et l'augmentation de la taille de la végétation au cours du suivi est connu comme étant un facteur pronostique péjoratif (93–96). Même si cela reste à prouver, on peut supposer que la diminution de la taille de la végétation est liée à un bon contrôle de l'infection sous antibiotiques. Sans exclure le risque d'évènement embolique mineur, la diminution de la taille de la végétation est par ailleurs probablement associée à un risque diminué d'évènement embolique majeur.

Nous sommes conscients que ce projet présentait plusieurs limites. Tout d'abord, notre méthodologie peu conventionnelle reste à éprouver dans d'autres contextes et à valider. D'une part, le recours à la fouille de dossiers médicaux dans la partie qualitative contraint à la limite des informations qui y sont consignées. Ces dernières ne sont ni toujours exhaustives ni toujours recueillies de manière systématisée ni standardisée. D'autres part, il pourrait être intéressant d'enrichir le panel effectuant cette fouille de

données à d'autres expertises (microbiologiques, radiologiques, échocardiographiques…) pour percevoir de manière plus globale toute la richesse offerte par les informations contenues dans les dossiers médicaux. Enfin, une définition consensuelle de nos facteurs pronostiques potentiels semble indispensable pour en valider le rôle et la valeur.

En pratique clinique, nous espérons qu'une fois validé par d'autres projets, les facteurs identifiés pourront servir à développer des interventions ciblées visant à améliorer le pronostic des EISa. De plus, la validation de notre méthode mixte inspirée des RMM semble être une piste de recherche intéressante à perfectionner en espérant pouvoir l'utiliser dans d'autres domaines médicaux.

c. Troisième axe : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance l'antibiothérapie des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline

i. La céfazoline : Fait-elle aussi bien que les pénicillines anti-staphylococciques ?

Que ce soit pour les bactériémies simples ou les endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SaSM), les pénicillines anti-staphylococciques (PAS) sont utilisées en première intention (16,17,225–232). La céfazoline est une céphalosporine de première génération ayant une activité anti-staphylococcique connue depuis de nombreuses années (233–236). Elle est recommandée en seconde intention en cas d'allergie aux pénicillines, et par commodité chez les patients en insuffisance rénale ou en cas d'indisponibilité des PAS.

En 2016, une pénurie de PAS a touché la France et d'autres pays du monde et le débat autour la place de des bêtalactamines anti-staphylococciques a repris (163,231,237). Initialement, le monde médical s'inquiétait d'utiliser la céfazoline d'emblée, notamment pour les infections sévères et à fort inoculum. Cette crainte s'expliquait par l'existence de données faisant craindre une plus grande sensibilité à l'effet inoculum de cette molécule (157–170). Depuis, les données observationnelles sur le traitement des bactériémies à SaSM ont partiellement rassuré les cliniciens relançant les interrogations sur la place de la céfazoline par rapport aux PAS (136,137,171–173,238–258). Ainsi, plusieurs auteurs pointaient du doigt la faiblesse méthodologique des études princeps dont la plupart dataient des années 70 (157,158,160,164–169), ainsi que le manque de données cliniques depuis (159,161–163,170). A la lumière des données observationnelles publiées dans le contexte de pénurie, plusieurs auteurs évoquent une possible non infériorité (voire supériorité) de la céfazoline associée à une meilleure tolérance de celle-ci, ce qui aurait pu nous inciter à changer de pratiques (136,137,171–173,238–258). Cependant, leur raisonnement reposait sur des études observationnelles, sujettes à un ensemble de biais précédemment

évoqués (259–262), et auxquelles on accorde un plus grand crédit lorsqu'elle sont reproductibles. Le plus problématique des biais que présentaient ces études est le biais d'indication qui leur est propre (259–262): l'attribution du traitement n'est ni aléatoire ni en aveugle et dépend du terrain et de la présentation du patient (les patients les plus graves se voient prescrire des PAS par peur de l'éventuel échec avec la céfazoline). Ce biais grève inévitablement la comparabilité initiale des groupes et affecte leur pronostic. Ainsi, le manque de données claires issues d'un essai randomisé nous incite à être prudents sur les conclusions de ces études (163,237). A noter qu'un seul projet observationnel s'intéresse spécifiquement à ce sujet dans l'endocardite infectieuse à SaSM avec des conclusions proches des nôtres mais invalidées par un biais d'indication (efficacité non différente, meilleure tolérance de la céfazoline, mais patients du groupe PAS significativement plus graves) (136).

La question reste donc entière en attendant les résultats d'un essai randomisé de grande ampleur, actuellement en cours (CLOCEBA-ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03248063). Cet essai inclut des patients avec bactériémies à SaSM dont une minorité de patients avec une endocardite. Il semble donc intéressant de consolider les résultats issus d'études observationnelles sur le sujet en attendant les résultats de cet essai. Nous avons donc conduit une étude quasi-expérimentale qui permettait de minimiser le biais d'indication propre aux études épidémiologiques analytiques observationnelles à visée évaluative (263,264). Notre seconde hypothèse était que l'efficacité et la tolérance des PAS et de la céfazoline, dans le traitement des EI à SaSM, ne seraient pas statistiquement différentes une fois le biais d'indication corrigé (137,171–173). Notre objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la céfazoline par rapport aux PAS dans cette indication, en profitant de l'opportunité que nous offrait la pénurie de PAS en 2016.

ii. La céfazoline versus les pénicillines anti-staphylococciques pour le traitement des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline : une étude monocentrique quasi-expérimentale

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases
https://doi.org/10.1007/s10096-021-04313-3

ORIGINAL ARTICLE

Antistaphylococcal penicillins vs. cefazolin in the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a quasi-experimental monocentre study

B. Lefèvre[1,2,3] · B. Hoen[1] · F. Goehringer[1] · W. Ngueyon Sime[4] · N. Aissa[5] · C. Alauzet[5,6] · E. Jeanmaire[1] · S. Hénard[1] · L. Filippetti[7] · C. Selton-Suty[7] · N. Agrinier[2,4] · for AEPEI study group (Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse)

Received: 3 March 2021 / Accepted: 9 July 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Whether cefazolin is as effective and safer than antistaphylococcal penicillins (ASPs) for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) infective endocarditis (IE) is still debated in the absence of a randomized controlled trial. In this quasi-experimental study, we aimed to assess the effectiveness and safety of these two treatments in MSSA-IE, using the ASPs nationwide shortage in April 2016 as a unique opportunity to overcome the indication bias associated with observational studies. In this single-centre study, we compared patients with Duke-Li definite MSSA-IE treated with ASPs from January 2015 to March 2016 versus those treated with cefazolin from April 2016 to December 2018, when ASPs were not available. Effectiveness outcome was 90-day all-cause mortality. Safety outcomes included significant decrease in GFR and significant increase in serum liver enzymes. Logrank test was used to compare survival rates. Of 73 patients with MSSA-IE, 35 and 38 were treated with ASPs and cefazolin, respectively. Baseline patients' characteristics (demography, native or prosthetic valve IE, clinical characteristics, cardiac and septic complications) were similar between groups. Ninety-day all-cause mortality was 28.6% and 21.1%, in patients treated with ASPs and cefazolin, respectively (logrank $p = 0.5727$). There was no difference between groups for incident renal or liver toxicity events: acute kidney injury 45.7% vs. 44.7% ($p = 0.933$), increased ALT 5.7% vs. 13.2% ($p = 0.432$), bilirubin increase 5.7% vs. 10.5% ($p = 0.676$), in ASPs vs. cefazolin groups, respectively. In this quasi-experimental, effectiveness and safety did not statistically differ between ASPs and cefazolin for MSSA-IE treatment.

Keywords Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* · Infective endocarditis · Antistaphylococcal penicillins · Cloxacillin · Oxacillin · Cefazolin

✉ B. Lefèvre
b.lefevre@chru-nancy.fr

1 Infectious and Tropical Diseases, CHRU-Nancy, Université de Lorraine, 54000 Nancy, France

2 APEMAC, Université de Lorraine, 54000 Nancy, France

3 Service Maladies Infectieuses Et Tropicales, Bâtiment Des Spécialités Médicales, Hôpitaux de Brabois, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Route de Morvan, 54511 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex, France

4 INSERM, CIC-EC, Epidémiologie clinique, CHRU-Nancy, 54000 Nancy, France

5 Service de Microbiologie, CHRU-Nancy, 54000 Nancy, France

6 SIMPA, Université de Lorraine, 54000 Nancy, France

7 Cardiology, CHRU-Nancy, 54000 Nancy, France

Introduction

Infective endocarditis (IE) is a rare but serious disease [1, 2]. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) is the most frequent IE-causing agent in developed countries [1–4]. MSSA-IE is associated with higher lethality (20–30% in-hospital mortality) and morbidity (12 to 35% symptomatic embolism, 25 to 50% septic shock and need of valvular surgery in 15 to 45% of cases) than streptococcal IE [5–9].

Antistaphylococcal penicillins (ASPs), which comprise nafcillin, oxacillin, cloxacillin and flucloxacillin, are recommended as first-line treatment for MSSA-IE [10, 11]. In 2016, a shortage of ASPs occurred in France, which lasted for months during which cefazolin was substituted for ASPs in the treatment of MSSA infections [12]. Cefazolin is a

Published online: 12 August 2021

first-generation cephalosporin with a MSSA activity [13, 14]. In prior studies, which showed its higher susceptibility to inoculum effect, cefazolin appeared to be less effective than ASPs for the treatment of MSSA infections [15–23]. As a result, cefazolin was used in case of allergy to penicillin or recommended as a second-line treatment for MSSA-IE [10, 11]. More recently, several observational studies comparing ASPs vs. cefazolin in bloodstream infections (BSI) showed similar effectiveness outcomes and trends towards better tolerability of cefazolin [24–30]. To our knowledge, only one observational study addressed this question in 210 MSSA-IE and showed similar effectiveness outcome but more premature antibiotherapy discontinuation due to adverse event in ASPs treatment group [31].

We aimed to assess the effectiveness and safety of ASPs and cefazolin in the treatment of MSSA-IE, using the nationwide shortage of ASPs that started in 2016 as a unique opportunity to overcome the indication bias usually associated with comparative observational studies.

Materials and methods

Design and setting

We used data from The French National Observatory on Infective Endocarditis (ObservatoireEI, NCT03272724). The objectives of this open cohort of IE patients are (i) to describe patients' characteristics, (ii) to describe prognostic features and (iii) to assess the effectiveness of various therapeutic strategies in IE patients. Patients included in ObservatoireEI had definite or possible IE according to Duke-Li criteria [10], were 18 years of age or older and were registered in the French national health insurance system. Patients were recruited from 11 participating centres, and were followed up from hospital admission to discharge.

According to the guidelines in use [10, 11], the usual treatment for MSSA-IE was based on ASPs. As a nationwide shortage in ASPs occurred in April 2016 in France, cefazolin was used as a substitute for ASPs. We thus conducted a quasi-experimental before-and-after cohort study within ObservatoireEI. Because information on antimicrobial treatment were limited in ObservatoireEI database, we retrieved additional information from patients' medical records in only the biggest participating centre of the ObservatoireEI.

Population and sampling

We selected patients admitted to Nancy University Hospital between January 1, 2015, and December 31, 2018, with a definite MSSA-IE according to the Duke-Li criteria. Patients with IE due to several pathogens; patients treated with both ASPs and cefazolin during their hospital stay; and patients treated with neither ASPs nor Cefazolin were excluded. Accordingly, two groups of patients were considered: (i) the ASPs group of MSSA-IE patients recruited between January 1, 2015, and March 31, 2016, and treated with ASPs only; and (ii) the cefazolin group of MSSA-IE patients recruited between April 1, 2016, and December 31, 2018, and treated with cefazolin only.

Data collection

Reuse of data from ObservatoireEI

Baseline characteristics were part of routine data collection in the ObservatoireEI and were used for these analyses. These characteristics consisted of demographic characteristics, i.e. age (years) and male sex; medical history, i.e. diabetes, hypertension, smoker, alcohol abuse, coronary heart disease, heart failure, valvular disease, peripheral arterial disease, chronic respiratory disease, gastric ulcer, chronic kidney disease, neurological disorders, malignant disease, haematological disease, liver diseases, immune deficiency, autoimmune disease, prosthetic valve, intracardiac device (pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator), extracardiac prosthetic device and Charlson index; medications, i.e. anticoagulant, antiplatelet agents, statins and NSAIDs; mode of acquisition, i.e. community, healthcare-related and intravenous drug use; clinical characteristics, i.e. body mass index (BMI, kg/m^2), fever, initial Glasgow score, splenomegaly, Janeway lesions, purpura, Osler nodes, glomerulonephritis, haematuria, cardiac murmur, severe regurgitation, heart failure, NYHA III/IV, cardiac conduction abnormalities, septic shock, spondylitis, arthritis, extracardiac prosthetic infection and haemodialysis for acute renal failure; location of IE, i.e. aortic, mitral, tricuspid, pulmonary, intracardiac device, other location and unknown; echocardiographic characteristics, i.e. vegetation, perforation, prosthetic valve complication, cardiac abscess and cardiac fistula; vascular phenomena, i.e. arterial aneurysm, cerebral complications and extracerebral embolic events; surgical act, i.e. cardiac surgery indication, cardiac and extracardiac surgery; and evolution, i.e. relapse, neurological sequelae, valvular/prosthetic dysfunction and chronic heart failure.

The main outcome was mortality within 90 days after admission to hospital. Vital status and, when applicable, date of death were collected. For survivors, data were censored at 90 days after hospital admission or at hospital discharge, whichever came first.

Collection of additional data

Data on antibiotic treatment that were specifically collected for this study consisted of international non-proprietary names, dose and dates of treatment initiation and discontinuation. As recommended in the guidelines [11], standard

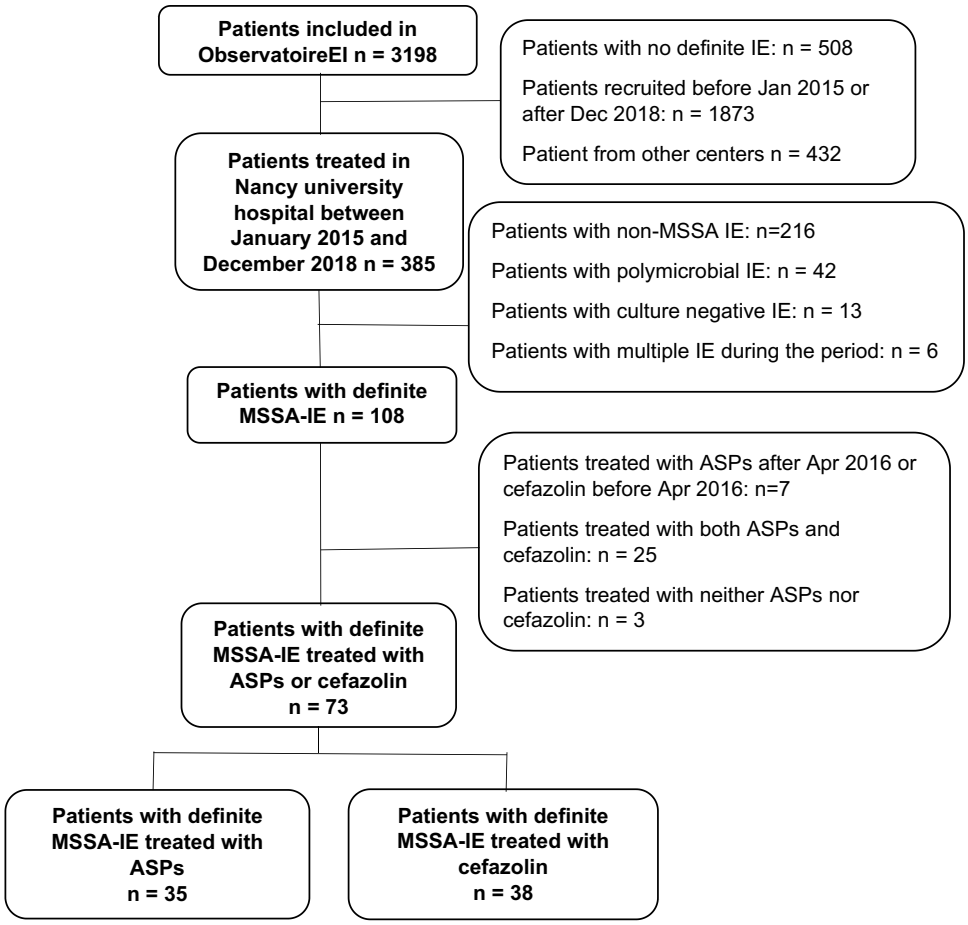


Fig. 1 Flow chart of selection of patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) infective endocarditis (IE) derived from ObservatoireEI

antibiotic dosages were used and adapted by drug monitoring to target optimal blood concentrations.

We also collected serum creatinine and serum liver enzyme (AST, ALT and total bilirubin) before antibiotic initiation (basal) and during antibiotic treatment (retaining the highest value observed). Inspired from adverse events definitions of the Kidney Disease Improving Global Outcomes and U.S. National Institute of Health [32, 33], secondary outcomes were occurrence of (i) acute kidney injury (AKI), defined as an increase in creatinine ≥ 1.5 times the baseline value or as an increase of 0.3 mg/dL in comparison with baseline creatinine; (ii) hepatic cytolysis, defined as an increase in aminotransferase (AST or ALT) ≥ 3 upper limit normal (ULN) if baseline is normal or ≥ 1.5 ULN if baseline is abnormal; and (iii) bilirubin increase, defined as an increase in total bilirubin level ≥ 1.5 ULN if baseline is normal or ≥ 1.0 ULN if baseline is abnormal.

Ethics

This study complies with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Patients were informed of the study and individual consent was waived, in accordance with French legal standards. ObservatoireEI was authorized by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Statistical analyses

We first described baseline sociodemographic characteristics, medical history, clinical and echocardiographic characteristics and antibiotic treatment, stratified on antibiotic type, using frequencies and percentages for categorical variables and median with standard deviation for quantitative variables, except for doses and length of antibiotic treatment for which range was also considered. These characteristics were then compared between the two groups using Chi-squared or Fisher test for categorical variables and Student *t* test or Wilcoxon rank tests for quantitative variables, according to the condition of use.

Likewise, we described antibiotic treatment prescribed during the hospital stay and safety outcomes, stratified on antibiotic type and on antibiotic treatment duration. We then compared safety outcomes between groups in the whole study sample and in those who had been treated for

Table 1 Baseline characteristics and medical history of patients with MSSA-IE in ASPs (Anti Staphylococcal Penicillin) and cefazolin groups

	ASPs group ($N=35$)		Cefazolin group ($N=38$)		p value
	N	%	N	%	
Demographics					
Mean age in years (SD)	59.5 (19.1)	54.4 (18.2)	0.247		
Men	27	77.1	27	71.1	0.554
Medical history					
Diabetes	8	22.9	12	31.6	0.404
Hypertension	12	34.3	22	57.9	0.043
Smoker	11	35.5	15	46.9	0.359
Alcohol abuse	6	20.7	12	36.4	0.175
Coronary heart disease	10	28.6	8	21.1	0.457
Heart failure	5	14.3	11	28.9	0.130
Valvular disease	9	26.5	12	32.4	0.582
Arteritis	6	17.1	6	15.8	0.876
Chronic respiratory failure	5	14.3	5	13.2	0.889
Gastric ulcer	0	0.0	2	5.3	0.169
Chronic kidney disease	6	17.1	5	13.2	0.748
Neurological disorders	4	11.4	4	10.5	1.000
Malignant disease	6	17.1	5	13.2	0.635
Haematological disease	4	11.4	0	0.0	0.048
Liver disease	8	22.9	4	10.8	0.170
Immune deficiency	2	5.7	4	10.5	0.676
Autoimmune disease	1	2.9	2	5.3	1.000
Prosthetic valve	6	17.1	7	18.4	0.926
Extracardiac prosthetic device	10	28.6	12	31.6	0.780
Median Charlson index (IQR)	2.0 (4.0)	1.5 (3.0)	0.439		
Medications					
Anticoagulant	11	31.4	12	31.6	0.989
Antiplatelet agents	16	45.7	13	34.2	0.316
Statins	9	25.7	12	31.6	0.580
NSAIDs	0	0	1	2.6	1.000
Mode of acquisition					
Community	13	37.1	17	44.7	0.510
Healthcare-related	11	31.4	12	31.6	0.989
Intravenous drug use	11	31.4	9	23.7	0.459
Clinical characteristics					
Mean BMI kg/m2 (SD)	24.4 (5.8)	25.6 (6.1)	0.370		
Fever	28	80.0	35	92.1	0.179
Media initial Glasgow score (IQR)	15 (0.0)	15 (0.0)	0.818		
Splenomegaly	7	20.0	3	8,1	0.184
Janeway lesions	1	2.9	2	5.3	1.000
Purpura	5	14.3	4	10.5	0.729
Osler Nodes	4	11.4	2	5.3	0.418
Glomerulonephritis	13	38.2	7	25.0	0.267
Haematuria	15	46.9	7	26.9	0.119
Cardiac murmur	17	48.6	23	60.5	0.305
Severe regurgitation	6	17.6	12	31.6	0.173
Heart failure	12	34.3	14	36.8	0.820
NYHA III or IV	7	20.6	2	5.9	0.150
Cardiac conduction abnormalities	2	5.9	1	2.7	0.604
Septic shock	9	25.7	13	34.2	0.429

Table 1 (continued)

	ASPs group ($N=35$)		Cefazolin group ($N=38$)		p value
	N	%	N	%	
Spondylitis	6	17.1	2	5.3	0.142
Arthritis	4	11.4	7	18.4	0.519
Extracardiac prosthetic infections	6	17.1	8	21.1	0.672
Haemodialysis for AKI	5	14.3	11	28.9	0,130
Location of IE					
Aortic	11	31.4	12	31.6	0.989
Mitral	10	28.6	16	42.1	0.228
Tricuspid	8	22.9	11	28.9	0.554
Intracardiac device	7	20.0	8	21.1	0.911
Others	1	2.9	3	7.9	0.616
Echocardiographic characteristics					
Vegetation	27	77.1	31	81.6	0.639
Perforation	6	17.1	11	28.9	0.233
Prosthetic valve complication	2	33.3	0	0.0	0.192
Cardiac abscess	4	11.4	10	26.3	0.141
Cardiac fistula	1	2.9	3	7.9	0.616
Vascular phenomena					
Arterial Aneurysm	3	8.6	2	5.3	0.666
Cerebral complication	9	25.7	7	18.4	0.452
Extracerebral embolic event	24	68.6	26	68.4	0.989
Surgery					
Cardiac surgery indication	23	65.7	30	78.9	0.205
Cardiac surgery	12	34.3	19	50.0	0.175
Extracardiac surgery	5	14.3	7	18.4	0.634
Evolution					
Relapse	0	0.0	2	5.3	0.494
Neurological sequelae	3	8.6	0	0.0	0.105
Valvular/Prosthetic dysfunction	0	0.0	3	10.3	0.237
Chronic heart failure	0	0.0	3	10.3	0.237

more than 7 days to count for a minimal time to antibiotic exposure.

Ninety-day mortality was described in the two groups using Kaplan–Meier estimates, and compared with logrank test. The statistical significance level was set at 0.05.

All statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) software.

Results

A total of 35 patients formed the ASPs group and 38 the cefazolin group (Fig. 1).

Baseline characteristics (Table 1) were similar between groups, except for hypertension (12 [34.3%] in the ASPs group vs. 22 [57.9%] in the cefazolin group, $p=0.043$) and haematological diseases (4 [11.4%] in the ASPs group and none in the cefazolin group, $p=0.048$).

ASPs, cefazolin, rifampicin, gentamicin, other antibiotics doses and durations are described in Table 2. Two patients (5.7%) from the ASPs group received oxacillin, and one patient (2.9%) received successively oxacillin and cloxacillin. Due to early death, three (8.6%) patients received less than 7 days of antibiotic treatment in the ASPs group vs. four (10.5%) patients in the cefazolin group. Without any significant statistical difference, there were more relapses and cardiac sequelae in cefazolin group vs. more neurological sequela in ASPs group (Table 1).

Frequencies of patients who received rifampicin and/or gentamicin and treatment duration in combination with β-lactam did not differ between groups (Table 2). Rifampicin doses were significantly higher in ASPs group (median 1.2 g

Table 2 Additional antibiotic prescriptions during ASPs (anti staphylococcal penicillin) or cefazolin treatment period

	ASPs group ($n=35$)						Cefazolin group ($n=38$)						Statistical analysis	
	Total		<7 days ($n=3$)		>=7 days ($n=32$)		Total		<7 days ($n=4$)		>=7 days (n=34)		Total	>=7 days
	N (%)	Median (Min–Max)	*N* (%)	Median (Min–Max)	*N* (%)	Median (Min–Max)	*N* (%)	Median (Min–Max)	*N* (%)	Median (Min–Max)	*N* (%)	Median (Min–Max)	*p**	*p***
ASPs or cefazolin	35(100%)						38 (100%)							
Average daily dose (gram)		12.0 (15.0–18.8)		8.0 (8.0–12.0)		12.0 (3.2–18.0)		6.0 (1.9–8.6)		6.0 (6.0–6.0)		6.0 (1.9–8.6)		
Duration (days)		29.5 (1.0–85.0)		2.5 (1.0–4.0)		32.5 (7.0–85.0)		26.5 (2.0–86.0)		3.5 (2.0–5.0)		30.5 (8.0–86.0)		
Rifampicin	24 (68.6)		1 (4.2)		21 (87.5)		19 (50.0)		1 (5.3)		18 (94.7)		0.170	0.426
Average daily dose (gram)		1.2 (1.0–1.8)		1.2 (1.2–1.2)		1.2 (1.0–1.8)		1.2 (0.6–1.2)		1.2 (1.2–1.2)		1.2 (0.6–1.2)	0.027	0.025
Duration (days)		25.0 (1.0–56.0)		3.5 (1.0–6.0)		26.0 (1.0–56.0)		17.0 (3.0–60.0)		4.0 (4.0–4.0)		18.0 (3.0–60.0)	0.673	0.957
Gentamicin	29 (82.9)		3 (10.3)		26 (89.7)		29 (76.3)		3 (10.3)		26 (89.7)		0.688	0.862
Duration (days)		3.0 (1.0–14.0)		3.5 (2.0–5.0)		3.0 (1.0–14.0)		3.0 (1.0–18.0)		2.0 (2.0–3.0)		3.0 (1.0–18.0)	0.345	0.311
Others antibiotics	24 (68.6)		13 (54.2)		11 (45.8)		31 (81.6)		18 (58.1)		13 (41.9)		0.013	0.944

Notes: *p value for comparison between total ASPs and cefazolin groups

**p value for comparison between ASPs and cefazolin subgroups of patients who received antibiotics during 7 days or more

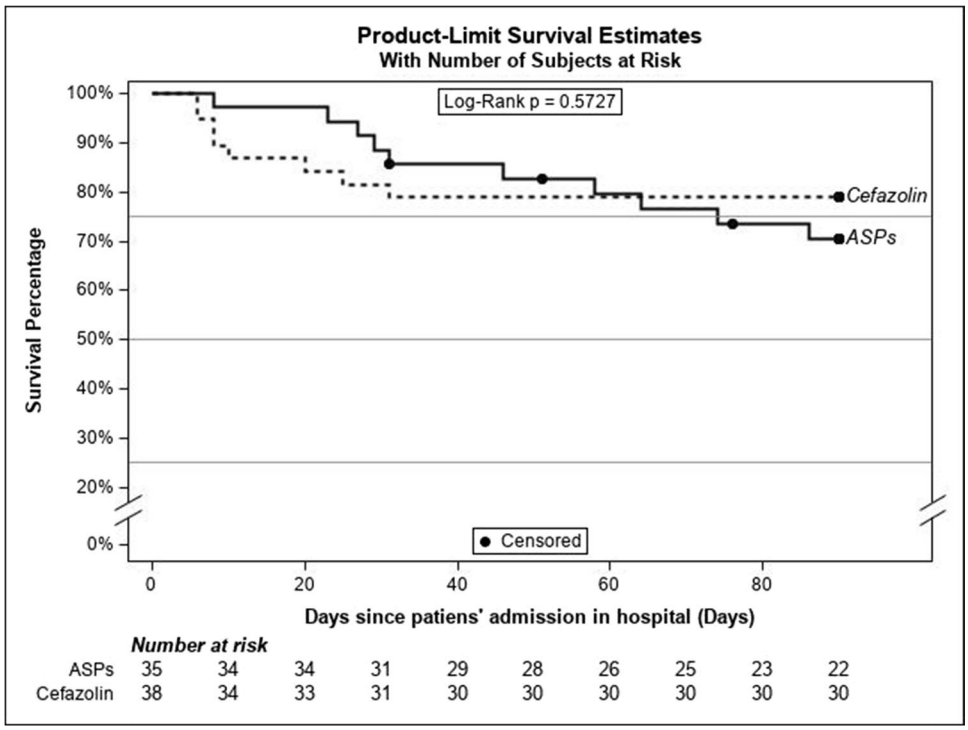


Fig. 2 Kaplan–Meier 90-day survival estimates in patients with MSSA-IE receiving ASPs (Anti Staphylococcal Penicillin) or cefazolin

Min–Max [1.0–1.8] vs. 1.2 g Min–Max [0.6–1.2], $p=0.027$; Table 2). Other antibiotics were prescribed for empiric antibiotic therapy purpose (before IE diagnosis), associated infection or synergistic effect purpose. Patients in the ASPs group received less frequently other antibiotics than patients in the cefazolin group (24 [68.6%] vs. 31 [81.6%], $p=0.013$; Table 2). These other antibiotics consisted of at least one dose of amikacin ($n=2$ in the ASPs group vs. $n=7$ in the cefazolin group), amoxicillin ($n=4$ vs. $n=13$), clavulanic acid ($n=1$ vs. $n=2$), third-generation cephalosporin ($n=15$ vs. $n=19$), fluoroquinolones ($n=15$ vs. $n=17$), macrolides ($n=15$ vs. $n=9$), piperacillin-tazobactam ($n=4$ vs. $n=7$), carbapenem ($n=1$ vs. $n=2$), vancomycin ($n=11$ vs. $n=21$), daptomycin ($n=2$ vs. $n=5$), linezolid ($n=4$ vs. $n=2$) and fosfomycin ($n=1$ vs. $n=1$). Restricting analyses to patients receiving ASPs or cefazolin during ≥ 7 days did not modify these results.

A total of 18 patients died during the follow-up, 10 (28.6%) in the ASPs group and 8 (21.1%) in the cefazolin group. Ninety-day survival did not differ significantly between groups (Fig. 2). The median follow-up was 90.0 days IQL [58.0–90.0] vs. 90.0 days IQL [90.0–90.0], respectively, in ASPs and cefazolin groups. There were 3 patients lost to follow-up in ASPs

Table 3 Safety events in patients with MSSA-IE receiving ASPs (antistaphylococcal penicillins) or cefazolin

	ASPs						Cefazolin						Statistical analyses	
	Total*		< 7 days		> = 7 days**		Total*		< 7 days		> = 7 days**			
	($n=35$)		($n=3$)		($n=32$)		($n=38$)		($n=4$)		($n=34$)		p*	p**
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Acute kidney injury	16	45.7	2	66.7	14	43.8	17	44.7	2	50.0	15	44.1	0.933	0.976
AST hepatic cytolysis	2	5.7	1	33.3	1	3.1	7	18.4	2	50.0	4	11.8	0.155	0.357
ALT hepatic cytolysis	2	5.7	0	0.0	2	3.3	5	13.2	1	25.0	4	11.8	0.432	0.673
Bilirubin Increase	2	5.7	1	33.3	1	3.1	4	10.5	1	25.0	3	8.8	0.676	0.614

Notes: *p value for comparison between total ASPs and cefazolin groups

**p value for comparison between ASPs and cefazolin subgroups of patients who received antibiotics during 7 days or more

Table 4 Literature review of effectiveness and safety events associated with MSSA-BSI

	ASPs group				Cefazolin group				Statistical analysis		
	N	Mortality (%)*	Acute kidney injury (%)**	Hepatic cytolysis (%)***	N	Mortality (%)*	Acute kidney injury (%)**	Hepatic cytolysis (%)***	*p**	*p***	*p****
Observational studies											
[24] Bai 2015	249	75 (30.1)			105	21 (20.0)			0.068		
[25] Lee 2011	41	4 (9.8)			41	4 (9.8)			1.000		
[28] Paul 2011	281	91 (32.4)			72	29 (40.3)			0.262		
[29] Rao 2015	58	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	103	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0.134	1.000	0.360
[30] Monogue 2018	71	3 (4.2)	12 (16.9)		71	0 (0.0)	2 (2.8)		0.245	0.009	
[31] Lecomte 2020	157	45 (28.7)			53	13 (24.5)			0.561		
[41] Pollet 2016	30	5 (16.7)			70	5 (7.1)			0.161		
[42] Davis 2018	6520	731 (11.2)			792	83 (10.5)			1.000		
[44] Li 2014	34	1 (2.9)	1 (2.9)	6 (17.7)	59	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.366	0.366	0.002
[43] Renaud 2011	13	2 (15.4)			14	1 (7.1)			0.596		
[47] Flynt 2017	82	4 (4.9)	26 (31.7)	8 (9.8)	68	4 (5.9)	9 (13.2)	1 (1.5)	1.000	0.0136	0.041
[45] Youngster 2014	366	4 (10.9)	42 (11.5)	30 (8.2)	119	1 (0.8)	4 (3.4)	2 (1.7)	1.000	0.007	0.010
[46] Burrelli 2018	116	4 (12.1)	32 (29.1)	6 (5.8)	41	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	0.573	0.217	0.338
[48] Miller 2020	40	4 (10.0)	20(50.0)	9 (0.2)	50	3 (6.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0.695	<0.001	<0.001
[49] Chan 2020	119	NA	22 (18.5)	1 (0.8)	205	NA	4 (2.0)	2 (1.0)	NA	<0.001	1.000
[38] Lee 2018	163	24 (14.7)			79	2 (2.5)			0.003		
[39] McDanel 2018	2004	502 (25.1)			1163	231 (19.9)			0.001		
[40] Twilla 2020	126	19 (15.1)	14 (11.1)	6 (4.8)	151	9 (6.0)	6 (4.0)	3 (2.0)	0.012	0.022	0.308
Meta-analysis											
[34] Weiss 2019	2802	703 (25.1)	82 (11.9)		1589	289 (18.2)	17 (3.4)		<0.001	<0.001	
[35] Bidell 2018	2802	703 (25.1)			1589	289 (18.2)			<0.001		
[36] Rindone 2018	2954	712 (24.1)			1774	295 (16.6)			<0.001		
[37] Shi 2018	2997	711 (23.7)			1782	375 (21.0)			0.036		
Subgroup of endocarditis in each study											
[24] Bai 2015	30				2						
[25] Lee 2011	13	1 (7.7)			1	1 (100.0)			0,257		
[28] Paul 2011	3				3						
[29] Rao 2015	12	2 (16.7)			17	4 (23.5)			1.000		
[30] Monogue 2018	6				3						
[31] Lecomte 2020	157	45 (28.7)			53	13 (24.5)			0.561		
[41] Pollet 2016	5				10						
[42] Davis 2018	442	82 (18.6)			47	5 (10.6)			0,251		
[44] Li 2014	3	1 (33.3)			17	0 (0.0)			0,158		
[43] Renaud 2011	1				0						

Table 4 (continued)

	ASPs group				Cefazolin group				Statistical analysis		
	N	Mortality (%)*	Acute kidney injury (%)**	Hepatic cytolysis (%)***	N	Mortality (%)*	Acute kidney injury (%)**	Hepatic cytolysis (%)***	p^{*}	p^{**}	p^{***}
[47] Flynt 2017	22		11 (50.0)		11		3 (27.3)			0,278	
[45] Youngster 2014	28				7						
[46] Burrelli 2018	14				4						
[48] Miller 2020	8				8						
[49] Chan 2020	12				11						
[34] Weiss 2019	588	101 (17.2)			64	7 (10.9)			0.202		
[35] Bidell 2018	210				86						
[36] Rindone 2018	106				84						
[37] Shi 2018	254				125						
[38] Lee 2018	11				1						
[39] McDanel 2018	145				52						
[40] Twilla 2020	20				13						

Notes: *p value for mortality comparison between total ASPs and cefazolin groups
**p value for acute kidney injury comparison between ASPs and cefazolin groups
***p value for hepatic cytolysis comparison between ASPs and cefazolin groups

group vs. none in cefazolin group. There was no difference for safety events (Table 3).

Discussion

In this study, effectiveness and safety profiles were not significantly different between ASPs and cefazolin groups. To our knowledge, it is the first study analysing MSSA-IE with a specific design to try to overcome the indication bias.

Only one observational study compared ASPs to cefazolin specifically in MSSA-IE, and showed no difference in survival rates [31] (Table 4). Results from four meta-analyses comparing ASPs to cefazolin in BSI favoured cefazolin, but were flawed by between-studies heterogeneity [34–37], and failed to show any survival difference when focusing on IE patients [34].

Among 17 observational studies that compared ASPs to cefazolin in BSI, only three showed a better survival in the cefazolin group [38–40] (Table 4). However, ASPs were more often prescribed than cefazolin in patients with IE, higher SOFA score or more frequently admitted to ICU [38–40]. Accordingly, worse patients' baseline clinical status, e.g. complicated MSSA-BSI (septic shock, meningitis, endocarditis, etc.) or a high-inoculum infection (endocarditis, abscesses, etc.), could explain the higher mortality observed in patients receiving ASPs in these studies. This highlights how indication bias alters initial groups' comparability in observational studies. Relying on the national shortage of ASPs to tackle indication bias, we found no statistical difference in mortality between patients treated with ASPs and those treated with cefazolin in our study. Though statistically insignificant, the magnitude of the observed mortality difference between groups might result from a lack of power to detect a difference favouring cefazolin. However, to detect such a difference of mortality between groups (i.e. 21% in patients treated with cefazolin vs. 28% in patients treated with ASPs) with a power of 80% and a first order set at 5%, a sample size of 1,180 patients with SAIE would have been required. Only a multicentre RCT assessing the effectiveness of ASPs vs. cefazolin could address indication bias while ensuring sufficient power to detect any difference in effectiveness. Though relying on a non-inferiority hypothesis, a large size randomized clinical trial comparing ASPs vs. cefazolin in BSI is currently underway (CloCeBa, NCT03248063), and will address both indication bias and lack of power.

Concerning the safety profile, we found no difference between groups in our study (Table 3). In the literature, nine studies and two of the four meta-analyses did not specifically address AKI or liver adverse events (Table 4) [24, 25, 28, 31, 34, 37–39, 41–43]. Nevertheless, five studies and two meta-analyses assessed the discontinuation rates due

to antibiotic adverse events, although without breakdown of the adverse event types, showing better safety outcomes witch cefazolin [25, 31, 35, 36, 38, 44, 45]. Three studies showed no difference in terms of AKI or liver adverse events between ASPs and cefazolin (Table 4) [29, 44, 46]. However, their retrospective design may have led to underestimate their frequency [29, 44, 46]. Seven studies and two meta-analysis reported less AKI and/or hepatic safety events in the cefazolin group (Table 4) [30, 34, 37, 40, 44, 45, 47–49]. But, the heterogeneity between studies regarding populations and events definition, within-studies lack of baseline between-groups comparability and retrospective data collection makes it difficult to draw any conclusions in terms of causality. In our study, we assessed bilirubin increase as a tolerability marker and found no significant difference. However, we found no study that compared ASPs vs. cefazolin for bilirubin increase. Sixteen studies reported other adverse events that were not collected in our study and failed to prove any significant difference: relapse/recurrence rates [24, 25, 28, 30, 34, 36–40, 44, 47], persistence of bacteraemia [25, 28, 30, 38, 40, 44], ICU admission [24, 30, 39, 41, 42, 44], neurotoxicity [29], haematological toxicity [30, 37, 40, 44, 45], rash and allergic events [29, 40, 44, 45, 47], diarrhoea [40, 44, 45, 47]. Only one study found more allergic reaction in the ASPs treatment group [48].

Our work has some limitations. First, this before/after quasi-experimental study does not provide the same level of evidence and the same bias protection as a well-powered randomized clinical trial and such data are still lacking. Second, the duration of ASPs shortage was limited, which explains the quite low number of patients with MSSA-IE included, limiting the power of the study. Likewise, the single-centre design limited the sample size and the scope of our results. However, the selection of patients in a single centre of ObservatoireEI led to a greater homogeneity of the sample, which is always preferred in experimental studies.

To our knowledge, this quasi-experimental is the first to assess the effectiveness and safety of ASPs vs. cefazolin in the treatment of MSSA-IE. Despite our limited sample size, our findings concur to others' and suggest that cefazolin is a reasonable alternative to ASPs in the treatment of MSSA-IE.

Acknowledgements We would like to acknowledge the entire ObservatoireEI team.

Author contribution Personal contribution for the conception and design of the study (BL, BH, FG, NAg), acquisition of data (BL, BH, FG, NA, CA, EJ, SH, LF, CSS), analysis and interpretation of data (BL, BH, WNS, NAg), drafting the article or revising it critically for important intellectual content (BL, BH, WNS, NAg) and final approval of the version to be submitted (BL, BH, FG, NA, WNS, NA, CA, EJ, SH, LF, CSS, NAg).

Data and materials availability The datasets generated during and/or analysed during the current study are not publicly available due to restrictions by the French law, but are available from the last author on reasonable request at the following email address: n.agrinier@chru-nancy.fr.

Code availability Not applicable.

Declarations

Ethics approval This study complies with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. ObservatoireEI (NCT03272724) was authorized by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Consent to participate Patients were informed of the study and individual consent was waived, in accordance with French legal standards.

Consent for publication Not applicable.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

1. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C et al (2019) Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J 40:3222–3232. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz620
2. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B et al (2012) Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis 1(54):1230–1239. https://doi.org/10.1093/cid/cis199
3. Olmos C, Vilacosta I, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Ferrera C, García-Arribas D et al (2017) The evolving nature of infective endocarditis in Spain. J Am Coll Cardiol 70:2795–2804. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.005
4. Cahill TJ, Prendergast BD (2016) Infective endocarditis. Lancet 387:882–893. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7
5. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J et al (2004) Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. Circulation 13(109):1745–1749. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124719.61827.7F
6. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods M-C (2008) Clinical and echocardiographic risk factors for embolism and mortality in infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 27:1159–1164. https://doi.org/10.1007/s10096-008-0572-9
7. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O (2018) *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis – epidemiology and outcome: a review. Infect Dis 4(50):175–192. https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1392039
8. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C et al (2015) Staphylococcus aureus bloodstream infection and endocarditis - a prospective cohort study. PLoS ONE 28(10):e0127385. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127385
9. Hoen B, Duval X (2013) Infective endocarditis. N Engl J Med 11(368):1425–1433. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1206782
10. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic

Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 21(36):3075–3128. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319
11. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ et al (2015) Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 13(132):1435–1486. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296
12. SPILF & GPIP (2016) Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock [Internet]. 22. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5974b225f773ec8cdcae133f286012bc.pdf. Accessed April 2020
13. Quintiliani R (1978) Drugs five years later: cefazolin. Ann Intern Med 1(89):650. https://doi.org/10.7326/0003-4819-89-5-650
14. Madhavan T, Quinn EL, Freimer E, Fisher EJ, Cox F, Burch K et al (1973) Clinical studies of cefazolin and comparison with other cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1(4):525–531. https://doi.org/10.1128/AAC.4.5.525
15. Nannini EC, Singh KV, Arias CA, Murray BE (2013) *In Vivo* effects of cefazolin, daptomycin, and nafcillin in experimental endocarditis with a methicillin-susceptible Staphylococcus aureus strain showing an inoculum effect against cefazolin. Antimicrob Agents Chemother 57:4276–4281. https://doi.org/10.1128/AAC.00856-13
16. Sande MA, Johnson ML (1975) Antimicrobial therapy of experimental endocarditis caused by Staphylococcus aureus. J Infect Dis 1(131):367–375. https://doi.org/10.1093/infdis/131.4.367
17. Fernandez-Guerrero ML, de Gorgolas M (2005) Cefazolin therapy for Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis 1(41):127–127. https://doi.org/10.1086/430833
18. Quinn EL, Pohlod D, Madhavan T, Burch K, Fisher E, Cox F (1973) Clinical experiences with cefazolin and other cephalosporins in bacterial endocarditis. J Infect Dis 1(128):S386–S391. https://doi.org/10.1093/infdis/128.Supplement_2.S386
19. Goldman PL, Petersdorf RG (1980) Importance of -lactamase inactivation in treatment of experimental endocarditis caused by Staphylococcus aureus. J Infect Dis 1(141):331–337. https://doi.org/10.1093/infdis/141.3.331
20. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, Bourgogne A, Rude TH, Corey GR et al (2009) Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus: frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. Antimicrob Agents Chemother 1(53):3437–3441. https://doi.org/10.1128/AAC.00317-09
21. Steckelberg JM, Rouse MS, Tallan BM, Osmon DR, Henry NK, Wilson WR (1993) Relative efficacies of broad-spectrum cephalosporins for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus experimental infective endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1(37):554–558. https://doi.org/10.1128/AAC.37.3.554
22. Carrizosa J, Santoro J, Kaye D (1978) Treatment of experimental Staphylococcus aureus endocarditis: comparison of cephalothin, cefazolin, and methicillin. Antimicrob Agents Chemother 1(13):74–77. https://doi.org/10.1128/AAC.13.1.74
23. Bryant RE, Alford RH (1977) Unsuccessful treatment of staphylococcal endocarditis with cefazolin. JAMA 7(237):569–570
24. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T et al (2015) Comparative effectiveness of cefazolin versus cloxacillin as definitive antibiotic therapy for MSSA bacteraemia: results from a large multicentre cohort study. J Antimicrob Chemother 70:1539–1546. https://doi.org/10.1093/jac/dku560
25. Lee S, Choe PG, Song K-H, Park S-W, Kim HB, Kim NJ et al (2011) Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia? Antimicrob Agents Chemother 55:5122–5126. https://doi.org/10.1128/AAC.00485-11
26. Li J, Echevarria KL, Traugott KA (2017) β-Lactam Therapy for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a comparative review of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther 37:346–360. https://doi.org/10.1002/phar.1892
27. Loubet P, Burdet C, Vindrios W, Grall N, Wolff M, Yazdanpanah Y et al (2018) Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a narrative review. Clin Microbiol Infect 24:125–132. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.003
28. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z et al (2011) Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia? Clin Microbiol Infect 17:1581–1586. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03425.x
29. Rao SN, Rhodes NJ, Lee BJ, Scheetz MH, Hanson AP, Segreti J et al (2015) Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother 59:5232–5238. https://doi.org/10.1128/AAC.04677-14
30. Monogue ML, Ortwine JK, Wei W, Eljaaly K, Bhavan KP (2018) Nafcillin versus cefazolin for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. J Infect Public Health 11:727–731. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.02.004
31. Lecomte R, Bourreau A, Deschanvres C, Issa N, Le Turnier P, Gaborit B, et al (2020) Comparative outcomes of cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus infective endocarditis: a post-hoc analysis of a prospective multicentre French cohort study. Clin Microbiol Infect S1198743X20305644. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.044
32. U.S. National Institutes of Health (NIH) Department of Health And Human Services (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. 27 [cited 2021 24]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50. Accessed April 2020
33. KDIGO AKI Work Group (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2:2. https://doi.org/10.1038/kisup.2012.2
34. Weis S, Kesselmeier M, Davis JS, Morris AM, Lee S, Scherag A et al (2019) Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with Staphylococcus aureus bacteraemia. Clin Microbiol Infect 25:818–827. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.010
35. Bidell MR, Patel N, O'Donnell JN (2018) Optimal treatment of MSSA bacteraemias: a meta-analysis of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. J Antimicrob Chemother 1(73):2643–2651. https://doi.org/10.1093/jac/dky259
36. Rindone JP, Mellen CK (2018) Meta-analysis of trials comparing cefazolin to antistaphylococcal penicillins in the treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia: meta-analysis: cefazolin vs. antistaphylococcal penicillin. Br J Clin Pharmacol 84:1258–1266. https://doi.org/10.1111/bcp.13554
37. Shi C, Xiao Y, Zhang Q, Li Q, Wang F, Wu J, et al (2018) Efficacy and safety of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis [Internet] [cited 2019 15] 18. https://doi.org/10.1186/s12879-018-3418-9
38. Lee S, Song K-H, Jung S-I, Park WB, Lee SH, Kim Y-S et al (2018) Comparative outcomes of cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a prospective multicentre cohort study in Korea. Clin Microbiol Infect 24:152–158. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.001

39. McDanel JS, Roghmann M-C, Perencevich EN, Ohl ME, Goto M, Livorsi DJ et al (2017) Comparative effectiveness of cefazolin versus nafcillin or oxacillin for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus infections complicated by bacteremia: a nationwide cohort study. Clin Infect Dis 1(65):100–106. https://doi.org/10.1093/cid/cix287
40. Twilla JD, Algrim A, Adams EH, Samarin M, Cummings C, Finch CK (2020) Comparison of nafcillin and cefazolin for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. Am J Med Sci 360:35–41. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.04.006
41. Pollett S, Baxi SM, Rutherford GW, Doernberg SB, Bacchetti P, Chambers HF (2016) Cefazolin versus nafcillin for methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bloodstream infection in a California Tertiary Medical Center. Antimicrob Agents Chemother 60:4684–4689. https://doi.org/10.1128/AAC.00243-16
42. Davis J, Turnidge J, Tong S (2018) A large retrospective cohort study of cefazolin compared with flucloxacillin for methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia. Int J Antimicrob Agents 52:297–300. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.02.013
43. Renaud CJ, Lin X, Subramanian S, Fisher DA (2011) High-dose cefazolin on consecutive hemodialysis in anuric patients with Staphylococcal bacteremia: High-dose cefazolin on consecutive HD in anuric patients. Hemodial Int 15:63–68. https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2010.00507.x
44. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS (2014) Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 58:5117–5124. https://doi.org/10.1128/AAC.02800-14
45. Youngster I, Shenoy ES, Hooper DC, Nelson SB (2014) Comparative evaluation of the tolerability of cefazolin and nafcillin for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus infections in the outpatient setting. Clin Infect Dis 1(59):369–375. https://doi.org/10.1093/cid/ciu301
46. Burrelli CC, Broadbent EK, Margulis A, Snyder GM, Gold HS, McCoy C et al (2018) Does the beta-lactam matter? Nafcillin versus cefazolin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. Chemotherapy 63:345–351. https://doi.org/10.1159/000499033
47. Flynt LK, Kenney RM, Zervos MJ, Davis SL (2017) The safety and economic impact of cefazolin versus nafcillin for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bloodstream infections. Infect Dis Ther 6:225–231. https://doi.org/10.1007/s40121-017-0148-z
48. Miller MA, Fish DN, Barber GR, Barron MA, Goolsby TA, Moine P et al (2020) A comparison of safety and outcomes with cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bloodstream infections. J Microbiol Immunol Infect 53:321–327. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.07.006
49. Chan L, Chan-Tompkins NH, Como J, Guarascio AJ (2020) Retrospective analysis of adverse drug events between nafcillin versus cefazolin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections. Ann Pharmacother 54:662–668. https://doi.org/10.1177/1060028019897267

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

iii. Confirmation des données de la littérature en attendant les résultats d'un essai thérapeutique de grande ampleur :

Dans ce projet, l'efficacité et la tolérance des anti-infectieux testés dans le traitement de l'EISa n'étaient pas significativement différentes. Ainsi nos résultats ont permis de corroborer nos hypothèses, en accord avec la littérature sur le sujet.

Les différences observées entre nos résultats et les données de la littérature pourraient être expliquées par la méthodologie de notre étude (136,137,171–173,238–258). En effet, les résultats d'études observationnelles et les méta-analyses qui en découlent, sont affectées d'un biais d'indication (259–262). Même si notre projet n'est pas totalement dénué de biais de confusion, nous avons des raisons de penser que la situation de pénurie a offert une opportunité unique à notre étude quasi-expérimentale de minimiser le biais d'indication (263,265).

La littérature indique que la céfazoline apparait plus sensible à l'effet inoculum in vitro (159,161,166), avec des discordances in vivo chez l'animal (157,158,160,168,169) et trop peu de données chez l'homme depuis (159,162,165,170). Cependant, et sans que cela ne soit clairement expliqué, il est possible que cet effet soit moindre chez l'homme, voire qu'il soit contrebalancé par d'autre propriétés pharmacologiques susceptibles de la rendre au moins aussi efficace, et que la céfazoline offre une tolérance équivalente aux PAS. Il ne s'agit cependant que de suppositions qui gagneraient à être consolidées par de futures études chez l'homme.

Les effectifs utilisés pour mener à bien ce projet, en constituaient la principale limite. En effet, la puissance de nos résultats est limitée par le caractère monocentrique de notre étude. Malheureusement, l'option d'un projet multicentrique a été rapidement écartée par manque de moyens financiers et de temps dans le contexte concurrentiel de l'essai randomisé en cours. De plus, un recueil de l'ensemble des effets

indésirables en lien avec les traitements aurait été préférable, mais notre méthodologie rétrospective rendait l'exhaustivité de ce recueil improbable nous exposant à un biais d'information. Cependant, les effets indésirables rénaux et hépatiques sont les plus simples à recueillir objectivement, et parmi les plus fréquents avec ces molécules. Ils sont d'ailleurs souvent à l'origine de changements de traitement (137,171–173,244). L'essai thérapeutique en cours (CLOCEBA-ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03248063) permettra de recueillir prospectivement et de manière standardisée l'ensemble des effets indésirables les plus fréquents et d'avoir une idée plus claire sur ce sujet.

A ce jour, les données de la littérature n'ont pas permis de trancher sur la molécule à utiliser en cas de bactériémie et/ou d'EISa. Cependant, avant cette pénurie, le dogme était à l'usage des PAS en première intention. Depuis, les recommandations sont inchangées (16,17,225–232), mais les pratiques ont évolué, la céfazoline prenant une place de plus en plus importante dans cette indication. Les conséquences pour les patients et en termes de santé publique semblent être minimes pour le moment, mais une diminution des coûts pourrait être observée si la céfazoline était majoritairement préférée (249,253,266,267). Ce point reste à confirmer et plusieurs autres zones d'ombres restent à explorer avec notamment les spécificités des infections à fort inoculum, dont les endocardites, et les conséquences écologiques de la céfazoline dont le spectre est tout de même plus large que celui des PAS (265,268,269), notamment en termes d'antibiorésistance.

Discussion :

Via ces différents projets, nous avons répondu aux objectifs des trois axes de la thèse que nous nous étions fixés, et nous avons modestement participé à l'amélioration des connaissances scientifiques dans le champ de l'endocardite. Le premier axe a permis d'explorer les caractéristiques des endocardites survenant chez les patients sans cardiopathie prédisposante. Bien qu'ils nécessitent d'être confirmés, nos résultats confirment que ce groupe de patients mérite une attention particulière dont il a peu bénéficié jusque-là. En effet, il s'agit d'une forme grave d'endocardite, survenant chez des sujets jeunes et fragiles, dont le pronostic est proche de celui des sujets plus âgés et avec cardiopathie sous-jacente. Par ailleurs, les travaux de cet axe ont permis de confirmer la prédominance du *Staphylococcus aureus* comme pathogène responsable d'EI et cela quelle que soit la population. Or, notre deuxième axe a permis de se concentrer sur le pronostic cette forme particulière d'endocardite et d'identifier de nouveaux leviers pronostiques. Via une méthode mixte inspirée des RMM, nous avons identifié trois facteurs pronostiques potentiels qui restent à confirmer dans d'autres études, mais qui ouvrent des perspectives de recherche intéressantes. Enfin, notre troisième axe a permis d'évaluer les options thérapeutiques dans l'endocardite à SaSM, sans pouvoir trancher à la faveur de l'une ou de l'autre (entre la céfazoline et les PAS).

Même si les travaux conduits dans ces axes ont permis d'améliorer les connaissances dans le champ de l'endocardite, il faut reconnaitre que leurs conclusions ne permettront pas de changer les pratiques des cliniciens. Nous espérons toutefois qu'ils constituent des étapes importantes vers d'autres idées et projets de recherche qui permettront par le phénomène de reproductibilité et de cohérence dans les résultats obtenus d'orienter les recommandations dans la prise en charge de cette infection complexe.

Concernant le premier axe, il semble indispensable de confirmer nos résultats dans une autre cohorte européenne et/ou américaine incluant des patients atteints d'endocardite sans cardiopathie sous-jacente connue. Les données du registre EURO-ENDO pourraient être une piste prometteuse (144). Si nos

résultats se confirment, s'ouvrira alors un large éventail de questions scientifiques à élucider concernant cette forme. Premièrement, des projets physiopathologiques seraient pertinent pour comprendre la genèse et l'évolution d'une endocardite chez un patient sans cardiopathie préexistante. Ceci permettrait de faire la part des choses entre les faibles performances diagnostiques des procédures utilisées pour déceler les cardiopathies prédisposantes (patients classés à tort dans ce groupe sans cardiopathie prédisposante) et de réelles conditions physiopathologiques délétères en termes de pronostiques qui restent à identifier dans ce groupe. Puis, des études pronostiques seraient pertinentes avec pour objectif de confirmer ou pas le rôle des facteurs pronostiques habituels des endocardites dans cette forme voire pour en identifier des spécifiques. Enfin, des essais évaluant des interventions, thérapeutiques ou de prévention, propres à cette forme seraient des pistes de recherche intéressantes. Parallèlement, plusieurs autres formes négligées d'endocardites mériteraient un descriptif complet à partir des données de l'ObservatoireEI et/ou plus largement. Plusieurs projets en ce sens sont à l'étude dans notre équipe de recherche et nous espérons qu'ils aboutiront à des résultats intéressants. Nous projetons par exemple d'étudier les caractéristiques qui différencient les endocardites à Streptocoques non classiquement pourvoyeurs d'endocardites (ou encore à staphylocoques non aureus) et qui les distinguent des formes classiques à Streptocoques oraux (ou *Staphylococcus aureus)*.

Concernant le deuxième axe, il ouvre des perspectives intéressantes en termes de recherche. En premier, la nécessité de consolider et de valider la méthode mixte que nous avons développée, inspirée des RMM, pour identifier de nouveaux facteurs pronostiques. Un des points intéressants serait de créer, comme pour les RMM, un groupe de travail pluridisciplinaire pour élargir les points de vue et mieux exploiter la richesse potentielle des données issues de dossiers médicaux en mobilisant diverses expertises. Une fois établie la valeur pronostique d'un facteur à l'étude, on pourrait aussi imaginer faire intervenir cette même équipe pour développer l'intervention ciblant ce facteur, toujours dans l'idée d'avoir une vision interdisciplinaire des solutions à apporter à un problème aussi complexe. Une autre perspective serait d'utiliser cette méthode dans d'autres domaines. L'endocardite infectieuse est loin d'être la seule maladie

dont le pronostic reste sombre malgré les progrès thérapeutiques. Pensons notamment à d'autres maladies infectieuses rares dont le traitement est codifié mais dont le pronostic stagne comme la mucormycose (270), l'aspergillose (271), le choc septique (272)… Sortir du domaine de l'infectiologie imposerait probablement de redéfinir la méthode, notamment le panel d'experts, en fonction des spécificités de la maladie (aiguë, chronique, type d'organe…).

Ensuite, concernant les facteurs pronostiques potentiels de l'EISa identifiés dans le second axe, les perspectives en termes de recherche seraient de commencer par valider la valeur pronostique de ces facteurs dans une cohorte indépendante. Par pragmatisme, il semblerait pertinent de se centrer dans un premier temps sur le facteur le plus prometteur qu'est la diminution de la taille de la végétation au cours de l'antibiothérapie. Il s'agirait de proposer une définition objective et consensuelle de ce facteur. En effet, l'échocardiographie a indéniablement progressée au cours des dernières décennies pour devenir la pierre angulaire du diagnostic, de la prise en charge et du suivi de l'endocardite. Mais il s'agit d'une technique de spécialistes avec une forte variabilité inter-observateurs des mesures (16,17,273–275). Cette constatation est d'autant plus importante que l'analyse valvulaire dans l'endocardite demande une expérience bien plus importante qu'une évaluation cardiaque à visée hémodynamique (273). A cela s'ajoute la variabilité liée au patient, aux conditions d'examen, aux performances de la machine et au timing de réalisation de l'examen. Il semble donc nécessaire dans un premier temps de définir ce que constitue une variation cliniquement significative de taille d'une végétation pour les échocardiographistes expérimentés. Ensuite, il serait nécessaire de standardiser la méthode de suivi notamment quant à la fréquence et la chronologie du suivi pour enfin estimer la valeur pronostique de ce facteur dans une étude épidémiologique observationnelle longitudinale prospective ad hoc.

Une fois la valeur pronostique du facteur établie, il faudrait ensuite développer une intervention susceptible de favoriser la diminution de taille de la végétation. Dans un premier temps, on connait la valeur des réunions de concertation pluridisciplinaire dans la prise en charge des endocardites

infectieuses (82). La première intervention à envisager pourrait être de discuter de ces réunions de l'adaptation du traitement médico-chirurgical en l'absence de diminution de la taille de la végétation à la première échocardiographie de suivi (Intensification traitement médical ? Modification du dosage et des modalités d'administrations ? Geste endovasculaire ? Chirurgie ?). Une autre piste pourrait être l'ajout d'un antibiotique, en plus du traitement recommandé. Les règles de bon usage des antibiotiques conduisent les infectiologues à conseiller une diminution du nombre et de la durée des antibiothérapies mais le rapport bénéfice/risque d'une telle démarche pourrait être réévalué dans ce cas précis. De plus, la réévaluation dans la semaine suivant l'introduction de l'antibiothérapie supplémentaire pourrait également être proposée. Enfin, une intervention basée sur des thérapeutiques médicamenteuses hors antibiotiques pourrait également être envisagée (anti-agrégant, anticoagulant, anticorps monoclonaux …).

Concernant le troisième axe, plusieurs perspectives de recherche sont envisageables. Une fois les résultats de l'essai CLOCEBA publiés, il s'agira de les examiner à la lumière de la validité de l'essai conduit et des résultats des études précédentes sur le sujet. En effet, les EI constituent seulement un sous-groupe de patients inclus dans cet essai qui ne manquera pas d'attirer l'attention, mais qui posera les problèmes usuels rencontrées dans les analyses en sous-groupes d'essais, parmi lesquels on peut citer le défaut de comparabilité des groupes et le manque de puissance. Ceci risque de compromettre la perspective de modifier les recommandations dans l'EISa à la seule lumière des résultats de cet essai. Une perspective alternative de ce 3ème axe serait de développer et d'évaluer de nouvelles molécules en infectiologie dans la thématique endocardite. Malheureusement, le développement de nouveaux antibiotiques est le parent pauvre des molécules en développement par les grandes firmes pharmaceutiques (264,276). En effet, le développement d'une molécule est long et coûteux, les firmes prennent donc le parti de cibler des maladies plus fréquentes potentiellement plus rentables. De plus, la thématique porteuse en antibiothérapie est l'antibiorésistance, et le développement de molécules ciblant plus spécifiquement les bactéries résistantes et les infections qu'elles provoquent. En effet, cette thématique est un problème de

santé publique de plus en plus préoccupant dans le monde (277). Ainsi, le développement de thérapeutiques ciblant les endocardites risque de passer au second plan. Néanmoins, on peut espérer que ces recherches auront des retombées plus larges que leur domaine d'origine. La thématique du bon usage s'est développé pour prévenir l'antibiorésistance. Elle tente d'en contrôler la diffusion et l'émergence, à travers le monde, par de nombreux programmes qui ont montré leur efficacité, notamment dans les établissements hospitaliers (264). L'antibiothérapie dans l'EI est prolongée et à fortes doses, deux facteurs de risques classiques de sélection de bactéries résistantes. Outre l'efficacité, la tolérance et le coût des traitements de ces endocardites, une analyse du retentissement écologique de ces traitements devrait être intégrée à la réflexion.

Enfin, une évolution récente importante dans le domaine de l'endocardite est l'effondrement du dogme du traitement intraveineux exclusif. Ce point a émergé à la fin de XXe siècle avec les difficultés d'abord veineux rencontrées chez les usagers de drogue en intraveineux (278–281). De nombreuses équipes ont expérimenté ces modalités de traitement et l'étude POET a fini de lancer le débat (282–287). Depuis, les mentalités ont changé et un essai randomisé multicentrique nommée RODEO (NCT02701595) est en cours en France afin de valider ces données. Les résultats de ces essais ont un fort potentiel de retombées sur les prochaines recommandations internationales et devraient modifier les pratiques dans le champ.

Conclusion :

Cette thèse a permis d'explorer et de mieux comprendre certains aspects de la complexité et du polymorphisme des endocardites infectieuses. A travers ses trois axes, elle a permis (i) de mieux caractériser les endocardites survenant chez des patients sans cardiopathie sous-jacente connue, (ii) d'identifier des facteurs pronostiques potentiels et spécifiques à l'endocardite à *Staphylococcus aureus*, et (iii) de préciser des éléments en termes d'efficacité et de tolérance de la céfazoline par rapport aux PAS dans l'EI à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline.

Références :

1. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 14 oct 2019;40(39):3222-32.

2. Murdoch DR. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 9 mars 2009;169(5):463.

3. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. Eur Heart J. 1 août 2010;31(15):1890-7.

4. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA, et al. Global and Regional Burden of Infective Endocarditis, 1990–2010: A Systematic Review of the Literature. Glob Heart. 1 mars 2014;9(1):131.

5. Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. N Engl J Med. 11 avr 2013;368(15):1425-33.

6. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. The Lancet. févr 2016;387(10021):882-93.

7. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. Nat Rev Dis Primer. 22 déc 2016;2(1):16059.

8. Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber RE, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen–host interaction and risk states. Nat Rev Cardiol. janv 2014;11(1):35-50.

9. Richet H, Casalta JP, Thuny F, Merrien J, Harle JR, Weiller PJ, et al. Development and assessment of a new early scoring system using non-specific clinical signs and biological results to identify children and adult patients with a high probability of infective endocarditis on admission. J Antimicrob Chemother. 10 sept 2008;62(6):1434-40.

10. Crawford MH, Durack DT. Clinical presentation of infective endocarditis. Cardiol Clin. mai 2003;21(2):159-66.

11. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. Eur Heart J. 2 juill 2013;34(26):1999-2006.

12. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. The Lancet. janv 2004;363(9403):139-49.

13. Silverman ME, Upshaw CB. Extracardiac Manifestations of Infective Endocarditis and Their Historical Descriptions. Am J Cardiol. déc 2007;100(12):1802-7.

14. Servy A, Valeyrie-Allanore L, Alla F, Lechiche C, Nazeyrollas P, Chidiac C, et al. Prognostic Value of Skin Manifestations of Infective Endocarditis. JAMA Dermatol. 1 mai 2014;150(5):494.

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

16. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 21 nov 2015;36(44):3075-128.

17. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 13 oct 2015;132(15):1435-86.

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

19. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. Clin Infect Dis. 1 mai 2012;54(9):1230-9.

20. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia JF, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. J Am Coll Cardiol. 29 mai 2012;59(22):1968-76.

21. Hoen B. Changing Profile of Infective EndocarditisResults of a 1-Year Survey in France. JAMA. 3 juill 2002;288(1):75.

22. de Sa DDC, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, et al. Epidemiological Trends of Infective Endocarditis: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc. mai 2010;85(5):422-6.

23. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. BMC Infect Dis. déc 2011;11(1):48.

24. Federspiel JJ. Increasing US Rates of Endocarditis With Staphylococcus aureus: 1999-2008. Arch Intern Med. 27 févr 2012;172(4):363.

25. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HMK, Mirzoyev Z, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. JAMA. 22 juin 2005;293(24):3022.

26. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. JAMA. 25 avr 2017;317(16):1652.

27. Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, Xiao Y. Epidemiology and risk factors of infective endocarditis in a tertiary hospital in China from 2007 to 2016. BMC Infect Dis. déc 2020;20(1):428.

28. Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaignen A, Lacasse M, Gaborit C, Boutoille D, et al. Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011. Yahav D, éditeur. PLOS ONE. 25 oct 2019;14(10):e0223857.

29. Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, Astengo F, Rodríguez Pérez JA, Hall J, et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized With Infective Endocarditis. Circulation. 23 juin 2020;141(25):2067-77.

30. Jensen AD, Bundgaard H, Butt JH, Bruun NE, Voldstedlund M, Torp-Pedersen C, et al. Temporal changes in the incidence of infective endocarditis in Denmark 1997–2017: A nationwide study. Int J Cardiol. mars 2021;326:145-52.

31. Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994–2011. Eur J Intern Med. nov 2016;35:95-9.

32. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. The Lancet. mars 2015;385(9974):1219-28.

33. van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, Alipour A, Kelder JC, Jaarsma W, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes. 1 avr 2017;3(2):141-7.

34. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S, et al. Temporal Trends in the

Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. Am J Cardiol. janv 2017;119(2):317-22.

35. Jordal S, Kittang BR, Salminen PR, Eide GE, Kommedal Ø, Wendelbo Ø, et al. Infective endocarditis in Western Norway: a 20-year retrospective survey. Infect Dis. 3 oct 2018;50(10):757-63.

36. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. Cardiovasc Diagn Ther. févr 2017;7(1):27-35.

37. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Chambers JB, Lockhart PB, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. Eur Heart J. 14 févr 2018;39(7):586-95.

38. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. Schlievert PM, éditeur. PLoS ONE. 9 déc 2013;8(12):e82665.

39. Wang A. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. JAMA. 28 mars 2007;297(12):1354.

40. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. Staphylococcus aureus Endocarditis: A Consequence of Medical Progress. JAMA. 22 juin 2005;293(24):3012.

41. Iung B, Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. Nat Rev Cardiol. oct 2019;16(10):623-35.

42. Ursi MP, Bertolino L, Andini R, D'Amico F, Iossa D, Karruli A, et al. Enterococcal infective endocarditis is a marker of current occult or future incident colorectal neoplasia. Eur J Intern Med. janv 2021;83:68-73.

43. Yew HS, Murdoch DR. Global Trends in Infective Endocarditis Epidemiology. Curr Infect Dis Rep. août 2012;14(4):367-72.

44. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. nov 2005;5(11):685-94.

45. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. The Lancet. mars 2012;379(9819):953-64.

46. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nat Rev Dis Primer. 22 déc 2016;2(1):15084.

47. Ma L, Ge Y, Ma H, Zhu B, Miao Q. Infective endocarditis at a tertiary-care hospital in China. J Cardiothorac Surg. déc 2020;15(1):135.

48. Xu H, Cai S, Dai H. Characteristics of Infective Endocarditis in a Tertiary Hospital in East China. Xu P, éditeur. PLOS ONE. 18 nov 2016;11(11):e0166764.

49. Li L, Wang H, Wang L, Pu J, Zhao H. Changing Profile of Infective Endocarditis: A Clinicopathologic Study of 220 Patients in a Single Medical Center from 1998 through 2009. Tex Heart Inst J. 1 oct 2014;41(5):491-8.

50. Khan MZ, Munir MB, Khan MU, Khan SU, Benjamin MM, Balla S. Contemporary Trends in Native Valve Infective Endocarditis in United States (from the National Inpatient Sample Database). Am J Cardiol. juin 2020;125(11):1678-87.

51. Schranz A, Barocas JA. Infective Endocarditis in Persons Who Use Drugs. Infect Dis Clin North Am. sept 2020;34(3):479-93.

52. Damlin A, Westling K. Patients with infective endocarditis and history of injection drug use in a Swedish

referral hospital during 10 years. BMC Infect Dis. déc 2021;21(1):236.

53. Balda J, Alpizar-Rivas R, Elarabi S, Jaber BL, Nader C. Recent Trends in Infective Endocarditis Among Patients with and Without Injection Drug Use: An Eight-Year Single Center Study. Am J Med Sci. déc 2021;362(6):562-9.

54. Thakarar K, Rokas KE, Lucas FL, Powers S, Andrews E, DeMatteo C, et al. Mortality, morbidity, and cardiac surgery in Injection Drug Use (IDU)-associated versus non-IDU infective endocarditis: The need to expand substance use disorder treatment and harm reduction services. West B, éditeur. PLOS ONE. 26 nov 2019;14(11):e0225460.

55. Corcorran MA, Stewart J, Lan K, Gupta A, Glick SN, Seshadri C, et al. Correlates of 90-Day Mortality Among People Who Do and Do Not Inject Drugs With Infective Endocarditis in Seattle, Washington. Open Forum Infect Dis. 1 mai 2022;9(5):ofac150.

56. Scheggi V, Del Pace S, Ceschia N, Vanni F, Merilli I, Sottili E, et al. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: clinical challenges emerging from a single-centre experience. BMC Infect Dis. déc 2021;21(1):1010.

57. Shrestha NK, Jue J, Hussain ST, Jerry JM, Pettersson GB, Menon V, et al. Injection Drug Use and Outcomes After Surgical Intervention for Infective Endocarditis. Ann Thorac Surg. sept 2015;100(3):875-82.

58. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections—endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). EP Eur. 1 avr 2020;22(4):515-49.

59. López J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarriá C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. Eur Heart J. 14 juin 2013;34(23):1749-54.

60. Delahaye F, Alla F, Béguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: Prognostic factors and evolution over an 8-year period. Scand J Infect Dis. janv 2007;39(10):849-57.

61. the Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI), Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the andalusian multicenter cohort. BMC Infect Dis. déc 2010;10(1):17.

62. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Lucà F, et al. Emergency Surgery for Native Mitral Valve Endocarditis: The Impact of Septic and Cardiogenic Shock. Ann Thorac Surg. mai 2012;93(5):1469-76.

63. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. Infection. oct 2012;40(5):527-35.

64. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J, et al. Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis. Circulation. 13 avr 2004;109(14):1745-9.

65. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le Moing V, Delahaye F, Mainardi JL, et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. Eur Heart J. 13 juin 2006;28(1):59-64.

66. Holland DJ, Simos PA, Yoon J, Sivabalan P, Ramnarain J, Runnegar NJ. Infective Endocarditis: A

Contemporary Study of Microbiology, Echocardiography and Associated Clinical Outcomes at a Major Tertiary Referral Centre. Heart Lung Circ. juin 2020;29(6):840-50.

67. Nadji G, Rusinaru D, Rémadi JP, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. Eur J Heart Fail. juill 2009;11(7):668-75.

68. Benvenga RM, De Rosa R, Silverio A, Matturro R, Zambrano C, Masullo A, et al. Infective endocarditis and diabetes mellitus: Results from a single-center study from 1994 to 2017. Said SAM, éditeur. PLOS ONE. 18 nov 2019;14(11):e0223710.

69. Nakatani S, Mitsutake K, Ohara T, Kokubo Y, Yamamoto H, Hanai S, et al. Recent Picture of Infective Endocarditis in Japan: – Lessons From Cardiac Disease Registration (CADRE-IE) –. Circ J. 2013;77(6):1558-64.

70. Hase R, Otsuka Y, Yoshida K, Hosokawa N. Profile of infective endocarditis at a tertiary-care hospital in Japan over a 14-year period: characteristics, outcome and predictors for in-hospital mortality. Int J Infect Dis. avr 2015;33:62-6.

71. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological Complications of Infective Endocarditis: Risk Factors, Outcome, and Impact of Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Study. Circulation. 11 juin 2013;127(23):2272-84.

72. Scheggi V, Merilli I, Marcucci R, Del Pace S, Olivotto I, Zoppetti N, et al. Predictors of mortality and adverse events in patients with infective endocarditis: a retrospective real world study in a surgical centre. BMC Cardiovasc Disord. déc 2021;21(1):28.

73. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. Eur Heart J. 7 juin 2006;28(2):196-203.

74. Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Régnier B, et al. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. Intensive Care Med. nov 2004;30(11):2046-52.

75. Olmos C, Vilacosta I, Pozo E, Fernández C, Sarriá C, López J, et al. Prognostic Implications of Diabetes in Patients With Left-Sided Endocarditis: Findings From a Large Cohort Study. Medicine (Baltimore). mars 2014;93(2):114-9.

76. Musci M, Weng Y, Hübler M, Chavez T, Qedra N, Kosky S, et al. Predictors of early mortality in patients with active infective native or prosthetic aortic root endocarditis undergoing homograft aortic root replacement. Clin Res Cardiol. juill 2009;98(7):443-50.

77. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, et al. Impact of a Multidisciplinary Management Strategy on the Outcome of Patients With Native Valve Infective Endocarditis. Am J Cardiol. oct 2013;112(8):1171-6.

78. Nadji G. Comparison of clinical and morphological characteristics of Staphylococcus aureus endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. Heart. 1 juill 2005;91(7):932-7.

79. Périer A, Puyade M, Revest M, Tattevin P, Bernard L, Lemaignen A, et al. Prognosis of Streptococcus pneumoniae endocarditis in France, a multicenter observational study (2000–2015). Int J Cardiol. août 2019;288:102-6.

80. Chamat-Hedemand S, Dahl A, Østergaard L, Arpi M, Fosbøl E, Boel J, et al. Prevalence of Infective Endocarditis in Streptococcal Bloodstream Infections Is Dependent on Streptococcal Species. Circulation. 25 août 2020;142(8):720-30.

81. de Egea V, Muñoz P, Valerio M, de Alarcón A, Lepe JA, Miró JM, et al. Characteristics and Outcome of Streptococcus pneumoniae Endocarditis in the XXI Century: A Systematic Review of 111 Cases (2000–2013). Medicine (Baltimore). sept 2015;94(39):e1562.

82. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic Reduction in Infective Endocarditis–Related Mortality With a Management-Based Approach. Arch Intern Med. 27 juill 2009;169(14):1290.

83. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. Am J Med. avr 2007;120(4):369.e1-7.

84. Yoshioka D, Toda K, Yokoyama J ya, Matsuura R, Miyagawa S, Kainuma S, et al. Diabetes mellitus adversely affects mortality and recurrence after valve surgery for infective endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg. mars 2018;155(3):1021-1029.e5.

85. DiNubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnormalities complicating native valve active infective endocarditis. Am J Cardiol. déc 1986;58(13):1213-7.

86. Tagliari AP, Steckert GV, Silveira LMV, Kochi AN, Wender OCB. Infective endocarditis profile, prognostic factors and in-hospital mortality: 6-year trends from a tertiary university center in South America. J Card Surg. août 2020;35(8):1905-11.

87. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, Navia J, Gordon S, Shrestha N, et al. Association of Vegetation Size With Embolic Risk in Patients With Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 1 avr 2018;178(4):502.

88. Yang A, Tan C, Daneman N, Hansen MS, Habib G, Salaun E, et al. Clinical and echocardiographic predictors of embolism in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. févr 2019;25(2):178-87.

89. 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 Infect Dis. 29 avr 2014;14:230.

90. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of Embolism and Death in Infective Endocarditis: Prognostic Value of Echocardiography: A Prospective Multicenter Study. Circulation. 5 juill 2005;112(1):69-75.

91. Hu W, Wang X, Su G. Infective endocarditis complicated by embolic events: Pathogenesis and predictors. Clin Cardiol. mars 2021;44(3):307-15.

92. Scheggi V, Alterini B, Olivotto I, Del Pace S, Zoppetti N, Tomberli B, et al. Embolic risk stratification and prognostic impact of early surgery in left-sided infective endocarditis. Eur J Intern Med. août 2020;78:82-7.

93. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Görge G, Makowski T, Zotz R, et al. Prediction of Rapid versus Prolonged Healing of Infective Endocarditis by Monitoring Vegetation Size. J Am Soc Echocardiogr. sept 1991;4(5):465-74.

94. Okonta KE, Adamu YB. What size of vegetation is an indication for surgery in endocarditis? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 1 déc 2012;15(6):1052-6.

95. 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. J Am Coll Cardiol. mai 2002;39(9):1489-95.

96. Mügge A, Daniel WG. Echocardiographic Assessment of Vegetations in Patients with Infective Endocarditis.: Prognostic Implications. Echocardiography. nov 1995;12(6):651-61.

97. 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. févr 1997;20(2):132-40.

98. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, et al. Prediction of Symptomatic Embolism in Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol. oct 2013;62(15):1384-92.

99. Bhatia M, Asghar S, Khan R, Kak V. A Retrospective Review of the Natural Progression of Cardiac Vegetation. Cureus [Internet]. 25 janv 2022 [cité 19 juill 2022]; Disponible sur: https://www.cureus.com/articles/70735-a-retrospective-review-of-the-natural-progression-of-cardiac-vegetation

100. Menchi-Elanzi M, Ramos-Rincón JM, Merino-Lucas E, Reus-Bañuls S, Torrús-Tendero D, Clíment-Paya V, et al. Infective endocarditis in elderly and very elderly patients. Aging Clin Exp Res. juill 2020;32(7):1383-8.

101. Forestier E, Fraisse T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease. Clin Interv Aging. sept 2016;Volume 11:1199-206.

102. Durante-Mangoni E. Current Features of Infective Endocarditis in Elderly Patients: Results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 27 oct 2008;168(19):2095.

103. Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Lomas JM, Hidalgo-Tenorio C, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. J Infect. août 2011;63(2):131-8.

104. Ragnarsson S, Salto-Alejandre S, Ström A, Olaison L, Rasmussen M. Surgery Is Underused in Elderly Patients With Left-Sided Infective Endocarditis: A Nationwide Registry Study. J Am Heart Assoc. 5 oct 2021;10(19):e020221.

105. Remadi JP, Nadji G, Goissen T, Zomvuama NA, Sorel C, Tribouilloy C. Infective endocarditis in elderly patients: clinical characteristics and outcome. Eur J Cardiothorac Surg. janv 2009;35(1):123-9.

106. Musci M, Siniawski H, Pasic M, Grauhan O, Weng Y, Meyer R, et al. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience☆. Eur J Cardiothorac Surg. juill 2007;32(1):118-25.

107. Shmueli H, Thomas F, Flint N, Setia G, Janjic A, Siegel RJ. Right-Sided Infective Endocarditis 2020: Challenges and Updates in Diagnosis and Treatment. J Am Heart Assoc. 4 août 2020;9(15):e017293.

108. Kamaledeen A, Young C, Attia RQ. What are the differences in outcomes between right-sided active infective endocarditis with and without left-sided infection? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 1 févr 2012;14(2):205-8.

109. Stavi V, Brandstaetter E, Sagy I, Sapunar S, Nevzorov R, Bartal C, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Prognosis in Patients with Right- and Left-sided Infective Endocarditis. Rambam Maimonides Med J. 28 janv 2019;10(1):e0003.

110. Rigau PV, Moral S, Bosch D, Morales M, Frigola JM, Albert X, et al. Clinical Prognosis of Right-Sided Infective Endocarditis not Associated with Cardiac Devices or Intravenous Drug use: a Cohort Study and Meta-Analysis. Sci Rep. déc 2020;10(1):7179.

111. Lassen H, Nielsen SL, Gill SUA, Johansen IS. The epidemiology of infective endocarditis with focus on non-device related right-sided infective endocarditis: A retrospective register-based study in the region of Southern Denmark. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. juin 2020;95:224-30.

112. Akinosoglou K, Apostolakis E, Marangos M, Pasvol G. Native valve right sided infective endocarditis. Eur J Intern Med. sept 2013;24(6):510-9.

113. Petersen JK, Jensen AD, Bruun NE, Kamper AL, Butt JH, Havers-Borgersen E, et al. Outcome of Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury in Patients With Infective Endocarditis: A Nationwide Study. Clin Infect Dis. 4

mai 2021;72(9):e232-9.

114. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association Between Valvular Surgery and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Heart Failure. JAMA [Internet]. 23 nov 2011 [cité 15 juill 2022];306(20). Disponible sur: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.1701

115. 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.

116. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? Eur Heart J. 2 août 2011;32(16):2003-15.

117. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of Valve Surgery on 6-Month Mortality in Adults With Complicated, Left-Sided Native Valve Endocarditis: A Propensity Analysis. JAMA. 24 déc 2003;290(24):3207.

118. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. N Engl J Med. 28 juin 2012;366(26):2466-73.

119. Chirouze C, Alla F, Fowler VG, Sexton DJ, Corey GR, Chu VH, et al. Impact of Early Valve Surgery on Outcome of Staphylococcus aureus Prosthetic Valve Infective Endocarditis: Analysis in the International Collaboration of Endocarditis–Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 1 mars 2015;60(5):741-9.

120. Ramos-Martínez A, Calderón-Parra J, Miró JM, Muñoz P, Rodríguez-Abella H, Valerio M, et al. Effect of the type of surgical indication on mortality in patients with infective endocarditis who are rejected for surgical intervention. Int J Cardiol. mai 2019;282:24-30.

121. Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, Griffin B, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. J Thorac Cardiovasc Surg. juin 2017;153(6):1241-1258.e29.

122. Tattevin P, Mainardi JL. Analysis of the 2015 American and European guidelines for the management of infective endocarditis. Médecine Mal Infect. déc 2016;46(8):406-10.

123. European Society of Cardiology E. Guidelines Publication Schedule [Internet]. 2022 [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Guidelines-Publication-Schedule

124. Chambers J, Sandoe J, Ray S, Prendergast B, Taggart D, Westaby S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. Heart. 1 avr 2014;100(7):524-7.

125. Hughes DW, Frei CR, Maxwell PR, Green K, Patterson JE, Crawford GE, et al. Continuous versus Intermittent Infusion of Oxacillin for Treatment of Infective Endocarditis Caused by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. mai 2009;53(5):2014-9.

126. Lavergne A, Vigneau C, Polard E, Triquet L, Rioux-Leclercq N, Tattevin P, et al. Acute kidney injury during treatment with high-dose cloxacillin: a report of 23 cases and literature review. Int J Antimicrob Agents. sept 2018;52(3):344-9.

127. Von Tokarski F, Lemaignen A, Portais A, Fauchier L, Hennekinne F, Sautenet B, et al. Risk factors and outcomes of early acute kidney injury in infective endocarditis: A retrospective cohort study. Int J Infect Dis. oct 2020;99:421-7.

128. Gaudard P, Saour M, Morquin D, David H, Eliet J, Villiet M, et al. Acute kidney injury during daptomycin versus vancomycin treatment in cardiovascular critically ill patients: a propensity score matched analysis.

BMC Infect Dis. déc 2019;19(1):438.

129. Ye C, Wang C, Li Z, Li X, Pan J, Liu L, et al. The Effect of Combination Therapy on Mortality and Adverse Events in Patients with Staphylococcus aureus Bacteraemia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Infect Dis Ther. déc 2021;10(4):2643-60.

130. Durante-Mangoni E, Andini R, Parrella A, Mattucci I, Cavezza G, Senese A, et al. Safety of treatment with high-dose daptomycin in 102 patients with infective endocarditis. Int J Antimicrob Agents. juill 2016;48(1):61-8.

131. Jamme M, Oliver L, Ternacle J, Lepeule R, Moussafeur A, Haymann JP, et al. Amoxicillin crystalluria is associated with acute kidney injury in patients treated for acute infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant. 27 sept 2021;36(10):1955-8.

132. Demotier S, Limelette A, Charmillon A, Baux E, Parent X, Mestrallet S, et al. Incidence, associated factors, and effect on renal function of amoxicillin crystalluria in patients receiving high doses of intravenous amoxicillin (The CRISTAMOX Study): A cohort study. eClinicalMedicine. mars 2022;45:101340.

133. Ruch Y, Ursenbach A, Danion F, Reisz F, Nai T, Hoellinger B, et al. High Incidence of Acute Kidney Injury in Patients Treated with High-Dose Amoxicillin and Cloxacillin Combination Therapy. Antibiotics. 4 juin 2022;11(6):770.

134. Gagneux-Brunon A, Pouvaret A, Maillard N, Berthelot P, Lutz MF, Cazorla C, et al. Acute kidney injury in infective endocarditis: A retrospective analysis. Médecine Mal Infect. oct 2019;49(7):527-33.

135. Legrand M, Pirracchio R, Rosa A, Petersen ML, Van der Laan M, Fabiani JN, et al. Incidence, risk factors and prediction of post-operative acute kidney injury following cardiac surgery for active infective endocarditis: an observational study. Crit Care. 2013;17(5):R220.

136. Lecomte R, Bourreau A, Deschanvres C, Issa N, Le Turnier P, Gaborit B, et al. Comparative outcomes of cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus infective endocarditis: a post-hoc analysis of a prospective multicentre French cohort study. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 17 sept 2020;

137. Weis S, Kesselmeier M, Davis JS, Morris AM, Lee S, Scherag A, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with Staphylococcus aureus bacteraemia. Clin Microbiol Infect. juill 2019;25(7):818-27.

138. Goenaga Sánchez MÁ, Kortajarena Urkola X, Bouza Santiago E, Muñoz García P, Verde Moreno E, Fariñas Álvarez MC, et al. Etiología de la insuficiencia renal en pacientes con endocarditis infecciosa. Papel de los antibióticos. Med Clínica. oct 2017;149(8):331-8.

139. Cosgrove SE, Vigliani GA, Campion M, Fowler, Jr. VG, Abrutyn E, Corey GR, et al. Initial Low-Dose Gentamicin for *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis Is Nephrotoxic. Clin Infect Dis. 15 mars 2009;48(6):713-21.

140. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, et al. *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis: A Pilot Study of the Relationship Between Duration of Gentamicin Treatment and Outcome. Circulation. 30 avr 2013;127(17):1810-7.

141. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. Cardiovasc Diagn Ther. févr 2017;7(1):27-35.

142. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. J Am Coll Cardiol. mai 2015;65(19):2070-6.

143. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol. janv 2017;69(3):325-44.

144. Habib G, Lancellotti P, Erba PA, Sadeghpour A, Meshaal M, Sambola A, et al. The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 01 2019;5(3):202-7.

145. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, et al. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care–Associated Infective Endocarditis. Clin Infect Dis. 15 nov 2008;47(10):1287-97.

146. Ghanta RK, Pettersson GB. Surgical Treatment of Infective Endocarditis in Elderly Patients: The Importance of Shared Decision Making. J Am Heart Assoc. 5 oct 2021;10(19):e022186.

147. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. Médecine Mal Infect. janv 2015;45(1-2):1-8.

148. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis Due to Rare and Fastidious Bacteria. Clin Microbiol Rev. 1 janv 2001;14(1):177-207.

149. Peeters B, Herijgers P, Beuselinck K, Verhaegen J, Peetermans WE, Herregods MC, et al. Added diagnostic value and impact on antimicrobial therapy of 16S rRNA PCR and amplicon sequencing on resected heart valves in infective endocarditis: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. nov 2017;23(11):888.e1-888.e5.

150. Vondracek M, Sartipy Ulrik, Aufwerber E, Julander I, Lindblom D, Westling K. 16S rDNA sequencing of valve tissue improves microbiological diagnosis in surgically treated patients with infective endocarditis. J Infect. juin 2011;62(6):472-8.

151. Miller RJH, Chow B, Pillai D, Church D. Development and evaluation of a novel fast broad-range 16S ribosomal DNA PCR and sequencing assay for diagnosis of bacterial infective endocarditis: multi-year experience in a large Canadian healthcare zone and a literature review. BMC Infect Dis. déc 2016;16(1):146.

152. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. Kraft CS, éditeur. J Clin Microbiol. sept 2017;55(9):2599-608.

153. Swart LE, Scholtens AM, Tanis W, Nieman K, Bogers AJJC, Verzijlbergen FJ, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography and computed tomography angiography in prosthetic heart valve endocarditis: from guidelines to clinical practice. Eur Heart J. 1 nov 2018;39(41):3739-49.

154. ten Hove D, Slart RHJA, Sinha B, Glaudemans AWJM, Budde RPJ. 18F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis: Indications and Approaches for Standardization. Curr Cardiol Rep. sept 2021;23(9):130.

155. Erba PA, Bartoli F, Sollini M, Raffaella B, Zanca R, Enrica E, et al. Alternative Nuclear Imaging Tools for Infection Imaging. Curr Cardiol Rep. juill 2022;24(7):879-91.

156. Ghanem-Zoubi N. FDG PET/CT in Cardiac Infection: Does It Matter? A Narrative Review. Infect Dis Ther [Internet]. 30 juill 2022 [cité 17 août 2022]; Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/s40121-022-00679-9

157. Carrizosa J, Santoro J, Kaye D. Treatment of Experimental Staphylococcus aureus Endocarditis: Comparison of Cephalothin, Cefazolin, and Methicillin. Antimicrob Agents Chemother. 1 janv 1978;13(1):74-7.

158. Steckelberg JM, Rouse MS, Tallan BM, Osmon DR, Henry NK, Wilson WR. Relative efficacies of broad-spectrum cephalosporins for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus experimental infective endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 1 mars 1993;37(3):554-8.

159. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, Bourgogne A, Rude TH, Corey GR, et al. Inoculum Effect with Cefazolin among Clinical Isolates of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus: Frequency and Possible Cause of Cefazolin Treatment Failure. Antimicrob Agents Chemother. 1 août 2009;53(8):3437-41.

160. Goldman PL, Petersdorf RG. Importance of -Lactamase Inactivation in Treatment of Experimental Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus. J Infect Dis. 1 mars 1980;141(3):331-7.

161. Fernandez-Guerrero ML, de Gorgolas M. Cefazolin Therapy for Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin Infect Dis. 1 juill 2005;41(1):127-127.

162. Nannini EC, Singh KV, Arias CA, Murray BE. *In Vivo* Effects of Cefazolin, Daptomycin, and Nafcillin in Experimental Endocarditis with a Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Strain Showing an Inoculum Effect against Cefazolin. Antimicrob Agents Chemother. sept 2013;57(9):4276-81.

163. Karchmer AW. Definitive Treatment for Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: Data Versus a Definitive Answer? Clin Infect Dis. 1 juill 2017;65(1):107-9.

164. Quinn EL, Pohlod D, Madhavan T, Burch K, Fisher E, Cox F. Clinical Experiences with Cefazolin and Other Cephalosporins in Bacterial Endocarditis. J Infect Dis. 1 oct 1973;128(Supplement 2):S386-91.

165. Bryant RE, Alford RH. Unsuccessful treatment of staphylococcal endocarditis with cefazolin. JAMA. 7 févr 1977;237(6):569-70.

166. Sabath LD, Garner C, Wilcox C, Finland M. Effect of Inoculum and of Beta-Lactamase on the Anti-Staphylococcal Activity of Thirteen Penicillins and Cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 1 sept 1975;8(3):344-9.

167. Carrizosa J, Kobasa WD, Snepar R, Kaye KM, Kaye D. Cefazolin versus cephalothin in *β* -lactamase-producing *Staphylococcus aureus* endocarditis in a rabbit experimental model. J Antimicrob Chemother. 1982;9(5):387-93.

168. Chapman SW, Steigbigel RT. Staphylococcal -Lactamase and Efficacy of -Lactam Antibiotics: In Vitro and in Vivo Evaluation. J Infect Dis. 1 juin 1983;147(6):1078-89.

169. Sande MA, Johnson ML. Antimicrobial Therapy of Experimental Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus. J Infect Dis. 1 avr 1975;131(4):367-75.

170. Rincon S, Reyes J, Carvajal LP, Rojas N, Cortes F, Panesso D, et al. Cefazolin high-inoculum effect in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus from South American hospitals. J Antimicrob Chemother. 1 déc 2013;68(12):2773-8.

171. Bidell MR, Patel N, O'Donnell JN. Optimal treatment of MSSA bacteraemias: a meta-analysis of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. J Antimicrob Chemother. 1 oct 2018;73(10):2643-51.

172. Rindone JP, Mellen CK. Meta-analysis of trials comparing cefazolin to antistaphylococcal penicillins in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Meta-analysis: cefazolin *vs* . antistaphylococcal penicillin. Br J Clin Pharmacol. juin 2018;84(6):1258-66.

173. Shi C, Xiao Y, Zhang Q, Li Q, Wang F, Wu J, et al. Efficacy and safety of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis [Internet]. déc 2018 [cité 15 déc 2019];18(1). Disponible sur: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3418-9

174. Haute autorité de Santé H France. Revue de mortalité et de morbidité (RMM) - Outil d'amélioration des pratiques professionelles [Internet]. 2015 [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: has-sante.fr/jcms/c_434817/fr/revue-de-mortalite-et-de-morbidite-rmm

175. Haute autorité de Santé H France. Revue de mortalité et de morbidité (RMM) - Actulatisation de de février 2022 du document de developpement professionnel continu [Internet]. 2022 [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807103/fr/revue-de-mortalite-et-de-morbidite-rmm

176. Gregor A, Taylor D. Morbidity and Mortality Conference: Its Purpose Reclaimed and Grounded in Theory.

Teach Learn Med. oct 2016;28(4):439-47.

177. Orlander JD, Barber TW, Fincke BG. The Morbidity and Mortality Conference: The Delicate Nature of Learning from Error. Acad Med. oct 2002;77(10):1001-6.

178. Giesbrecht V, Au S. Morbidity and Mortality Conferences: A Narrative Review of Strategies to Prioritize Quality Improvement. Jt Comm J Qual Patient Saf. nov 2016;42(11):516-27.

179. Pierluissi E. Discussion of Medical Errors in Morbidity and Mortality Conferences. JAMA. 3 déc 2003;290(21):2838.

180. Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer, Authors/Task Force Members, Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, 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. 1 oct 2009;30(19):2369-413.

181. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: *Endorsed by the Infectious Diseases Society of America*. Circulation [Internet]. 14 juin 2005 [cité 16 juill 2022];111(23). Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564

182. Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, O'Brien MF. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. déc 1995;110(6):1708-24.

183. Alexis SL, Malik AH, George I, Hahn RT, Khalique OK, Seetharam K, et al. Infective Endocarditis After Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement: A State of the Art Review. J Am Heart Assoc. 18 août 2020;9(16):e017347.

184. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. Eur J Pediatr. sept 2011;170(9):1111-27.

185. Selton-Suty C, Goehringer F, Filippetti L, Lefèvre B, Hénard S, Jeanmaire E, et al. Cardiopathies et gestes à risque : ce qu'il faut retenir. Arch Mal Coeur Vaiss - Prat. mars 2021;S1261694X21000638.

186. Østergaard L, Valeur N, Wang A, Bundgaard H, Aslam M, Gislason G, et al. Incidence of infective endocarditis in patients considered at moderate risk. Eur Heart J. 1 mai 2019;40(17):1355-61.

187. Katan O, Michelena HI, Avierinos JF, Mahoney DW, DeSimone DC, Baddour LM, et al. Incidence and Predictors of Infective Endocarditis in Mitral Valve Prolapse. Mayo Clin Proc. mars 2016;91(3):336-42.

188. Mylotte D, Rushani D, Therrien J, Guo L, Liu A, Guo K, et al. Incidence, Predictors, and Mortality of Infective Endocarditis in Adults With Congenital Heart Disease Without Prosthetic Valves. Am J Cardiol. déc 2017;120(12):2278-83.

189. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Pilote L, Therrien J, et al. Infective Endocarditis in Children With Congenital Heart Disease: Cumulative Incidence and Predictors. Circulation. 24 sept 2013;128(13):1412-9.

190. Kiyota Y, Della Corte A, Montiero Vieira V, Habchi K, Huang CC, Della Ratta EE, et al. Risk and outcomes of aortic valve endocarditis among patients with bicuspid and tricuspid aortic valves. Open Heart. mai 2017;4(1):openhrt-2016-000545.

191. Zegri-Reiriz I, de Alarcón A, Muñoz P, Martínez Sellés M, González-Ramallo V, Miro JM, et al. Infective

Endocarditis in Patients With Bicuspid Aortic Valve or Mitral Valve Prolapse. J Am Coll Cardiol. juin 2018;71(24):2731-40.

192. Özcan C, Raunsø J, Lamberts M, Køber L, Lindhardt TB, Bruun NE, et al. Infective endocarditis and risk of death after cardiac implantable electronic device implantation: a nationwide cohort study. EP Eur. juin 2017;19(6):1007-14.

193. Ludvigsen LUP, Dalgaard LS, Wiggers H, Jensen-Fangel S, Jespersen B, Ellermann-Eriksen S, et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: A 21-year observational cohort study in Denmark. Am Heart J. déc 2016;182:36-43.

194. Janszky I, Gémes K, Ahnve S, Asgeirsson H, Möller J. Invasive Procedures Associated With the Development of Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol. juin 2018;71(24):2744-52.

195. Selton-Suty C, Hoen B, Delahaye F, Lacassin F, Goulet V, Etienne J, et al. Comparison of infective endocarditis in patients with and without previously recognized heart disease. Am J Cardiol. mai 1996;77(12):1134-7.

196. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 9 oct 2007;116(15):1736-54.

197. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA. 11 juin 1997;277(22):1794-801.

198. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 20 juin 2017 [cité 14 juill 2021];135(25). Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000503

199. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. BMJ. 21 mars 1885;1(1264):577-9.

200. Lalani T. In-Hospital and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Early Surgery for Prosthetic Valve Endocarditis. JAMA Intern Med. 9 sept 2013;173(16):1495.

201. Abdallah L, Habib G, Remadi JP, Salaun E, Casalta JP, Tribouilloy C. Comparison of prognoses of Staphylococcus aureus left-sided prosthetic endocarditis and prosthetic endocarditis caused by other pathogens. Arch Cardiovasc Dis. oct 2016;109(10):542-9.

202. Cuervo G, Escrihuela-Vidal F, Gudiol C, Carratalà J. Current Challenges in the Management of Infective Endocarditis. Front Med. 22 févr 2021;8:641243.

203. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. Curr Cardiol Rep. oct 2018;20(10):86.

204. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. oct 2020;396(10258):1204-22.

205. Nucifora G, Badano LP, Viale P, Gianfagna P, Allocca G, Montanaro D, et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. Eur Heart J. 4 mai 2007;28(19):2307-12.

206. Ribeiro S. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. Nephrol Dial Transplant. 1 août 1998;13(8):2037-40.

207. Collonnaz M, Erpelding ML, Alla F, Goehringer F, Delahaye F, Iung B, et al. Impact of referral bias on prognostic studies outcomes: insights from a population-based cohort study on infective endocarditis. Ann Epidemiol. févr 2021;54:29-37.

208. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, González-Alujas MT, Planes AM, Larrosa MN, et al. Prognosis of left-sided infective endocarditis in patients transferred to a tertiary-care hospital—prospective analysis of referral bias and influence of inadequate antimicrobial treatment. Clin Microbiol Infect. mai 2011;17(5):769-75.

209. Paltiel O, Ronen I, Polliack A, Epstein L. Two-Way Referral Bias: Evidence from a Clinical Audit of Lymphoma in a Teaching Hospital. J Clin Epidemiol. févr 1998;51(2):93-8.

210. Kanafani ZA, Kanj SS, Cabell CH, Cecchi E, Oliveira Ramos A, Lejko-Zupanc T, et al. Revisiting the effect of referral bias on the clinical spectrum of infective endocarditis in adults. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. oct 2010;29(10):1203-10.

211. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. Heart. 2 mai 2006;92(7):879-85.

212. Hoen B. Changing Profile of Infective EndocarditisResults of a 1-Year Survey in France. JAMA. 3 juill 2002;288(1):75.

213. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. Staphylococcus aureus Native Valve Infective Endocarditis: Report of 566 Episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. Clin Infect Dis. 15 août 2005;41(4):507-14.

214. Abdallah L, Remadi JP, Habib G, Salaun E, Casalta JP, Tribouilloy C. Long-term prognosis of left-sided native-valve Staphylococcus aureus endocarditis. Arch Cardiovasc Dis. avr 2016;109(4):260-7.

215. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem. 1 sept 2012;11(1):52-64.

216. Rainsford KD. Anti-Inflammatory Drugs in the 21st Century. In: Harris RE, Bittman R, Dasgupta D, Engelhardt H, Flohe L, Herrmann H, et al., éditeurs. Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007 [cité 19 juill 2022]. p. 3-27. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/1-4020-5688-5_1

217. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochem Pharmacol. oct 2020;180:114147.

218. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. J Clin Med. 3 juin 2019;8(6):786.

219. Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, Stevens DL. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis. juin 2015;28(3):231-9.

220. Le Turnier P, Boutoille D, Joyau C, Veyrac G, Asseray N. Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. Eur J Intern Med. juin 2017;41:e33-4.

221. Vik I, Bollestad M, Grude N, Bærheim A, Damsgaard E, Neumark T, et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women—A double-blind, randomized non-inferiority trial. Basu S, éditeur. PLOS Med. 15 mai 2018;15(5):e1002569.

222. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. Br J Clin Pharmacol. févr 2008;65(2):203-9.

223. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M, the French Network of Pharmacovigilance Centres. Severe

necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Dermatol. mai 2008;33(3):249-55.

224. Leroy S, Marc E, Bavoux F, Tréluyer JM, Gendrel D, Bréart G, et al. Hospitalization for Severe Bacterial Infections in Children after Exposure to NSAIDs: A Prospective Adverse Drug Reaction Reporting Study. Clin Drug Investig. mars 2010;30(3):179-85.

225. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Review. JAMA. 1 oct 2014;312(13):1330.

226. Naber CK, Baddour LM, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gould IM, Herrmann M, Hoen B, et al. Clinical Consensus Conference: Survey on Gram-Positive Bloodstream Infections with a Focus on *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 15 mai 2009;48(s4):S260-70.

227. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to Staphylococcus aureus. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. nov 2015;33(9):625.e1-625.e23.

228. Gudiol C, Cuervo G, Shaw E, Pujol M, Carratalà J. Pharmacotherapeutic options for treating *Staphylococcus aureus* bacteremia. Expert Opin Pharmacother. 12 déc 2017;18(18):1947-63.

229. David MZ, Daum RS. Treatment of Staphylococcus aureus Infections. In: Bagnoli F, Rappuoli R, Grandi G, éditeurs. Staphylococcus aureus [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 19 juill 2022]. p. 325-83. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/82_2017_42

230. Giacobbe DR, Dettori S, Corcione S, Vena A, Sepulcri C, Maraolo AE, et al. Emerging Treatment Options for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections and Bloodstream Infections Caused by Staphylococcus aureus: A Comprehensive Review of the Evidence. Infect Drug Resist. avr 2022;Volume 15:2137-57.

231. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of Mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin Microbiol Rev. 1 avr 2012;25(2):362-86.

232. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis – epidemiology and outcome: a review. Infect Dis. 4 mars 2018;50(3):175-92.

233. Quintiliani R. Drugs Five Years Later: Cefazolin. Ann Intern Med. 1 nov 1978;89(5_Part_1):650.

234. Kirby WMM, Regamey C. Pharmacokinetics of Cefazolin Compared with Four Other Cephalosporins. J Infect Dis. 1 oct 1973;128(Supplement 2):S341-6.

235. Smyth RD, Pfeffer M, Donald AG, Van Harken R, Hottendorf GH. Clinical Pharmacokinetics and Safety of High Doses of Ceforanide (BL-S786R) and Cefazolin. Antimicrob Agents Chemother. nov 1979;16(5):615-21.

236. Madhavan T, Quinn EL, Freimer E, Fisher EJ, Cox F, Burch K, et al. Clinical Studies of Cefazolin and Comparison with Other Cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 1 nov 1973;4(5):525-31.

237. Loubet P, Burdet C, Vindrios W, Grall N, Wolff M, Yazdanpanah Y, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a narrative review. Clin Microbiol Infect. févr 2018;24(2):125-32.

238. Davis J, Turnidge J, Tong S. A large retrospective cohort study of cefazolin compared with flucloxacillin for methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia. Int J Antimicrob Agents. août 2018;52(2):297-300.

239. Moriyama Y, Ishikane M, Mezaki K, Ohmagari N. Comparison of penicillins (penicillin G and ampicillin) and cefazolin as a definitive therapy against penicillin-susceptible Staphylococcus aureus (PSSA) bacteremia in Japan: a retrospective cohort study. J Infect Chemother. avr 2020;26(4):358-62.

240. McDanel JS, Roghmann MC, Perencevich EN, Ohl ME, Goto M, Livorsi DJ, et al. Comparative Effectiveness of Cefazolin Versus Nafcillin or Oxacillin for Treatment of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Infections Complicated by Bacteremia: A Nationwide Cohort Study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 01 2017;65(1):100-6.

241. Beganovic M, Cusumano JA, Lopes V, LaPlante KL, Caffrey AR. Comparative Effectiveness of Exclusive Exposure to Nafcillin or Oxacillin, Cefazolin, Piperacillin/Tazobactam, and Fluoroquinolones Among a National Cohort of Veterans With Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bloodstream Infection. Open Forum Infect Dis. 1 juill 2019;6(7):ofz270.

242. Twilla JD, Algrim A, Adams EH, Samarin M, Cummings C, Finch CK. Comparison of Nafcillin and Cefazolin for the Treatment of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia. Am J Med Sci. juill 2020;360(1):35-41.

243. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS. Comparison of Cefazolin versus Oxacillin for Treatment of Complicated Bacteremia Caused by Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. sept 2014;58(9):5117-24.

244. Eljaaly K, Alshehri S, Erstad BL. Systematic Review and Meta-analysis of the Safety of Antistaphylococcal Penicillins Compared to Cefazolin. Antimicrob Agents Chemother. avr 2018;62(4):e01816-17.

245. Miller MA, Fish DN, Barber GR, Barron MA, Goolsby TA, Moine P, et al. A comparison of safety and outcomes with cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bloodstream infections. J Microbiol Immunol Infect. avr 2020;53(2):321-7.

246. Lee BJ, Wang SK, Constantino-Corpuz JK, Apolinario K, Nadler B, McDanel JS, et al. Cefazolin vs. anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bloodstream infections in acutely ill adult patients: Results of a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. mars 2019;53(3):225-33.

247. Le Turnier P, Gregoire M, Deslandes G, Lakhal K, Deschanvres C, Lecomte R, et al. Should we reconsider cefazolin for treating staphylococcal meningitis? A retrospective analysis of cefazolin and cloxacillin cerebrospinal fluid levels in patients treated for staphylococcal meningitis. Clin Microbiol Infect. oct 2020;26(10):1415.e1-1415.e4.

248. Chan L, Chan-Tompkins NH, Como J, Guarascio AJ. Retrospective Analysis of Adverse Drug Events Between Nafcillin Versus Cefazolin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections. Ann Pharmacother. juill 2020;54(7):662-8.

249. Flynt LK, Kenney RM, Zervos MJ, Davis SL. The Safety and Economic Impact of Cefazolin versus Nafcillin for the Treatment of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. Infect Dis Ther. juin 2017;6(2):225-31.

250. Burrelli CC, Broadbent EK, Margulis A, Snyder GM, Gold HS, McCoy C, et al. Does the Beta-Lactam Matter? Nafcillin versus Cefazolin for Methicillin-Susceptible ***Staphylococcus aureus*** Bloodstream Infections. Chemotherapy. 2018;63(6):345-51.

251. Monogue ML, Ortwine JK, Wei W, Eljaaly K, Bhavan KP. Nafcillin versus cefazolin for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. J Infect Public Health. sept 2018;11(5):727-31.

252. Youngster I, Shenoy ES, Hooper DC, Nelson SB. Comparative Evaluation of the Tolerability of Cefazolin and Nafcillin for Treatment of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Infections in the Outpatient Setting. Clin Infect Dis. 1 août 2014;59(3):369-75.

253. Renaud CJ, Lin X, Subramanian S, Fisher DA. High-dose cefazolin on consecutive hemodialysis in anuric patients with Staphylococcal bacteremia: High-dose cefazolin on consecutive HD in anuric patients. Hemodial Int. janv 2011;15(1):63-8.

254. Pollett S, Baxi SM, Rutherford GW, Doernberg SB, Bacchetti P, Chambers HF. Cefazolin versus Nafcillin for Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Bloodstream Infection in a California Tertiary Medical Center. Antimicrob Agents Chemother. août 2016;60(8):4684-9.

255. Rao SN, Rhodes NJ, Lee BJ, Scheetz MH, Hanson AP, Segreti J, et al. Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother. sept 2015;59(9):5232-8.

256. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive Staphylococcus aureus bacteraemia? Clin Microbiol Infect. oct 2011;17(10):1581-6.

257. Lee S, Choe PG, Song KH, Park SW, Kim HB, Kim NJ, et al. Is Cefazolin Inferior to Nafcillin for Treatment of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia? Antimicrob Agents Chemother. nov 2011;55(11):5122-6.

258. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Comparative effectiveness of cefazolin versus cloxacillin as definitive antibiotic therapy for MSSA bacteraemia: results from a large multicentre cohort study. J Antimicrob Chemother. mai 2015;70(5):1539-46.

259. García-Perdomo HA, Toro Maldonado JF. Interventions to treat methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: many methodological concerns. BMC Infect Dis. déc 2019;19(1):892.

260. Salas M, Hotman A, Stricker BH. Confounding by Indication: An Example of Variation in the Use of Epidemiologic Terminology. Am J Epidemiol. 1 juin 1999;149(11):981-3.

261. Gerhard T. Bias: Considerations for research practice. Am J Health Syst Pharm. 15 nov 2008;65(22):2159-68.

262. Csizmadi I, Collet JP, Boivin JF. Bias and Confounding in Pharmacoepidemiology. In: Strom BL, éditeur. Pharmacoepidemiology [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cité 19 juill 2022]. p. 791-809. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470059876.ch47

263. UNICEF HW et SS. Notes méthodologiques-Méthodes et modèles quasi expérimentaux [Internet]. 2014 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/MB8FR.pdf

264. WHO WHO. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. [Internet]. 2021 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340709/9789289054980-eng.pdf

265. ANSM AN de S du M France. Résumé des caractéristiques du produit : céfazoline [Internet]. 2017 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0301757.htm

266. Gauthier TP, Carrasquillo M, Lichtenberger P, Baracco G. Economic Impact of a Preferred Anti-Methicillin Susceptible Staphylococcus aureus Protocol. Clin Infect Dis. 17 avr 2018;66(9):1483-4.

267. Pliakos EE, Ziakas PD, Mylonakis E. The Cost-effectiveness of Cefazolin Compared With Antistaphylococcal Penicillins for the Treatment of Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Open Forum Infect Dis. 1 nov 2021;8(11):ofab476.

268. ANSM AN de S du M France. Résumé des caractéristiques du produit : cloxacilline [Internet]. 2013 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225685.htm

269. ANSM AN de S du M France. Résumé des caractéristiques du produit : oxacilline [Internet]. 2011 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0190932.htm

270. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. déc 2019;19(12):e405-21.

271. Thompson GR, Young JAH. Aspergillus Infections. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 14 oct 2021;385(16):1496-509.

272. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. nov 2021;47(11):1181-247.

273. Luong CL, Ong K, Kaila K, Pellikka PA, Gin K, Tsang TSM. Focused Cardiac Ultrasonography: Current Applications and Future Directions. J Ultrasound Med. avr 2019;38(4):865-76.

274. Habib G, (France), Badano L, (Italy), Tribouilloy C, (France), et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. Eur J Echocardiogr. 1 mars 2010;11(2):202-19.

275. Yvorchuk KJ, Chan KL. Application of Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in the Diagnosis and Management of Infective Endocarditis. J Am Soc Echocardiogr. mai 1994;7(3):294-308.

276. WHO WHO. Antibacterial agents in preclinical development: an open access database. [Internet]. 2020 [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330290/WHO-EMP-IAU-2019.12-eng.pdf

277. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet. févr 2022;399(10325):629-55.

278. Dworkin RJ, Sande MA, Lee BL, Chambers HF. TREATMENT OF RIGHT-SIDED STAPHYLOCOCCUS AUREUS ENDOCARDITIS IN INTRAVENOUS DRUG USERS WITH CIPROFLOXACIN AND RIFAMPICIN. The Lancet. nov 1989;334(8671):1071-3.

279. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: Prospective randomized comparison with parenteral therapy. Am J Med. juill 1996;101(1):68-76.

280. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. BMC Infect Dis [Internet]. déc 2014 [cité 18 janv 2020];14(1). Disponible sur: http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-140

281. Kaatz GW, Seo SM, Barriere SL, Albrecht LM, Rybak MJ. Ciprofloxacin and rifampin, alone and in combination, for therapy of experimental Staphylococcus aureus endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. août 1989;33(8):1184-7.

282. Spellberg B, Chambers HF, Musher DM, Walsh TL, Bayer AS. Evaluation of a Paradigm Shift From Intravenous Antibiotics to Oral Step-Down Therapy for the Treatment of Infective Endocarditis: A Narrative Review. JAMA Intern Med. 1 mai 2020;180(5):769.

283. Brown E, Gould FK. Oral antibiotics for infective endocarditis: a clinical review. J Antimicrob Chemother. 2 avr 2020;dkaa106.

284. Chowdhury J, Patel R, Chambers H. Oral versus Intravenous Antibiotics for Endocarditis. N Engl J Med. 16 sept 2021;385(12):1141-3.

285. Le Bras A. Endocarditis: oral versus intravenous antibiotics. Nat Rev Cardiol. nov 2018;15(11):653-653.

286. Mzabi A, Kernéis S, Richaud C, Podglajen I, Fernandez-Gerlinger MP, Mainardi JL. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non–severely ill patients. Clin Microbiol Infect. juill 2016;22(7):607-12.

287. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. N Engl J Med. 31 janv 2019;380(5):415-24.

Annexes :

a. Centres participants à l'ObservatoireEI :

Plusieurs centres universitaires et non universitaires participent et ont participé à l'ObservatoireEI depuis 1991 :

Hôpital Bichat de Paris
Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-a-Pitre
Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
Hospices Civils de Lyon
Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier
Centre Hospitalier Universitaire de Rennes
Hôpital Saint André de Reims
Centre Hospitalier Universitaire Henri Mondor
Polyclinique Courlancy de Reims
Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne
Hôpital Bicêtre de Paris
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens
Centre Hospitalier Universitaire de Dijon
Centre Hospitalier Annecy Genevois
Centre Hospitalier de Roanne
Centre Hospitalier Pierre Oudot de Bourgoin-Jallieu
L'hôpital Nord-Ouest - Villefranche sur Saône
Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes
Hôpital intercommunal Sud Léman Valserine de Saint Julien en Genevois
Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble
Centre Cardiologique du Nord de Paris
Centre Hospitalier Intercommunal Robert Ballanger
Groupe hospitalier Raincy Montfermeil
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière de Paris
Hôpital Cochin de Paris
Hôpital Avicenne de Paris
Hôpital Beaujon de Paris
Hôpital européen Georges Pompidou
Hôpital Foch de Paris
Hôpital Hotel Dieu de Paris
Hôpital Jean Verdier de Paris
Hôpital Lariboisière de Paris
Hôpital Necker-Enfants Malades
Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph
Hôpital Saint-Louis de Paris
Hôpital Tenon Hospital de Paris

Centre Hospitalier Universitaire Saint Antoine
Centre Hospitalier de Saint Dié des Vosges
Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville
Hôpital d'Instruction des Armées Legouest
Hôpital Sainte Blandine de Metz
Hôpital-clinique Claude Bernard de Metz
Polyclinique Louis Pasteur Essey-lès-Nancy
Hôpital Nord Franche-Comté
Hôpital de Lons le Saunier
Hôpital de Pontarlier
Hôpital Epernay
Hôpital de Chalons en Champagne
Clinique Saint Vincent Epernay
Hôpital Maison Blanche Reims
Hôpital Universitaire Robert-Debré
Hôpital Béziers
Hôpital Louis Pasteur de Bagnols sur Cèze
Centre Hospitalier de Perpignan
Hôpital de Narbonne
Clinique du Millénaire
Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes
Hôpital Saint Malo
Hôpital Bégin de Saint Mandé
Centre Hospitalier d'Alès-Cévennes
Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux
Centre hospitalier de Chambéry
Centre Hospitalier Universitaire Poitiers
Centre Hospitalier Intercommunal Villeneuve Saint Georges

b. Cahier d'observation standardisé utilisé dans l'ObservatoireEI :

ENDOCARDITE INFECTIEUSE

AEPEI

Bordereau commun de recueil des données
des endocardites infectieuses

Nom de l'ARC/TEC 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 problème ou de questions, n'hésitez pas à contacter
les médecins de l'équipe Endocardite de votre centre ou
l'équipe Endocardite du CIC-EC de Nancy :

IRC coordinatrices :
- Sandrine GERSET — s.gerset@chru-nancy.fr — 03 83 8**5 93 08**
- Nina THIAVILLE — n.thiaville@chru-nancy.fr — 03 83 8**5 14 67**

Coordinateur d'étude :
- Nadine JUGE — n.juge@chru-nancy.fr — 03 83 8**5 85 91**

Data-manager :
- Jean-Marc VIRION — jm.virion@chru-nancy.fr — 03 83 8**5 93 09**

N° eCRF OBSERVATOIRE EI : /____/____/ /____/____/____/
N° centre *N° patient*

N° EI (uniquement pour Nancy): /____/____/____/____/____/____/-/____/
N° épisode

N° Nancy-Besançon : /____/-/____/____/____/____/

Nom étude + N° ..... /____/____/____/____/____/____/____/

Nom étude + N° ..... /____/____/____/____/____/____/____/

Patient ayant déjà eu un épisode d'EI dont les données ont été rentrées dans l'Observatoire : ☐ **Oui** ☐ **Non**

Si oui, N° eCRF (AEPEI) de l'épisode précédent : /____/____/ /____/____/____/

I. COORDONNÉES DU PATIENT ET DE SES MÉDECINS

Coordonnées du patient *(saisir uniquement les initiales dans l'eCRF)* **:**

Nom du patient : .....

Nom de jeune fille : .....

Prénoms : .....

Date de naissance : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/ Sexe : ❒ H ❒ F

Commune de naissance : ..... ou n° INSEE commune /____/____/____/

Département de naissance : /____/____/____/ Pays de naissance : .....

Adresse *(non saisie dans l'eCRF)* : .....

.....

Code postal : /____/____/____/____/____/ Ville : .....

Tél : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/ /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/

Médecin référent : ❒ NC

Nom: ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Code postal : /____/____/____/____/____/ Ville : .....

Tél : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/ Fax : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/

Email : .....@.....

Cardiologue traitant : ❒ NC

Nom: ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Code postal : /____/____/____/____/____/ Ville : .....

Tél : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/ Fax : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/

Email : .....@.....

Autre praticien traitant (dentiste, autre spécialiste…) : Préciser : …….. ..... ❒ NC

Nom: ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Code postal : /____/____/____/____/____/ Ville : .....

Tél : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/ Fax : /___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/

Email : .....@.....

2. *CHRONOLOGIE DES PREMIERS SYMPTÔMES ET DE L'HOSPITALISATION*

Les premiers symptômes sont survenus en dehors de toute hospitalisation : *Si oui, cocher* ❒

Date des premières manifestations cliniques : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

si date imprécise : ❒ < 1 mois ❒ 1 – 3 mois ❒ 3 – 6 mois ❒ > 6 mois ❒ NC

Date de la 1ère consultation médicale pour ces manifestations : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

Manifestations cliniques motivant l'hospitalisation initiale : ❒ NC

❒ fièvre ❒ insuffisance cardiaque ❒ accident embolique : *si oui*, lequel ? .....

❒ autre : Préciser .....

Les premiers symptômes sont apparus alors qu'il était déjà hospitalisé pour un autre motif : *Si oui, cocher* ❒

Motif de l'hospitalisation initiale, préciser :..... ❒ NC

Date des 1ères manifestations cliniques en rapport avec l'EI : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

Découverte fortuite de l'endocardite à l'occasion d'une chirurgie valvulaire : *Si oui, cocher* ❒

3. *ANTÉCÉDENTS CARDIAQUES (précédant les premiers symptômes survenus avant l'hospitalisation)*

Etat des valves au début de l'épisode :

	Valve native	Valvuloplastie sans anneau	Valvuloplastie avec anneau	Prothèse mécanique	Bioprothèse	Homo greffe	Auto greffe	Si valve non native, ancienneté du dernier geste chirurgical	
								< 1 an	> 1 an
Aortique	❒	❒	❒	❒	❒	❒	❒	❒	❒
Mitrale	❒	❒	❒	❒	❒	❒		❒	❒
Tricuspide	❒	❒	❒	❒	❒	❒		❒	❒
Pulmonaire	❒	❒	❒	❒	❒	❒		❒	❒

Si prothèse ou plastie valvulaire avant l'EI, date des dernières interventions *(préciser si date inférieure à 1an)* :

Dernier Geste sur valve aortique : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

Dernier Geste sur valve mitrale : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

Dernier Geste sur valve tricuspide : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

Dernier Geste sur valve pulmonaire : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

Si bioprothèse aortique ou mitrale, mise en place par voie percutanée (TAVI, TMVI) : ❒ 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
Tricuspide	❒ 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 ❒ pace maker triple ❒ défibrillateur triple

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 /____/____/ /____/____/ /____/____/

Autres pathologies cardiaques : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, ❒ cardiomyopathie obstructive ❒ autre cardiomyopathie ❒ prolapsus valvulaire mitral

❒ coronaropathie ❒ trouble du rythme

❒ 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 procédure cardiaque autre que chirurgie valvulaire ou congénitale déjà citée : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui ❒ pontage

❒ geste sur l'aorte ascendante

❒ myomectomie

❒ transplantation cardiaque

❒ ablation d'un trouble du rythme

❒ coronarographie / dilatation / stent / angioplastie

❒ autre geste valvulaire (Alfiéri mitral, Mitraclip, plastie tricuspide par voie percutanée,…)

Préciser :.....

❒ autre, préciser .....

4. MALADIES ASSOCIÉES PRÉEXISTANTES A L'ENDOCARDITE, FACTEURS DE RISQUE ET HABITUS *(voir définitions)*

Diabète	❒ O ❒ N ❒ NC	Hépatopathie :	❒ O ❒ N ❒ NC
Si oui, - type 1 :	❒ O ❒ N ❒ NC	*Si oui,* préciser :	
- type 2 sans insuline :	❒ O ❒ N ❒ NC	Immunodépression :	❒ O ❒ N ❒ NC
- type 2 sous insuline :	❒ O ❒ N ❒ NC	*Si oui,* préciser :	
- Diabète compliqué	❒ O ❒ N ❒ NC	- VIH	❒ O ❒ N ❒ NC
- HbA1c (%) :	/__/__/,/__/ ❒ NC	Maladie auto-immune :	❒ O ❒ N ❒ NC
HTA :	❒ O ❒ N ❒ NC	*Si oui,* préciser :	
Insuffisance coronaire :	❒ O ❒ N ❒ NC	Autre(s) maladie(s) :	❒ O ❒ N ❒ NC
Si oui, - Infarctus < 90 jours :	❒ O ❒ N ❒ NC	*Si oui,* préciser :	
- Angor instable :	❒ O ❒ N ❒ NC	Grossesse en cours :	❒ O ❒ N ❒ NC
Insuffisance cardiaque :	❒ O ❒ N ❒ NC	Tabagisme actuel :	❒ O ❒ N ❒ NC
Pathologie vasc périphérique :	❒ O ❒ N ❒ NC	*Si oui,* nbre de paquets/années	/____/____/____/
Ins. respiratoire chronique :	❒ O ❒ N ❒ NC	Alcoolisme actuel :	❒ O ❒ N ❒ NC
Ulcère gastro-duodénal	❒ O ❒ N ❒ NC	**Traitements au long cours avant l'endocardite**	
Insuffisance rénale :	❒ O ❒ N ❒ NC	Ttt anticoagulant	❒ O ❒ N ❒ NC
Si oui, - en dialyse	❒ O ❒ N ❒ NC	*Si oui :*	
- Hémodialyse	❒ O ❒ N ❒ NC	– par antivitamine K	❒
- Dialyse péritonéale	❒ O ❒ N ❒ NC	*Si oui,* INR à l'entrée :	/____/,/____/ ❒ NC
Troubles neurologiques :	❒ O ❒ N ❒ NC	– par nouvel anticoagulant (sans suivi INR)	❒
Si oui, - Antécédent d'AVC :	❒ O ❒ N ❒ NC	Préciser.....	
- Hémiplégie :	❒ O ❒ N ❒ NC	– par héparine HBPM ❒	non fractionnée ❒
- Démence	❒ O ❒ N ❒ NC	Ttt antiagrégant	❒ O ❒ N ❒ NC
Maladie néoplasique :	❒ O ❒ N ❒ NC	*Si oui,* - Aspirine	❒ O ❒ N ❒ NC
Si oui, préciser :		- posologie (mg)	/____/____/____/____/
- Evolutive :	❒ O ❒ N ❒ NC	- Autre antiagrégant, préciser	
- Métastases :	❒ O ❒ N ❒ NC	Ttt hypolipémiant	❒ O ❒ N ❒ NC
Maladie hématologique :	❒ O ❒ N ❒ NC	Ttt antiinflammatoire (AINS)	❒ O ❒ N ❒ NC
Si oui, - Leucémie :	❒ O ❒ N ❒ NC		
- Lymphome :	❒ O ❒ N ❒ NC		

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 à risque d'endocardite infectieuse, des explorations ou une chirurgie ? ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, remplir le tableau suivant :

Geste à risque	Réalisé	Date de réalisation	Antibioprophylaxie
Geste dentaire :	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC
Geste sur appareil digestif :	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC
Geste urologique :	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC
Geste ORL :	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC
Geste gynécologique :	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC
Geste cutané :	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC
Cathétérisme cardiaque :	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC
Autre (préciser) :	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC

Dans ces mêmes 3 mois, le patient a-t-il eu des situations à risque d'EI ? ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, remplir le tableau suivant :

Situation	Présent	Situation	Présent
Accès veineux central de longue durée :	❒	Toxicomanie IV active Si oui, par Subutex injecté	❒ ❒ O ❒ N ❒ NC
Porte d'entrée cutanée :	❒	Autre, préciser :	❒

La source présumée de l'infection est-elle

- ❒ communautaire
- ❒ liée aux soins, acquise à l'hôpital
- ❒ liée aux soins, non acquise à l'hôpital
- ❒ liée à l'utilisation de toxiques intraveineux
- ❒ NC

6. *SIGNES CLINIQUES*

Signes généraux

Poids (kg) /____/____/____/ et Taille (cm) /____/____/____/

ou BMI /____/____/,/____/

Fièvre ≥ 38° : ❒ O ❒ N ❒ NC | *Si oui* : Date d'apyrexie : /____/____/ /____/____/ /____/____/ ❒ NC

Score de Glasgow inital : /____/____/ ❒ 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
Hémorragie sous unguéales	❒ O ❒ N ❒ NC		

Signes cardiaques :

Anomalies de l'auscultation : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, soit : Souffle préexistant inchangé : ❒

Apparition d'un nouveau souffle de régurgitation : ❒

Modification d'un souffle préexistant : ❒

Impossible à préciser ou manque d'information : ❒

Insuffisance cardiaque : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui : ❒ IVG ❒ IVD Stade NYHA maximal : /____/ ❒ NC

Nécessité d'introduction ou de majoration d'un traitement diurétique : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui : Date /____/____/ /____/____/ /____/____/

Données ECG :

Rythme : ❒ sinusal ❒ FA permanente ❒ flutter atrial ❒ autre

Nouveau trouble de conduction : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui : ❒ BAV 1 ❒ BAV2 ❒ BAV3 ❒ 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	/____/____/ /____/____/ /____/____/
Hémorragie cérébrale ❒	❒ O ❒ N ❒ NC	/____/____/ /____/____/ /____/____/
AVC non précisé ❒	❒ O ❒ N ❒ NC	/____/____/ /____/____/ /____/____/
AIT ❒		/____/____/ /____/____/ /____/____/
Méningite aseptique ❒	❒ O ❒ N ❒ NC	/____/____/ /____/____/ /____/____/
Méningite septique ❒	❒ O ❒ N ❒ NC	/____/____/ /____/____/ /____/____/
Abcès cérébral ❒	❒ 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	/____/____/ /____/____/ /____/____/
Embole / abcès splénique ❒	❒ O ❒ N ❒ NC	/____/____/ /____/____/ /____/____/
Embole coronaire ❒	❒ O ❒ N ❒ NC	/____/____/ /____/____/ /____/____/
Embole / abcès rénal ❒	❒ O ❒ N ❒ NC	/____/____/ /____/____/ /____/____/
Embole / abcès hépatique ❒	❒ O ❒ N ❒ NC	/____/____/ /____/____/ /____/____/
Embole périphérique ❒	❒ O ❒ N ❒ NC	/____/____/ /____/____/ /____/____/

Au moment **exact** de la survenue du **premier épisode embolique symptomatique**, le patient était-il déjà sous antibiothérapie **adaptée** au traitement de l'endocardite ?	❒ O ❒ N ❒ NC ❒ NA

Autres manifestations :

Anévrysme mycotique : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui :

- Date de diagnostic : /___/___/ /___/___/ /___/___/___/___/
- Localisation : ..... Intracérébral : ❒ O ❒ N ❒ NC
- Symptomatique : ❒ O ❒ N ❒ NC *Si oui,* découvert à l'occasion de la rupture ❒ O ❒ N ❒ NC

  découvert avant la rupture ❒ O ❒ N ❒ NC
- Mode de découverte si asymptomatique : angio IRM ❒ O ❒ N ❒ NC

  TDM ❒ O ❒ N ❒ NC
- Confirmation par artériographie : ❒ O ❒ N ❒ NC
- Type de prise en charge : ❒ surveillance ❒ embolisation ❒ chirurgie ❒ autre :.....
- Evolution : .....

Choc septique : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, Date de survenue : /___/___/ /___/___/ /___/___/___/___/

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

Si oui, Date de début : /___/___/ /___/___/ /___/___/___/___/

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

Autre complication : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, préciser :.....

.....

7. *DONNÉES BIOLOGIQUES*

Valeur	Unité	A l'admission	Plus haute valeur (si opéré, avant chir)	Si opéré, plus haute valeur après chir
Hémoglobine	❒ g/dl ❒ mmol/l	/____/____/ , /____/ /____/____/ , /____/____/		
Leucocytes	10^3/ml ou G/l	/____/____/, /____/		
Plaquettes	G/l	/____/____/____/		
CRP	mg/l	/____/____/____/	/____/____/____/	
Créatinine	❒ mg/l	/____/____/ , /____/	/____/____/ , /____/	/____/____/ , /____/
	❒ µmol/l	/____/____/____/	/____/____/____/	/____/____/____/
Procalcitonine	ng/ml	❒ NF	/____/____/, /____/____/	
Facteurs rhumatoïdes : ❒ 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
Identifié par PCR	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N
Autre site d'isolement ? Préciser……	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N

Si le micro-organisme responsable est un **Staphylocoque,** préciser : ❒ MS ❒ MR

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 Tableau de prélèvements N/A (Pas de chirurgie ni d'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 ❒ *Si oui,* résultat : .....

Sur sang ❒ *Si oui,* résultat : .....

Sur autre échantillon ❒ *Si oui,* préciser : .....

Si oui, résultat : .....

Sérologies (si positives, faire une photocopie du résultat) :

Micro-organisme	Résultat
Bartonella henselae	❒ positif ❒ négatif ❒ NF
Bartonella quintana	❒ positif ❒ négatif ❒ NF
Coxiella burnetii	❒ positif ❒ négatif ❒ NF
Autre :	❒ positif ❒ négatif ❒ NF

9. *ECHOCARDIOGRAPHIE (uniquement échographie pré opératoire)*

Quel type d'échocardiographie a été réalisé ?

❒ ETT Date du premier examen : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

❒ ETO Date du premier examen : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

L'écho retrouve-t-elle des anomalies en faveur du diagnostic d'EI ? ❒ O ❒ N

Si oui :

Date du premier examen contributif au diagnostic : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

L'ETT seule a-t-elle permis le diagnostic ? ❒ O ❒ N ❒ NC

Nombre d'ETT /____/ ❒ NC et d'ETO /____/ ❒ NC nécessaires pour faire le diagnostic.

Paramètres mesurés

Fraction d'éjection VG /____/____/ % *ou* ❒ normale ❒ altérée ❒ NC

VG : Diamètre télédiastolique (DTD) /____/____/ télésystolique (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 *Si oui, remplir le tableau :*

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

En l'absence de mesure précise, préciser la plus grande taille de la plus grande végétation **:**

❒ < 5 mm ❒ ≥ 5 à < 10 mm ❒ ≥ 10 à < 15 mm ❒ ≥ 15 mm ❒ impossible à classer

Importance des dégâts valvulaires

	Perforation	Fuite	Grade de la fuite	Obstruction	Si prothèse, désinsertion	Si prothèse, nouvelle fuite
Aortique	❒	❒	❒ 1 ❒ 2 ❒ 3 ❒ 4	❒	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N ❒ NC
Mitrale	❒	❒	❒ 1 ❒ 2 ❒ 3 ❒ 4	❒	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N ❒ NC
Tricuspide	❒	❒	❒ 1 ❒ 2 ❒ 3 ❒ 4	❒	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N ❒ NC
Pulmonaire	❒	❒	❒ 1 ❒ 2 ❒ 3 ❒ 4	❒	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N ❒ NC

Abcès / faux anévrysmes intracardiaques : ❒ O ❒ N ❒ NC *Si oui, remplir le tableau*

	Découvert par			Type		Date de découverte	Localisation exacte
	ETT	ETO	Autre imagerie *Si oui, préciser :*	Abcès	Faux anévrysme		
Aortique	❒	❒	❒	❒	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	
Mitrale	❒	❒	❒	❒	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	
Autre	❒	❒	❒	❒	❒	/__/__/ /__/__/ /__/__/	

Présence d'autres complications ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, préciser : .....

Fistule intracardiaque ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, trajet : .....

10. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES ET D'IMAGERIE

Type d'examen	Date de réalisation	Examen motivé par des signes cliniques	CR disponible	Examen normal	Principales anomalies retrouvées
Echographie abdominale	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
Scanner abdominal	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
Scanner thoracique	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
Scanner cérébral	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
Scanner cardiaque	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
PET scan	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
IRM cérébrale	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
Panoramique dentaire	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
Coloscopie	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
Coronarographie	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
PL	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
Autre, préciser ……..	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
Autre, préciser ……..	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	
Autre, préciser ……..	/__/__/ /__/__/ /__/__/	❒ O ❒ N ❒ NC	❒ O ❒ N	❒ O ❒ N	

11. DIAGNOSTIC

Date du diagnostic de l'endocardite :

❒ date de l'écho

❒ date du début de l'AB

❒ autre, préciser : .....date : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____

Siège de l'endocardite :

❒ mitrale

❒ aortique

❒ tricuspide

❒ pulmonaire

❒ sondes endocavitaires

❒ indéterminée

❒ autre, préciser :.....

Si le patient a déjà fait une endocardite, l'épisode actuel est :

❒ une rechute (réévolution d'une infection non guérie)

❒ une récidive (survenue d'une nouvelle infection à un germe souvent différent)

12. *Traitement antibiotique*

Date de début du traitement antibiotique de l'EI et/ou efficace sur l'EI : /___/___/ /___/___/ /___/___/___/___/

Le patient a-t-il eu une autre antibiothérapie dans le mois précédant le diagnostic? ❒ O ❒ N ❒ NC

Date de fin du traitement antibiotique de l'EI (si patient non décédé) : /___/___/ /___/___/ /___/___/___/___/

Si spondylodiscite, date de fin de son traitement antibiotique : /___/___/ /___/___/ /___/___/___/___/

Cocher la case si décision de poursuite du traitement antibiotique *ad vitam aeternam* : ❒

Principales antibiothérapies utilisées *(les numéroter dans leur ordre d'utilisation) :*

Antibiothérapie prescrite pour le traitement de l'EI **avant ou en l'absence** d'identification du pathogène					
1]		+		+	
2]		+		+	
3]		+		+	
4]		+		+	
5]		+		+	
Antibiothérapie prescrite pour le traitement de l'EI **après** identification du pathogène					
1]		+		+	
2]		+		+	
3]		+		+	
4]		+		+	
5]		+		+	
6]		+		+	
7]		+		+	
8]		+		+	

Si le patient a reçu de la Gentamicine, durée du traitement (en jours) : /____/____/

Si relais *per os* pour l'ensemble du traitement antibiotique de l'EI, date du relais : /___/___/ /___/___/ /___/___/___/___/

Autres traitements anti-infectieux pour le traitement de l'EI (antifongique, anti-palu,…)					
	DCI	Indication, commentaires		DCI	Indication, commentaires
1.			**6.**		
2.			**7.**		
3.			**8.**		
4.			**9.**		
5.			**10.**		

13. 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 oui, date à laquelle l'indication chirurgicale a été retenue /___/___/ /___/___/ /___/___/___/___/ ❒ NC

De quel ordre était l'indication ?

❒ hémodynamique :

❒ fuite, obstruction ou fistule importantes ❒ insuffisance cardiaque clinique

❒ infectieux :

❒ sepsis persistant ❒ type de germe ❒ infection de matériel intracardiaque ❒ abcès

❒ embolique :

❒ épisode embolique ❒ végétation de grande taille

❒ autre, préciser : .....

❒ NC

EUROSCORE II : /___/___/___/___/ , /___/___/ %

Le patient a-t-il été opéré ? ❒ O ❒ N

Si oui, la chirurgie a été réalisée :

❒ en extrême urgence (< 24h)

❒ en semi-urgence (quelques jours)

❒ de façon programmée

❒ retardée car contre-indication temporaire : Préciser : ..... ❒ NC

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

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

Si le patient avait une indication chirurgicale théorique, et que la chirurgie a été finalement récusée,

Date à laquelle cette décision a été prise : /___/___/ /___/___/ /___/___/___/___/ ❒ NC

Préciser les motifs de cette décision :

Risque opératoire prohibitif en raison de l'état général ❒

Risque opératoire prohibitif en raison de l'état neurologique ❒

Si oui, Accident ischémique cérébral ❒

Hémorragie intracrânienne ❒

Coma ❒

Risque opératoire prohibitif en raison de l'état cardiaque (dysfonction ventriculaire, instabilité hémodynamique…) ❒

Risque opératoire prohibitif en raison de la complexité de la chirurgie (tridux, ATCD de radiothérapie thoracique …) ❒

Régression des signes d'insuffisance cardiaque sous traitement ❒

Sepsis ❒

Refus du patient ❒

Décès du patient avant la chirurgie ❒

Non disponibilité de l'équipe chirurgicale ❒

Autre motif ❒

Préciser : .....

Si la chirurgie a été effectuée, préciser le type de geste chirurgical : *cocher une seule case pour chaque ligne*

	Pas de geste	Valvuloplastie sans anneau	Valvuloplastie avec anneau	Prothèse mécanique	Bioprothèse	Homogreffe	Autogreffe
Aortique	❒	❒	❒	❒	❒	❒	❒
Mitrale	❒	❒	❒	❒	❒	❒	
Tricuspide	❒	❒	❒	❒	❒	❒	
Pulmonaire	❒	❒	❒	❒	❒	❒	

Si la chirurgie a été effectuée, y a-t-il eu des gestes associés au geste valvulaire ? ❒ O ❒ N ❒ NC

Type de geste : ❒ réparation abcès, fistule ❒ geste sur coronaires ❒ geste sur aorte ascendante

❒ Autre, préciser :.....

Motif : .....

Si chirurgie, confirmation anatomique/histologique

Macroscopique : ❒ O ❒ N ❒ NC Histologique : ❒ O ❒ N ❒ Non Fait ❒ NC

	Végétation	Perforation	Abcès	Autre	Fistule	Localisation de la fistule
Aortique	❒	❒	❒	❒	❒	
Mitrale	❒	❒	❒	❒	❒	
Tricuspide	❒	❒	❒	❒	❒	
Pulmonaire	❒	❒	❒	❒	❒	
Autre	❒	❒	❒	❒	❒	

Suivi post opératoire : ❒ simple ❒ compliqué

Si complications post-opératoires, lesquelles ?

❒ Insuffisance rénale ❒ Réanimation prolongée > 72 h

❒ Autre, préciser : .....

Ré-intervention cardio-thoracique au cours de cette hospitalisation ? ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, Date : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

Motif : .....

Type de geste : ❒ Implantation d'un PM chez un patient qui n'en avait pas avant l'épisode d'EI

❒ Pb péricardique ❒ Pb médiastinal ❒ Pb valvulaire

❒ Autre. Préciser .....

Autre geste interventionnel au cours de cette hospitalisation: ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, Date : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

Motif : .....

Type de geste : ❒ Geste neurochirurgical

❒ Geste orthopédique (lavage arthrite, drainage abcès, …)

❒ Geste vasculaire (Fogarty sur embole périphérique, traitement anévrysme, …)

❒ Geste cancérologique

❒ Autre .....

14. TRAITEMENT DE L'EI SUR PM

Le patient était-il porteur de PM / défibrillateur avant l'épisode d'endocardite ? ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui :

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

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

Si oui : Date de réimplantation : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

❒ Électrodes épicardiques ❒ Sondes endocavitaires

15. FIN D'HOSPITALISATION

Décès : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si non :

Signes d'Insuffisance cardiaque ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui, Classe NYHA à la sortie : /____/

Dysfonction valvulaire ou prothétique ❒ O ❒ N ❒ NC

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

Si oui, Préciser : .....

Karnofsky à la sortie : /____/____/____/ %

Si oui :

Date : /____/____/ /____/____/ /____/____/____/____/

Cause du décès :
- ❒ Cardiovasculaire
- ❒ Non-cardiovasculaire
- ❒ Les deux
- ❒ NC

Autopsie : ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui : Résultats macroscopiques : .....

Résultats histologiques : .....

16. COMMENTAIRES LIBRES

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Merci de votre aide !

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 ❐

** 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.*

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

Micro-organisme identifié	H+ à un microorganisme typique d'EI *S viridans* ❐ *S bovis* ❐ Hacek ❐ *S aureus* ❐ Entérocoque ❐			H+ à un autre microorganisme ❐				*Coxiella burnetii* ❐	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 1ère 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 / ESC15	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

			ESC 15		Li		Duke			Von Reyn modifiée		
Chir	Confirmation macro	Oui ❒ Non ❒								C		
	Confirmation histo	Oui ❒ Non ❒	Maj 1		Maj 1		Maj 1			C		
	Confirm. microbio (direct ou cult)	Oui ❒ Non ❒	Maj 1		Maj 1		Maj 1			C		
µbio	Hémocultures positives selon Duke	Oui ❒ Non ❒	Maj 2		Maj 2		Maj 2			P		
	Coxiella +	Oui ❒ Non ❒	Maj 2		Maj 2		Min					
Clinique	Nouveau souffle de régurgitation	Oui ❒ Non ❒			Maj 3		Maj 3			P1		
	Cardiopathie sous jacente	Oui ❒ Non ❒	Min		Min		Min			P2		
	Toxicomanie IV	Oui ❒ Non ❒										
	Fièvre	Oui ❒ Non ❒	Min		Min		Min			P5		
Imagerie	Végétation (écho)	Oui ❒ Non ❒	Maj 3		Maj 3		Maj 3			P4		
	Abcès (écho)	Oui ❒ Non ❒										
	Désinsertion prothèse (écho)	Oui ❒ Non ❒										
	Perforation (écho)	Oui ❒ Non ❒	Maj 3									
	Lésions paravalvulaires (scann card)	Oui ❒ Non ❒	Maj 3									
	Fixation sur prothèse (Tep, scinti)	Oui ❒ Non ❒	Maj 3									
Crit. min	Phénomènes vasculaires	Oui ❒ Non ❒	Min		Min		Min			(au moins 2) P3		
	Phénomènes immunologiques	Oui ❒ Non ❒	Min		Min		Min					
	Echo en faveur mais sans preuve	Oui ❒ Non ❒					Min					
	Hémoc ou sérologies >0 non Duke	Oui ❒ Non ❒	Min		Min		Min					
	Critères d'exclusion	Oui ❒ Non ❒	E		E		E			E		
	Classification finale		certaine histo	**1** ❒	Maj 1	**1** ❒	certaine histo	Maj 1	**1** ❒	certaine	C	**1** ❒
			certaine clin 2 maj	**2** ❒	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	**3** ❒	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	**4** ❒	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	**5** ❒	Maj 2 ou 3 + 1Min	**5** ❒	possible	Pas de E	**5** ❒			
			possible 1 maj 2 min	**6** ❒	Maj 2 ou 3 + 2Min	**6** ❒	exclue	E	**6** ❒	exclue		**4** ❒
			possible 3 min	**7** ❒	3 Min	**7** ❒						
			possible 4 min	**8** ❒	4 Min	**8** ❒						
			exclue	**9** ❒	E	**9** ❒						

18. PARCOURS DU PATIENT AU COURS DE SON ÉPISODE D'ENDOCARDITE

Site d'inclusion :

❒ Service de cardiologie ❒ Service de chirurgie cardiaque ❒ Service de médecine interne
❒ Service de maladies infectieuses ❒ Laboratoire d'échographie ❒ Service d'électro-physiologie
❒ Autre service

Origine du transfert :

❒ Domicile ❒ Institution ❒ Service de cardiologie
❒ Service de chirurgie cardiaque ❒ Autre service du même hôpital ❒ Autre hôpital

Date de début – date de fin	Coordonnées Hôpital, Service	Type de service*
Du /___/___/ /___/___/ /___/___/ Au /___/___/ /___/___/ /___/___/	Hôpital : ..... Service : ..... CP : /___/___/___/___/___/ Ville :	/___/
Du /___/___/ /___/___/ /___/___/ Au /___/___/ /___/___/ /___/___/	Hôpital : ..... Service : ..... CP : /___/___/___/___/___/ Ville :	/___/
Du /___/___/ /___/___/ /___/___/ Au /___/___/ /___/___/ /___/___/	Hôpital : ..... Service : ..... CP : /___/___/___/___/___/ Ville :	/___/
Du /___/___/ /___/___/ /___/___/ Au /___/___/ /___/___/ /___/___/	Hôpital : ..... Service : ..... CP : /___/___/___/___/___/ Ville :	/___/
Du /___/___/ /___/___/ /___/___/ Au /___/___/ /___/___/ /___/___/	Hôpital : ..... Service : ..... CP : /___/___/___/___/___/ Ville :	/___/
Du /___/___/ /___/___/ /___/___/ Au /___/___/ /___/___/ /___/___/	Hôpital : ..... Service : ..... CP : /___/___/___/___/___/ Ville :	/___/
Du /___/___/ /___/___/ /___/___/ Au /___/___/ /___/___/ /___/___/	Hôpital : ..... Service : ..... CP : /___/___/___/___/___/ Ville :	/___/
Du /___/___/ /___/___/ /___/___/ Au /___/___/ /___/___/ /___/___/	Hôpital : ..... Service : ..... CP : /___/___/___/___/___/ Ville :	/___/
Du /___/___/ /___/___/ /___/___/ Au /___/___/ /___/___/ /___/___/	Hôpital : ..... Service : ..... CP : /___/___/___/___/___/ Ville :	/___/

***Type de service hospitalier :** 1 : service actif ; 2 : réadaptation ; 3 : maison de repos ; 4 : soins palliatifs ; 5 : hospitalisation à domicile (HAD).

Le patient est-il finalement rentré à domicile ? ❒ O ❒ N ❒ NC

Si oui : en HAD : ❒ O ❒ N

A quelle date ? /___/___/ /___/___/ /___/___/___/___/

Résumé : L'endocardite infectieuse est une maladie rare, polymorphe et responsable d'une morbi-mortalité élevée. Depuis sa première description en 1885, son épidémiologie, sa prise en charge et nos connaissances à son sujet n'ont cessé d'évoluer. De nombreuses pistes de recherche sont encore ouvertes et avec cette thèse, nous proposons d'y participer via la description de formes encore peu connues d'endocardites et l'exploration de facteurs pronostiques potentiels de l'endocardite à *Staphylococcus aureus* avant de s'intéresser à son antibiothérapie. L'observatoire national des endocardites (NCT03272724) a été utilisé pour répondre aux objectifs de cette thèse. Il s'agit d'une cohorte prospective française multicentrique hébergée par le CHRU de Nancy, Inserm, Université de Lorraine, Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique. Pour chaque patient souffrant d'endocardite, les données suivantes sont colligées : terrain, présentation clinique, complications, données biologiques, d'imageries et échocardiographiques, traitement médico-chirurgical et évolution. Cette thèse se concentre sur les endocardites certaines selon la classification de Duke-Li. Les analyses statistiques (descriptives, comparatives et de survie) ont été réalisées avec les logiciels R version 4.0.2 (The R Foundation for Statistical Computing Platform) ou SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Ce projet s'articulait autour de trois axes valorisés sous la forme de 3 articles. Le premier axe, essentiellement descriptif, visait à caractériser les endocardites survenant chez des patients sans cardiopathie prédisposante. Il a permis de décrire ce groupe qui comprenait des patients jeunes, mais fragiles du fait de leurs comorbidités, présentant plus de complications et une mortalité non significativement différente des patients porteurs de cardiopathies prédisposantes au risque d'endocardite. Le second axe, à visée pronostique, avait pour objectif d'identifier des facteurs pronostiques non encore décrits de l'endocardite à *Staphylococcus aureus* par une méthode mixte, qualitative et quantitative, inspirée de la méthodologie des réunions de morbi-mortalité. Ce projet a permis d'identifier deux facteurs pronostiques potentiels associés au décès (« L'usage d'anti-inflammatoire non stéroïdien avant le diagnostic d'endocardite » et « le non-respect de l'indication de chirurgie cardiaque ») et un facteur associé à la survie (« La diminution de la taille de la végétation au cours de l'antibiothérapie »). Enfin, le troisième axe, à visée essentiellement évaluative, consistait à comparer l'efficacité et la tolérance des pénicillines anti-staphylococciques et de la céfazoline dans l'endocardite à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Aucune différence n'a été observée entre ces molécules tant en termes d'efficacité que de tolérance. Ces travaux ont donc permis de mieux caractériser les patients atteints d'endocardite sans cardiopathie sous-jacente décelable, d'identifier trois potentiels facteurs pronostiques dans l'endocardite à *S aureus*. En revanche, ils n'ont pas permis d'argumenter à la faveur d'un traitement antibiotique particulier dans l'endocardite à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. De nombreuses pistes restent à explorer pour mieux comprendre et prendre en charge cette infection.

Abstract: Infective endocarditis is a rare and polymorphous disease with high morbidity and lethality. Since its first description by Osler in 1885, knowledge about this serious infection continuously increased. Despite this progress, several needs remain unmet about infective endocarditis. This thesis aimed to describe a type of endocarditis that had been poorly described so far, to search for new prognostic factors in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis, and to assess two antibiotic regimens used in this infective endocarditis. We used the French national endocarditis observatory (ObservatoireEI-NCT03272724) data to address these objectives. ObservatoireEI is a prospective multicentre open cohort study (CHRU de Nancy, Inserm, Université de Lorraine, Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique) of patients with possible or definite endocarditis. For each patient included in ObservatoireEI, the following data were collected: age, sex, comorbidities, clinical, biological, and echocardiographic features, endocarditis management and follow-up. For the analyses, we selected patients with Duke-Li definite endocarditis. We conducted statistical analyses using R 4.0.2 (The R Foundation for Statistical Computing Platform) and SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). This thesis relied on three axes that resulted in three articles. As a first axis, we described infective endocarditis features of patients without underlying cardiac conditions. We showed that, compared with patients with underlying cardiac condition, even though their mortality did not differ, patients without underlying cardiac conditions were younger, frailer due to more frequent comorbidities, and had more complications, such as cerebral emboli. As a second axis, we tried to identify new potential prognostic factors in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. We used a mixed approach, i.e., qualitative and quantitative methods. We derived our qualitative approach from morbidity and mortality meeting methods. This innovative method led us to identify two potential prognostic factors associated with higher mortality ("prior use of non-steroidal anti-inflammatory drugs" and "non-performance of valve surgery when indicated") and one potential prognostic factor associated with lower mortality ("decreased of vegetation size during antibiotic treatment"). As a third axis, we assessed the effectiveness and safety of anti-staphylococcal penicillin and cefazolin-based regimens in the treatment of *Staphylococcus aureus* methicillin susceptible infective endocarditis. We found no difference about effectiveness nor safety between these regimens. To conclude, this thesis led to characterize more specifically patients suffering endocarditis without underlying cardiac conditions and to identify new potential prognostic factors in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. However, results from the third axis did not allow to firmly concluding regarding the most effective and safest regimen between anti-staphylococcal penicillin and cefazolin-based regimen for the treatment of *Staphylococcus aureus* methicillin susceptible infective endocarditis. Several research perspectives and opportunities arose from our results and might help once addressed to have a better understanding of infective endocarditis and to offer a better care to patients presenting with infective endocarditis.