

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Lauriane PERICART
Née le 16 mars 1985 à Paris 12ème

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2013

Pronostic à moyen et long terme des Endocardites Infectieuses : revue de 616 cas de 1990 à 2012

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Dominique BABUTY
Membres du jury : Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT
Monsieur le Professeur Louis BERNARD
Monsieur le Docteur Alain MIRZA

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Laurent FAUCHIER

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J.
BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L.
ASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P.
LAMAGNERE - F.LAMISSE – J.LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y.
LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ -
H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND –
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.SAUVAGE - M.J.
THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion

	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
Mme	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
MM.	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino- Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
MM. BOISSINOT Eric Physiologie
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
Mme DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire
M. EHRMANN Stephan Réanimation médicale
Mmes FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
GUILLEUX Valérie Immunologie
MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion
HOARAU Cyrille Immunologie
HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine Anatomie et Cytologie pathologiques
MARUANI Annabel Dermatologie
MM. PIVER Eric Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme SAINT-MARTIN Pauline Médecine légale et Droit de la santé
M. TERNANT David Pharmacologie – toxicologie
VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie
Mme Sophie Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M. VOURC'H Patrick Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes BOIRON Michèle Sciences du Médicament
ESNARD Annick Biologie cellulaire
Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
MM. GIRAudeau Bruno Philosophie
LEMOINE Maël Sciences du langage - Orthophonie
Mme MONJAUZE Cécile Biologie cellulaire
M. PATIENT Romuald

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
	M. MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

REMERCIEMENTS

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur BABUTY,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger ce travail.

Merci pour la richesse de votre enseignement, votre disponibilité et votre confiance.

Je vous prie de trouver par ce travail l'expression de ma profonde estime.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Laurent FAUCHIER,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Merci de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail, pour la pertinence de tes remarques et ta disponibilité sans faille.

Je te prie de trouver dans cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Louis Bernard,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

Soyez assuré de mon profond respect.

A mon juge,

Monsieur de Professeur Denis ANGOULVANT,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour la richesse de votre enseignement.

Recevez l'assurance de mon profond respect.

A mon juge,

Monsieur le Docteur Alain MIRZA,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Aux Docteurs Quilliet, Desveaux et Pacouret, à Nicolas, Bertrand, Anne, Christophe et Edouard pour votre enseignement et votre disponibilité.

A celles qui sont parties : Annabelle et Noura, pour m'avoir accompagnée à mes débuts avec tant de gentillesse.

A mes anciens co-internes avec qui j'ai grandi : Olivier, Nicolas, Marco, Agnès, Mai-Anh...

A Hélène, à nos "tea-time" passés et futurs.

A Caro, Mathilde et Romain, la fine équipe de Cardio B avec qui j'ai passé un sympathique dernier semestre.

A Morgane, à ces mardis soirs basés sur une motivation sans faille...

Et à tous les autres que je n'ai pas cités.

A tous les services qui m'ont accueillie pendant mon internat : les services de cardiologie et de réanimation de Chartres, le centre de Bois Gibert, les services de cardiologie tourangeaux et la réanimation cardiovasculaire.

Aux équipes infirmières et aides-soignantes pour leur gentillesse et leur travail au quotidien.

A mes amis des bancs de la fac de Créteil : Karine, Rosie, Solenne, Marie-Cécile, Aurélie, Maeva et Mathilde...

A Marion, merci d'être toujours là.

Aux Rascasses : Valériane et Toinou, Elodie et Cyril, Emilie, Sylwia et Manu, Blandine, Pauline, Elsa et Roger.

A mes amis et compagnons de randonnées : Soizic et Marc. Et à Philippe qui ne randonne pas mais qui aimerait bien.

A Alicia, toujours dans mes pensées et dans mon cœur.

A la famille Manfredi et Grand, à tous les bons moments passés et futurs en votre compagnie.

A ma famille, sans laquelle rien n'aurait été possible.

Merci d'avoir toujours cru en moi, à votre soutien durant toutes ces années.

Un grand merci à ma sœur pour son aide dans ce travail.

A Laurent, merci pour ton soutien infailible dans tous les moments.

Avec tout mon amour, à notre nouvelle vie qui commence, ensemble.

Abréviations et acronymes

EI : endocardite infectieuse

IC : insuffisance cardiaque

CV : chirurgie valvulaire

CRH : compte-rendu d'hospitalisation

CEM : critère échocardiographique majeur

PM : pacemaker

DAI : défibrillateur automatique implantable

SARM : staphylocoque doré résistant à la méticilline

SASM : staphylocoque doré sensible à la méticilline

CI : intervalle de confiance

SD : déviation standard

Résumé

Objectif. Décrire le devenir et les facteurs pronostiques de mortalité à 6 mois et à long terme d'une large cohorte de patients pris en charge pour EI.

Matériel et méthode. 616 patients hospitalisés dans notre hôpital pour EI certaine ou probable entre 1990 et 2012 ont été rétrospectivement inclus dans notre étude.

Résultats. Avec un suivi moyen de 5 ± 6 ans, la mortalité à 6 mois et à long terme était respectivement de 15 et 40%. L'âge (HR=1.03, 95%CI 1.02-1.05, $p=0.0002$), l'infection sur prothèse valvulaire mécanique (HR=2.41, 95%CI 1.05-5.52, $p=0.04$), l'infection à *Staphylococcus aureus* (HR=4.02, 95%CI 1.43-11.36, $p=0.008$), la présence de végétations (HR=2.07, 95%CI 1.29-3.32, $p=0.003$); la taille des végétations ≥ 15 mm (HR=2.15, 95%CI 1.16-3.97, $p=0.01$) et la survenue d'un AVC (HR=2.79, 95% CI 1.39-5.62, $p=0.004$) étaient des facteurs prédictifs de mortalité à 6 mois. Les facteurs pronostiques indépendants de mortalité tardive étaient : l'âge (HR=1.03, 95%CI 1.02-1.05, $p<0.0001$), l'infection sur prothèse valvulaire mécanique (HR=2.04, 95%CI 1.04-4.03, $p=0.04$), l'infection à SARM (HR=2.04, 95%CI 1.20-3.48, $p=0.009$), la présence d'un CEM (HR=1.84, 95%CI 1.25-2.72, $p=0.002$) et la survenue d'un AVC (HR=1.89, 95%CI 1.13-3.15, $p=0.02$). La chirurgie valvulaire a été réalisée dans 37% des cas et était associée à une diminution de la mortalité à 6 mois (HR=0.16, 95%CI 0.04-0.67, $p=0.02$) et à long terme (HR=0.41, 95%CI 0.23-0.71, $p=0.001$).

Conclusion. Dans notre étude, les facteurs pronostiques de mortalité à long terme concordent avec ceux retrouvés à plus court terme. Nos résultats ont confirmé le bénéfice de la chirurgie valvulaire sur la mortalité à 6 mois et à long terme.

Mots clé : endocardite infectieuse ; mortalité ; pronostic ; chirurgie valvulaire

Table des matières

I. Introduction	13
II. Matériel et méthode.....	14
II.1. Population.....	14
II.2. Recueil des données.....	14
II.3. Analyse statistique	15
III. Résultats	16
III.1. Incidence	16
III.2. Caractéristiques des patients	17
III.3. Survenue d'événements.....	18
III.4. Evolution épidémiologique	18
III.5. Facteurs pronostiques de mortalité à 6 mois	19
III.6. Facteurs pronostiques de mortalité tardive.....	19
III.7. Evènements emboliques et complications neurologiques	20
III.8. Recours à la chirurgie valvulaire.....	21
IV. Discussion	21
IV.1. Nos résultats	21
IV.2. Analyse de la population et évolution épidémiologique	21
IV.3. Pronostic et données microbiologiques.....	22
IV.4. Données échocardiographiques et stratification du risque.....	23
IV.5. Complications et pronostic.....	24
IV.6. Impact de la chirurgie valvulaire	26
IV.7. Limites	27
V. Conclusion.....	28
VI. Bibliographie.....	29
VII. Article en anglais pour soumission dans une revue avec comité de lecture : Long-term outcome of Infective Endocarditis: a review of 616 cases from 1990 to 2012	32
VIII.Légende des figures.....	50
IX. Tableaux.....	50
X. Figures.....	57
XI. Appendix	61
	12

I. Introduction

L'endocardite infectieuse (EI), décrite en 1885 par Osler[1], est une pathologie rare mais grave, avec un pronostic réputé sévère à court et long terme. Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques, la mortalité des EI reste élevée dans la littérature récente [2]. La mortalité hospitalière est estimée à 15-20% avec une mortalité à 6 mois aux alentours de 35% [2–7].

Alors que le pronostic à court terme des EI est bien connu, peu de données existent sur le pronostic à long terme. De plus, la plupart des études proviennent de registres déclaratifs, avec parfois de faibles effectifs et peu d'analyses sur les facteurs prédictifs de mortalité.

Le pronostic des patients ayant survécus à la phase initiale d'une EI est différent de celui de la population générale. Ces patients sont à risque de complications pouvant altérer leur pronostic à long terme : risque de récurrence de l'EI, complications relatives à la présence de prothèse valvulaire, évolution des lésions valvulaires secondaires à l'EI et insuffisance cardiaque (IC). Le bénéfice de la chirurgie valvulaire (CV), relativement démontré sur le pronostic à court terme, est peu étudié sur le long terme.

Grâce à l'informatisation des dossiers, nous avons pu établir le profil d'une large cohorte de patients pris en charge consécutivement dans notre établissement pour EI depuis les années 1990, et étudier leur devenir à long terme.

L'objectif de notre étude a été de décrire les caractéristiques cliniques et le devenir à long terme de patients pris en charge pour EI, et de rechercher les facteurs pronostiques de mortalité à 6 mois et à long terme après guérison de l'EI. Nous avons également étudié les modifications épidémiologiques de l'EI durant ces 2 dernières décennies, les facteurs de risque de complications emboliques et neurologiques, ainsi que le profil des patients ayant recours à la CV.

II. Matériel et méthode

II.1. Population

Le Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours dessert environ 400 000 habitants et est le seul établissement hospitalier public sur 4 000 km². Il est composé de 4 sites couvrant toutes les spécialités médico-chirurgicales, comprenant un service de Chirurgie Cardiaque de référence. La codification (PMSI) des comptes-rendus d'hospitalisation (CRH) a permis l'identification des patients pris en charge pour EI depuis le 1^{er} janvier 1990. Tous les CRH ont été relus afin de valider le diagnostic d'EI selon les critères modifiés de Duke [8]. Tous les patients avec EI possible ou certaine ont été inclus dans l'étude (les 2 situations relevant d'une prise en charge similaire) et uniquement le premier épisode d'EI a été pris en compte.

II.2. Recueil des données

Les caractéristiques de chaque patient étaient obtenues par les données de notre système de codification informatisé, et par l'étude des CRH.

Les informations recueillies étaient les suivantes : date du diagnostic d'EI, âge lors du diagnostic d'EI, données sociodémographiques, comorbidités, localisation de l'EI, prédispositions (prothèse valvulaire et/ou dispositif intracardiaque), données microbiologiques, données échocardiographiques transthoracique et/ou transœsophagienne (présence d'un critère échocardiographique majeur (CEM) : végétation, abcès et/ou déhiscence de prothèse), complications, date et type de la chirurgie (si effectuée) et devenir.

Les complications survenues au diagnostic ou au cours de l'épisode de l'EI étaient définies par les évènements emboliques, les localisations septiques secondaires, les complications neurologiques, les complications hémodynamiques (choc cardiogénique et IC) et les troubles conductifs (bloc auriculo-ventriculaire). Les évènements emboliques regroupaient tous les embols systémiques et/ou pulmonaires (cliniques ou diagnostiqués sur un examen d'imagerie systématique). Les complications neurologiques incluaient les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques symptomatiques, les abcès cérébraux ou les épisodes d'encéphalopathie et/ou de méningite.

Le délai de recours à la CV était défini à partir de la date du diagnostic de l'EI jusqu'à la date de la chirurgie.

Le suivi à long terme a été réalisé par contact téléphonique et consultation de la rubrique nécrologique du site web du journal régional de la région Centre " la Nouvelle République " (<http://nrco.lanouvellerepublique.fr/dossiers/necro/index.php>).

Les patients non décédés pour lesquels nous ne disposons pas de nouvelles depuis janvier 2012 étaient considérés comme perdus de vue.

II.3. Analyse statistique

Pour les calculs d'incidence de l'EI, nous nous sommes référés aux informations démographiques nationales et locorégionales fournies par l'institut national de la statistique et des études économiques (www.insee.fr).

Les caractéristiques des patients étaient données en pourcentages et moyennes $\pm$ déviations standards. La comparaison entre les groupes a été réalisée en utilisant le test du chi-deux pour comparer les variables qualitatives, et le test t de Student pour les variables continues.

Les courbes de survie étaient obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec le test du log-Rank.

Un modèle de régression logistique était utilisé pour rechercher l'association entre plusieurs variables indépendantes et une variable dépendante. Les résultats étaient donnés en odds-ratio (ou rapport des cotes).

Le modèle à risque proportionnel de Cox a été utilisé pour identifier les caractéristiques indépendamment associées à la survenue d'évènements particuliers durant le suivi. Les potentiels facteurs confondant ont été intégrés au modèle statistique pour ajustement.

Une valeur $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique était réalisée avec le logiciel Statview 5.0 software (Abacus Concepts, Berkeley CA, USA).

III. Résultats

Parmi les 2 895 patients identifiés par la base de données, le diagnostic d'EI (possible ou certaine) a été confirmé chez 631 patients. Quinze patients dont l'EI datait d'avant 1990 ont été exclus, un total de 616 patients ont été inclus (figure 1, page 49).

III.1. Incidence

L'incidence annuelle des EI dans notre population était de 36 cas par million d'habitants avec une augmentation de l'incidence chez les patients de plus de 50 ans et un pic d'incidence à environ 220 cas par million d'habitants entre 70 et 80 ans (Figure 2, page 50). La distribution par âge et par sexe est exposée dans la figure 3 (page 50) : l'âge médian au moment du

diagnostic d'EI était de 64 ans (déviation standard : 15 ans), avec une nette prédominance masculine (ratio homme : femme de 3 : 1).

III.2. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont exposées dans le tableau 1 (page 43). L'âge moyen était de 64 ± 16 ans. La majorité des EI concernaient des valves natives (448 patients soit 78%), 21% (116 patients) des EI concernaient des prothèses valvulaires dont 16% (90 patients) des prothèses biologiques et 5% (26 patients) des prothèses mécaniques.

La localisation des EI étaient multiples pour 78 patients (13%) dont la majorité était aortomitrale (66 patients, 11%). Les EI survenaient préférentiellement sur cœur gauche (85%). La localisation était par ordre décroissant : aortique chez 291 patients (47%), mitrale chez 165 patients (27%), pacemaker (PM) ou défibrillateur automatique implantable (DAI) chez 44 patients (7%) tricuspide chez 33 patients (5%), pulmonaire chez 1 patients (0%) et inconnue chez 4 patients (1%).

Le germe responsable était identifié par hémocultures ou autre méthode dans 86% des cas. Le Streptocoque était le germe le plus fréquemment retrouvé (223 patients soit 36%), suivi du Staphylocoque (187 patients soit 30%). L'entérocoque et les autres germes étaient responsables au total de 18% des EI.

Les données échocardiographiques étaient disponibles pour 498 patients (81%). Des végétations étaient retrouvées chez 359 patients (71%), un abcès chez 87 patients (17%) et une déhiscence de prothèse chez 15 patients (3%).

III.3. Survenue d'événements

Deux cent soixante six patients (48%) ont présentés des complications durant l'évolution de l'EI (Tableau 2, page 44). Les complications emboliques représentaient 30% des complications (189 patients), dont les 2 tiers étaient symptomatiques (132 patients soit 21%).

Sur les 533 patients avec EI du cœur gauche, des complications neurologiques sont survenues chez 110 patients (20%), représentées principalement par les AVC (90 patients, 17%). Durant le suivi, 257 patients (48%) ont eu recours à la CV dont 198 patients (37%) dans les 6 mois après le diagnostic d'EI. Le délai de recours à la CV était majoritairement entre le 10^{ème} et le 45^{ème} jour après le diagnostic de l'EI (100 patients soit 19%).

Le nombre de perdus de vue était de 132 patients (21%, suivi moyen de 3 ± 9 ans). Avec un suivi moyen de 5 ± 6 ans, la mortalité totale s'élevait à 40% (245 patients) : 69 patients (11%) dans les 45 jours suivant l'épisode d'EI, 23 patients (4%) entre le 45^{ème} jour et le 6^{ème} et 153 patients (25%) plus de 6 mois après l'épisode d'EI.

III.4. Evolution épidémiologique

La comparaison entre les 2 périodes (1990-2003 et 2004-2012) est exposée dans les tableaux 1 et 2 (page 43-44). L'âge moyen au diagnostic était plus élevé dans le 2^{ème} groupe (65 ± 15 ans versus 62 ± 16 ans, $p=0.007$). Dans ce même groupe, les patients avaient plus souvent une insuffisance rénale ($p<0.0001$), une hypertension artérielle ($p=0.04$), des pathologies pulmonaires chroniques ($p=0.02$), une infection poly microbienne ($p=0.02$) et des végétations de grande taille ($p=0.001$), mais moins souvent une atteinte mitrale ($p=0.03$).

Le taux de complications était plus important dans le 2^{ème} groupe ($p<0.0001$) ; aussi bien pour les événements emboliques ($p<0.0001$), les foyers septiques secondaires ($p=0.001$) que pour les complications neurologiques ($p=0.001$) et les AVC ($p=0.009$).

Le recours à la CV dans les 6 mois suivants l'EI était similaire dans les 2 groupes. La mortalité à 6 mois était significativement plus élevée dans le 2^{ème} groupe ($p=0.005$), sans différence sur la mortalité à 45 jour entre les 2 groupes (13 versus 9%).

III.5. Facteurs pronostiques de mortalité à 6 mois

Les facteurs pronostiques indépendants de mortalité à 6 mois étaient : l'âge plus avancé au moment du diagnostic (HR=1.03, 95%CI 1.02-1.05, $p=0.0002$), l'infection sur prothèse valvulaire mécanique (HR=2.41, 95%CI 1.05-5.52, $p=0.04$), l'infection à Staphylocoque doré (HR=4.02, 95%CI 1.43-11.36, $p=0.008$), la présence de végétations (HR=2.07, 95%CI 1.29-3.32, $p=0.003$), la taille des végétations supérieure ≥ 15 millimètres (HR=2.15, 95%CI 1.16-3.97, $p=0.01$) et la survenue d'un AVC au cours de l'épisode d'EI (HR=2.79, 95%IC 1.39-5.62, $p=0.004$) (Tableau 3, page 45).

L'infection à Streptocoque et le recours à la CV étaient associés à un meilleur pronostic en analyse uni- et multi variée (respectivement HR=0.53, 95%CI 0.29-0.96, $p=0.04$ et HR=0.16, 95%CI 0.04-0.67, $p=0.02$).

III.6. Facteurs pronostiques de mortalité tardive

L'analyse multivariée retrouvait comme facteurs pronostiques de mortalité tardive : l'âge avancé au moment du diagnostic (HR=1.03, 95%IC 1.02-1.04, $p<0.0001$), l'infection sur

prothèse valvulaire mécanique (HR=2.04, 95%CI 1.04-4.03, p=0.04), l'infection à SARM (HR=2.04, 95%CI 1.20-3.48, p=0.009), la présence d'un CEM (HR=1.84, 95%CI 1.25-2.72, p=0.002) et la survenue d'un AVC au cours de l'épisode d'EI (HR=1.89, 95%CI 1.13-3.15, p=0.02). L'infection à Streptocoque (HR=0.64, 95%CI 0.46-0.89, p=0.008) et la CV réalisée dans les 6 mois après le diagnostic d'EI (HR=0.41, 95%CI 0.23-0.71, p=0.001) étaient associées à un meilleur pronostic (tableau 4 page 46 et figure 4 et 5, page 51).

Il n'était pas retrouvé pas de différence significative sur la survenue de décès toute cause selon la localisation aortique, mitrale ou sur PM/DAI (Figure 6, page 52).

III.7. Evènements emboliques et complications neurologiques

Les facteurs de risque indépendants de complications emboliques et neurologiques sont présentés dans le tableau 5 (page 47). La présence de végétations était associée à un risque accru d'évènements emboliques (OR=1.96, 95%CI 1.32-2.91, p<0.001), de complications neurologiques (OR=1.88, 95%CI 1.21-2.94, p=0.005) et d'AVC (OR=1.70, 95%CI 1.04-2.77, p=0.04). L'âge avancé et l'infection à Streptocoque étaient associés à une diminution du risque d'évènements emboliques (respectivement OR=0.99, 95%CI 0.98-1.00, p=0.02 et OR=0.64, 95%CI 0.44-0.93, p=0.02), de complications neurologiques (respectivement OR=0.99, 95%CI 0.97-1.00, p=0.04 et OR=0.51, 95%CI 0.32-0.80, p=0.004). Seule l'infection à Streptocoque était associé à un risque d'AVC plus bas (OR=0.57, 95%CI 0.34-0.93, p=0.03).

III.8. Recours à la chirurgie valvulaire

Les facteurs prédictifs indépendants de recours à la CV durant la phase hospitalière étaient : l'infection sur valve native (HR=1.58, 95%CI 1.04-2.39, p=0.03), la localisation aortique (HR=1.46, 95%CI 1.02-3.14, p=0.04), la taille des végétations ≥ 15 millimètres (HR=2.11, 95%CI 1.41-3.14, p=0.0003), la présence d'un abcès (HR=1.61, 95%CI 1.13-2.30, p=0.009) et la déhiscence de prothèse (HR=2.33, 95%CI 1.15-4.72, p=0.02). (tableau 6, page 48). Enfin, le taux de recours à la CV prédominait nettement durant la 1^{ère} année puis se stabilisait par la suite (figure 7, page 52).

IV. Discussion

IV.1. Nos résultats

Dans notre étude, les taux de mortalité à 6 mois et à long terme étaient respectivement de 15 et 40%. Les facteurs pronostiques de mortalité à long terme concordent avec ceux retrouvés à plus court terme. Nos résultats confirment le bénéfice apparent de la CV sur le pronostic à moyen et long terme.

IV.2. Analyse de la population et évolution épidémiologique

A notre connaissance, notre série de patients est une des plus importantes cohortes monocentriques avec une analyse exhaustive de patients consécutifs porteurs d'EI et avec un suivi aussi long. Elle reflète les patients de la " vraie vie " pris en charge pour EI.

L'incidence annuelle de l'EI dans notre étude était de 36 cas par millions d'habitants, conforme aux données de la littérature ; estimée en France à environ 30 cas par million d'habitants [2], et dans les différentes études internationales entre 30 à 90 cas par millions d'habitants [5,6,9-12].

La plupart des caractéristiques des patients étaient comparables à celles retrouvées dans les différentes études. Cependant, l'âge moyen de notre population était un peu plus élevé (64 ans versus 60 ans dans diverses études) [9,13-18], ce qui reflète à notre sens les caractéristiques réelles de ces patients, et témoigne d'un possible biais de sélection des études déclaratives. Ces dernières années, le profil des patients s'est également modifié avec des patients plus âgés (61 ans avant 2003 versus 65 ans ces 10 dernières années) et présentant plus de comorbidités. Cette évolution pourrait expliquer un taux de mortalité précoce plus important sur la 2^{nde} décennie.

Concernant les facteurs prédisposant, la diminution des taux d'EI avec atteinte mitrale semble être le reflet indirect de la diminution des valvulopathies post rhumatismales comme cela a été démontré dans d'autres études [2,3,6,9]. Le taux d'EI sur PM ou DAI était stable entre les 2 périodes avec cependant une augmentation non significative sur la 2^{ème} période, décrite dans d'autres études [2,10].

IV.3. Pronostic et données microbiologiques

De nombreuses études ont montré l'association ntre infection à Staphylocoque et pronostic péjoratif à court et long terme [6,14,17,19-21]. Dans l'étude de Garcia et al. [22], l'infection à Staphylocoque doré était associé à un risque accru de complications neurologiques (HR=2.47), d'accident ischémique (HR=1.77) et d'hémorragique cérébrale (HR=2.35). De

même, il était un facteur prédictif de mortalité précoce (HR=2,24). Les résultats de notre étude vont dans ce sens, avec un taux d'EI à Staphylocoque concordant avec les données de la littérature d'environ 30% [2,6,22] et un plus mauvais pronostic de ces patients à moyen et long terme. Par ailleurs, l'infection à SARM est un facteur prédictif indépendant de mortalité à long terme ; cette observation renforce l'idée d'un germe virulent et difficile à éradiquer. D'autres parts, l'infection à Streptocoque était associée à un meilleur pronostic à 6 mois et à long terme ; et à un moindre risque d'évènements emboliques, de complications neurologiques et d'AVC. La comparaison des caractéristiques des patients avec EI à Streptocoque versus Staphylocoque montre que le profil des patients est très différent (Annexe 1, page 53). Les patients atteints d'une infection à Staphylocoque présentaient plus de comorbidités (plus d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale, de pathologie pulmonaire chronique), cependant, l'analyse multivariée confirmait l'impact péjoratif de l'infection à Staphylocoque sur la mortalité.

IV.4. Données échocardiographiques et stratification du risque

Dans notre étude, la présence de végétations était un des facteurs pronostiques de mortalité à 6 mois (HR=2.07). Différentes études sur le sujet ont montré des résultats contradictoires. Les études de Chu et al.[4] et de San Roman et al.[21] ne montraient pas d'association entre données échocardiographiques et mortalité hospitalière. A l'opposé, une étude plus récente de Thuny et al[17] montrait que des végétations de taille ≥ 15 millimètres était un facteur prédictif de mortalité à 1 an. Dans celle de Gálvez-Acebal et al.[14], la présence de végétations > 20 mm n'était pas un facteur pronostique de mortalité, alors que, l'extension

périannulaire de l'infection était associée à une augmentation de la mortalité hospitalière (HR=1.82).

Par ailleurs, la présence de végétations était un facteur de risque indépendant d'évènements emboliques (OR=1.16), de complications cérébrales (OR=1.88) et d'AVC (OR=1.70). On retrouve ces résultats dans l'étude de García-Cabrera et al.[22] qui trouvait comme facteur pronostique de complications neurologiques (d'accidents ischémiques et hémorragiques) la taille de végétations ≥ 30 mm (HR=1.91). Malgré le manque de données échocardiographiques chez 19% de nos patients, notre étude confirme l'intérêt de l'échocardiographie dans la stratification du risque de décès et de complications emboliques. Une analyse plus précise des données échocardiographiques et notamment de certaines caractéristiques des végétations (mobilité), leur association à certains germes (staphylocoque) serait intéressante afin de préciser leur association au pronostic des patients.

IV.5. Complications et pronostic

Dans notre étude, la seule complication initiale associée à un mauvais pronostic à 6 mois et à long terme était la survenue d'AVC (respectivement HR=2.79 et HR=1.89). De nombreuses études se sont intéressées au devenir des patients avec complications neurologiques et montraient qu'elles n'impactaient pas de la même manière le pronostic. Dans l'étude de Thuny et al.[23], les patients avec complications neurologiques asymptomatiques ou ayant présenté un accident ischémique transitoire avaient un pronostic proche de ceux sans complications neurologiques, comparés à ceux ayant présenté un AVC dont le pronostic était plus mauvais. De même, dans l'étude de García-Cabrera et al.[22] les AVC ischémiques modérés ou sévères

et les hémorragies cérébrales étaient des facteurs de risque de mortalité mais ce n'était pas le cas pour les AVC de petite taille.

Les complications emboliques n'apparaissaient pas dans notre étude comme facteur pronostique de mortalité. Cependant, le délai de survenue de ces complications est important à préciser et pourrait faire l'objet d'une prochaine étude. En effet, après la mise en place de l'antibiothérapie, les patients à risque d'évènements emboliques, dont le traitement préventif est principalement chirurgical, doivent être identifiés [17,23-25]. L'étude de Hubert et al.[26] a développé un modèle de prédiction des évènements emboliques basé sur les données cliniques (âge, diabète, antécédents d'évènements emboliques et fibrillation atriale), échocardiographiques (taille de la végétation) et bactériologiques (staphylocoque). Ce modèle permettrait d'identifier les patients qui bénéficieraient le plus d'une chirurgie précoce.

Contrairement à plusieurs études [14,15,27], nos résultats n'ont pas montré d'association entre IC et pronostic. Cependant, 2 points ont pu influencer ces résultats : 1) le délai de survenue de l'IC durant l'évolution de l'EI 2) le degré d'IC. L'étude de Roder et al.[28] montrait que l'IC survenue précocement n'était pas associée à une augmentation de la mortalité, tandis que l'IC survenue tardivement était associée à un mauvais pronostic. De même, les patients ayant eu un épisode d'IC minime n'avaient pas le même pronostic que ceux ayant avec un épisode d'IC plus sévère [29].

Dans notre étude, le taux de mortalité hospitalière était plus bas que celui cité dans différentes études. Cette différence de mortalité pourrait s'expliquer par l'inclusion d'EI possibles selon les critères de Duke, sans lésions échocardiographiques, reflet d'une infection probablement moins virulente entraînant moins de délabrement valvulaire et moins de complications (IC et AVC). Un biais de sélection dans les études reposant sur des registres déclaratifs incluant des formes plus graves d'EI pourrait parallèlement expliquer cette différence.

IV.6. Impact de la chirurgie valvulaire

Notre taux de CV est situé parmi les plus bas recensés par les différentes études (26% durant la phase hospitalière) [6,7,30]. On constate cependant une tendance non significative à l'augmentation du recours à la CV précoce depuis 2004.

Nos résultats confirment l'impact positif de la CV sur la mortalité, conformément aux dernières études [7,30,31]. Elle était associée à une diminution de la mortalité à 6 mois (HR=0,16) et à long terme (HR=0,41). Cependant il n'est pas possible avec nos données actuelles de définir le délai optimal de prise en charge chirurgicale. L'étude de Kang et al.[32], montrait un bénéfice net de la CV précoce chez des patients sélectionnés (jeunes, avec faible risque opératoire), cependant ces résultats ne sont pas généralisables. L'étude de Bannay et al.[7], concluait à un bénéfice de la chirurgie sur la mortalité à 5 ans sans bénéfice sur la mortalité hospitalière.

L'EI sur valve native était un des facteurs prédictifs de recours à la CV dans notre étude. Ce point est intéressant : dans l'étude de Bannay et al.[7], l'analyse en sous groupe suggérait que les patients qui bénéficieraient le plus d'une prise en charge chirurgicale seraient les patients avec infection sur valve native. Une autre étude de Tleyjeh et al.[33] observait un impact négatif de la CV chez les patients avec EI sur prothèse valvulaire. Notre cohorte comporte 116 patients porteurs de prothèses valvulaires et pourrait faire l'objet d'un travail futur sur l'impact de la CV chez ces patients.

Un autre facteur prédictif de recours à la CV était la localisation aortique de l'EI. Dans l'étude de Nadji et al.[27], la localisation aortique était plus fréquente chez les patients avec EI sur cœur gauche compliquée d'IC. Cette observation suggère que lors d'une EI aortique, les dommages valvulaires peuvent être plus sévères, entraînant rapidement de l'IC et menant plus

souvent à la CV précoce. Comparée à l'atteinte mitrale, on observait autant d'IC, de choc cardiogénique ou de végétations dans les 2 groupes (Annexe 2, page 54). Certaines données échographiques (de sévérité des fuites valvulaires, de diamètre ventriculaire, ou d'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) sont sûrement nécessaires pour évaluer plus précisément la relation entre localisation aortique de l'EI et recours plus fréquent à la chirurgie.

IV.7. Limites

Notre étude est limitée par son caractère rétrospectif et monocentrique. Cependant elle reflète les caractéristiques d'une population de la vie réelle, et est complémentaire aux données rapportées par des études prospectives ou des registres déclaratifs qui ont sans doute une exhaustivité moindre.

Une autre limitation de notre étude réside dans la modification de prise en charge des EI durant notre long suivi et c'est pourquoi nous avons essayé d'évaluer cet effet-temps en faisant une analyse sur 2 périodes consécutives.

Nos patients provenaient uniquement d'un centre de référence, entraînant une possible surestimation des cas compliqués, mais il est actuellement peu envisageable de concevoir la prise en charge de l'EI en ambulatoire et en dehors d'un centre hospitalier avec accès à un plateau cardiologique et/ou chirurgical.

Enfin, nous n'avons pas les données échocardiographiques de tous nos patients ni la quantification des fuites valvulaires ayant pu rentrer dans la décision d'un traitement chirurgical. De même, l'absence de distinction entre données ETT ou ETO peut biaiser les

résultats avec une possible sous-estimation des informations comme la taille des végétations ou l'extension périannulaire de l'infection à l'échocardiographie transthoracique.

V. Conclusion

Dans notre étude basée sur une population de la vie réelle, le taux de mortalité des EI était élevé : 15% à 6 mois et 40% à 5 ans de suivi. Nos résultats confirment le bénéfice apparent de la CV sur la mortalité à 6 mois et à long terme.

Les facteurs prédictifs de mortalité retrouvés à 6 mois sont concordant avec ceux retrouvés à long terme. L'âge plus élevé au moment du diagnostic, l'infection sur prothèse valvulaire mécanique, l'infection à staphylocoque doré ou à SARM, la présence de végétations ou d'un CEM et la survenue d'un AVC au cours de l'épisode d'EI étaient des facteurs pronostiques indépendants de mortalité à 6 mois et à long terme. La présence de végétations était un facteur de risque indépendant de mortalité à 6 mois et était significativement associée à la survenue d'évènements emboliques, de complications neurologiques et d'AVC. Enfin, la localisation aortique et l'infection sur valve native étaient des facteurs prédictifs de recours à la CV précoce.

VI. Bibliographie

- [1] Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis: lecture I. *Lancet*; 1885.
- [2] Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1968–76.
- [3] Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing Profile of Infective Endocarditis Results of a 1-Year Survey in France. *JAMA J Am Med Assoc* 2002;288:75–81.
- [4] Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745–9.
- [5] 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* 2011;11:48.
- [6] Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, 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.
- [7] Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia J-F, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2009;32:2003–15.
- [8] Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200–9.
- [9] Correa de Sa DD, 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 Mayo Clin* 2010;85:422–6.
- [10] Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010;31:1890–7.
- [11] Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, Brochet E, Trouillet J-L, et al. The Changing Clinical Aspects of Infective Endocarditis: Descriptive Review of 90 Episodes in a French Teaching Hospital and Risk Factors for Death. *J Infect* 2002;45:246–56.

- [12] Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A Systematic Review of Population-Based Studies of Infective Endocarditis. *Chest J* 2007;132:1025.
- [13] 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 Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007;44:364–72.
- [14] Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis* 2010;10:17.
- [15] Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, et al. Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a Finnish teaching hospital during 1980–2004. *BMC Infect Dis* 2007;7:78.
- [16] Netzer ROM, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart Br Card Soc* 2002;88:61–6.
- [17] Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69–75.
- [18] Bishara J, Leibovici L, Israel DG, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1636–43.
- [19] Selton-Suty C, Celard 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.
- [20] Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA J Am Med Assoc* 2003;289:1933–40.
- [21] 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* 2007;120:369.1–7.
- [22] García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurologic Complications of Infective Endocarditis: Risk Factors, Outcome, and Impact of Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Study. *Circulation* 2013.
- [23] Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta J-P, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155–61.

- [24] Thuny F, Habib G, Le Dolley Y, Canault M, Casalta J-P, Verdier M, et al. Circulating matrix metalloproteinases in infective endocarditis: a possible marker of the embolic risk. *PloS One* 2011;6:e18830.
- [25] Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1365–71.
- [26] Hubert S, Thuny F, Resseguier N, Giorgi R, Tribouilloy C, Le Dolley Y, et al. Prediction of Symptomatic Embolism in Infective Endocarditis: Construction and Validation of a Risk Calculator in a Multicenter Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2013.
- [27] Nadji G, Rusinaru D, Remadi J-P, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail* 2009;11:668–75.
- [28] Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, et al. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 1-year experience in Denmark. *Arch Intern Med*. 1999; 159:464-469.
- [29] Matantz PR, Alderman MH, Tobin JN. Diagnostic heterogeneity in clinical trials for congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1988;109:55-61.
- [30] Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA J Am Med Assoc* 2003;290:3207–14.
- [31] 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 J Am Med Assoc* 2011;306: 2239-2247.
- [32] Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466–73.
- [33] Tleyjeh IM, Ghomrawi HMK, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007;115:1721–8.

VII. Article en anglais pour soumission dans une revue avec comité de lecture : Long-term outcome of Infective Endocarditis: a review of 616 cases from 1990 to 2012

Abstract

Aims. To describe outcome and prognosis factors of 6-months and long-term mortality in a real life cohort of patients treated for Infective Endocarditis (IE).

Methods. 616 patients admitted in an academic hospital for definite or probable IE between 1990 and 2012 were retrospectively included in this study.

Results. The mean follow up was 5 ± 6 years. The 6-months and long-term mortality were respectively 15 and 40%. Older age (HR=1.03, 95%CI 1.02-1.05, $p=0.0002$), mechanical valve prosthesis infection (HR=2.41, 95%CI 1.05-5.52, $p=0.04$), *Staphylococcus aureus* infection (HR=4.02, 95%CI 1.43-11.36, $p=0.008$), vegetations (HR=2.07, 95%CI 1.29-3.32, $p=0.003$), vegetation size ≥ 15 mm (HR=2.15, 95%CI 1.16-3.97, $p=0.01$) and stroke (HR=2.79, 95%CI 1.39-5.62, $p=0.004$) were predictors of 6-month mortality. Independent predictors of long-term mortality were the older age (HR=1.03, 95%CI 1.02-1.04, $p<0.0001$), mechanical valve prosthesis infection (HR=2.04, 95%CI 1.04-4.03, $p=0.04$), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection (HR=2.04, 95%CI 1.20-3.48, $p=0.009$), major echocardiographic criteria (HR=1.84, 95%CI 1.25-2.72, $p=0.002$) and stroke (HR=1.89, 95%CI 1.13-3.15, $p=0.02$). Valve surgery was performed in 37% of cases and was associated with a decrease in 6-months (HR=0.16, 95%CI 0.04-0.67, $p=0.02$) and long term (HR=0.41, 95%CI 0.23-0.71, $p=0.01$) mortality.

Conclusion. In our study, prognostic factors for long-term mortality were consistent with those found in the short-term. Our results confirm the apparent benefit associated with VS on 6-months and long-term prognosis.

Keywords: infective endocarditis; mortality; prognosis; valve surgery

Abbreviations and acronyms

IE: infective endocarditis

HF: heart failure

VS: valve surgery

MEC: major echocardiographic criteria

PM: pacemaker

ICD: implantable cardioverter defibrillator

MRSA: methicillin-resistant staphylococcus aureus

MSSA: methicillin-sensible staphylococcus aureus

SD: standard deviation

CI: confidence interval

Infective Endocarditis (IE), described in 1885 by Osler [1] remains a major clinical challenge, with high morbidity and mortality. Despite advances during the past century in diagnosis, medical therapy and surgical treatment, mortality rates have not changed substantially [2]. The in-hospital mortality rate for patients with IE ranges from 15 to 20% with 6-month mortality approaching 35% [2–7]. Whereas the short-term prognosis of IE is well known, data on long term prognosis are scarce. Moreover, many studies on the prognosis of IE suffer from biases and limitations, most analysis studies coming from declaratives registries, with relatively low number of cases and evaluation of few predictors of prognosis.

The prognosis of patients who survived the initial hospital phase of an IE may not be similar to that in the general population thereafter. Patients with IE may suffer several events that may impair the long-term prognosis: risk of recurrence of IE, complications related to valve prosthesis, evolution of the cardiac damages resulting from IE and heart failure (HF). Conversely, the benefit of valve surgery (VS) on the short-term prognosis may also extend to a longer term period.

We had the unique opportunity of having epidemiologic data and very long term outcome of a “real life” patients treated in our institution for IE from 1990 to 2012.

The objective of this study was to describe the clinical characteristics, outcome and prognostic factors for 6-months and longer-term mortality in a large cohort of patients seen with IE. We also studied the epidemiological trends of IE during the last two decades and the profile of patients having VS.

Methods

Population

The Centre Hospitalier Régional et Universitaire of Tours serves approximately 400,000 inhabitants and it is the only public institution in an area of about 4,000 km². It includes 4 hospitals on 4 different sites and covers all specialties in medicine and surgery (with a unique cardiac surgery department for an area of 39,151 km²). Identification of all patients with IE seen continuously since January 1990 was performed by search in the hospital discharge records. All clinical reports were examined to validate the diagnosis of IE by the Modified Duke IE Criteria [8]. Only patients with definite or possible IE were included in the study, both of which deserving similar management, and only the first episode of IE was taken into account.

Collected data

The patients' characteristics were obtained in the records of our institution using the computerized codification system filled in for each patient using the International Classification of Diseases (ICD-10) of the WHO and by screening clinical reports.

We verified and collected the following information: date of IE diagnosis, age at diagnosis, sociodemographic data and co morbid conditions, location of IE, predisposing heart conditions (native valve, prosthetic valve, intracardiac device), microbiological data (on laboratory finding or valve culture), transthoracic and/or transoesophageal echocardiography

data (major echocardiographic criteria (MEC): vegetations, abscess and/or prosthetic dehiscence), complications, date and type of surgery (if performed) and outcome.

Complications occurred in diagnosis or during the course of IE were defined by embolic events, secondary septic locations, neurological complications, hemodynamic complications (cardiogenic shock and HF) and conduction disorders (atrioventricular block). Embolic events included all systemic and/or lung emboli (clinical or diagnosed on a routine imaging test) which occurred at or subsequently to the diagnosis of IE. Neurological complications included symptomatic ischemic or hemorrhagic cerebrovascular accidents (strokes), cerebral abscesses or encephalopathy and/or meningitis.

Time surgery was defined from the date of diagnosis of IE to the date of surgery.

The long-term follow-up was conducted by telephone contact and using a search tool from the website of the only regional newspaper of the Région Centre "La Nouvelle République" (<http://nrco.lanouvellerepublique.fr/dossiers/necro/index.php>).

Patients alive but without any news since January 2012 were considered lost to follow-up.

Statistical analysis

The patients' characteristics were given as percentages and means $\pm$ standard deviation. Comparisons between groups were made using chi-square tests to compare categorical variables, and the Student t test for continuous variables.

For incidence of IE, we referred to national and locoregional demographic information provided by the National Institute of Statistics and Economic Studies (www.insee.fr).

Survival curves were obtained by the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test.

Logistic regression model was used to find the association between several independent variables and a dependent variable.

Multivariate analysis with Cox proportional hazard model was used to identify independent characteristics associated with the occurrence of selected events during follow-up. Potential confounding factors were entered into the model for adjustment.

The results were expressed as hazard risk (HR) and 95% confidence intervals (CI). A p value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was carried out with the Statview 5.0 software (Abacus Concepts, Berkeley CA, USA).

Results

The initial screening from the database identified 2,895 patients with suspected diagnosis of IE. We analyzed all clinical reports and confirmed IE (possible or definite) in 631 patients. Fifteen patients seen in the period of the study but whose IE was diagnosed before 1990 were excluded, and a total of 616 patients were thus included in the present analysis (Figure 1).

Incidence

The annual incidence of IE in our population was 36 cases per million inhabitants with an increasing incidence in patients after 50 years and a peak incidence at about 220 cases per million populations between 70 and 80 years (Figure 2). The distribution by age and sex is shown in Figure 2: the median age at diagnosis of IE was 64 years (± 15 years of SD) with a predominance male to female patients (3:1).

Characteristics of IE

Patient characteristics are presented in Table 1. The mean age was 64±16 years. The majority of IE occurred in native valves (448 patients, 78%), 21% (116 patients) in prosthetic valves, including 16% (90 patients) biological prosthesis and 5% (26 patients) mechanical prosthesis. Multiple locations were found in 78 patients (13%), including aortic and mitral location in 66 patients (11%). IE occurred preferentially on left-heart valves (523 patients, 85%). The location was by decreasing order: aortic in 291 patients (47%), mitral in 165 patients (27%), pacemaker (PM) or implantable cardioverter defibrillator (ICD) in 44 patients (7%), tricuspid in 33 patients (5%), pulmonic 1 patient (0%) and unknown in 4 patients (1%).

The causative microorganisms were identified in blood culture or other methods in 86% of cases. *Streptococcus* was the most common causative agent of IE with 223 cases (36%), followed by *Staphylococcus* in 187 cases (30%). *Enterococcus* and other microorganisms were responsible for a total of 18% of EI.

Echocardiographic data was available for 498 patients (81%). Vegetations were found in 359 patients (71%), abscess in 87 patients (17%) and dehiscence of prosthesis in 15 patients (3%).

Complications and outcome

Two hundred sixty-six patients (48%) had presented complications during the course of IE (Table 2). Embolic complications accounted for 30% of complications (189 patients), two-thirds of whom being symptomatic (132 patients, 21%).

On the 533 patients with left-heart IE, neurological complications occurred in 110 patients (20%), mainly represented by strokes (90 patients, 17%). During follow-up, 257 patients (48%) needed VS, which was performed within the 6 months after IE diagnosis in 198

patients (37%). For the majority of patients, VS was performed between the 10th and 45th days after IE diagnosis (100 patients, 19%).

The number of patients lost to follow-up was 132 patients (21%, medium follow-up 3±9 years).

With a mean follow-up of 5±6 years, the overall mortality was 40% (245 patients): 69 patients (11%) in the 45 days after IE diagnosis, 23 patients (4%) between the 45th day and 6th month and 153 patients (25 %) more than 6 months after IE episode.

Epidemiological trend

Tables 1 and 2 show a comparison between the two periods (1990-2003 and 2004-2012). The mean age at diagnosis was higher in the latter group (65±15 versus 62±16 years, p=0.007). In this group, patients more frequently had kidney disease (p<0.0001), hypertension (p=0.04), chronic pulmonary disease (p=0.02), polymicrobial infection (p=0.02) and large vegetations (p=0.001) but less frequent mitral location (p=0.03).

Complication rate was higher in the second group (p<0.0001) for both embolic events (p<0.0001), and secondary septic location (p=0.001) as well as for neurological complications (p=0.001) and stroke (p=0.009).

Rate of cardiac surgery performed within the 6 months after IE was similar in the 2 groups. Six-month mortality was significantly higher in the second group (p=0.005), with no difference in 45 days mortality between the two groups (13 versus 9%).

Prognostic factors of 6-month mortality

Several demographic and clinical factors were associated with fatal outcome in univariate and multivariate analysis. Older age at diagnosis (HR=1.03, 95%CI 1.02-1.05, p=0.0002), mechanical valve prosthesis infection (HR=2.41, 95%CI 1.05-5.52, p=0.04), *Staphylococcus aureus* infection (HR=4.02, 95 %CI 1.43-11.36, p=0.008), vegetations (HR=2.07, 95%CI 1.29-3.32, p=0.003), vegetation size $\geq$ 15 mm (HR=2.15, 95%CI 1.16-3.97, p=0.01) and stroke (HR=2.79, 95%CI 1.39-5.62, p=0.004) were independent predictors of 6-months mortality. *Streptococcus* infection (HR=0.53, 95%CI 0.29-0.96, p=0.04) and VS (HR=0.16, 95%CI 0.04-0.67, p=0.02) were associated with a better prognosis (Table 3).

Prognostic factors for late mortality

In multivariate analysis, prognostic factors for late mortality at the end of follow-up were: older age at diagnosis (HR=1.03, 95%CI 1.02-1.05, p<0.0001), mechanical valve prosthesis infection (HR=2.04, 95%CI 1.04-4.03, p=0.04), *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) infection (HR=2.04, 95%CI 1.20-3.48, p=0.009), MEC (HR=1.84, 95% CI 1.25-2.72, p=0.002) and stroke (HR=1.89, 95%CI 1.13-3.15, p=0.02). *Streptococcus* infection and VS (performed within 6 months after IE diagnosis) were also independently associated with a better prognosis (respectively HR=0.64, 95%CI 0.46-0.89, p=0.008 and HR=0.41, 95%CI 0.23-0.71, p=0.001) (Table 4 and Figures 4 and 5). There was no significant difference in the occurrence of death in the aortic location, mitral location or PM/ICD location of IE (Figure 6).

Requirement for valve surgery

The factors predicting the requirement for VS (performed within 45 days after IE diagnosis) are presented in Table 6. Native valve infection (HR=1.58, 95%CI 1.04-2.39, p=0.03), aortic location (HR=1.46, 95%CI 1.02-3.14, p=0.04), vegetation size $\geq$ 15 mm (HR=2.11, 95%CI 1.41-3.14, p=0.0003), abscess (HR=1.61, 95%CI 1.13-2.30, p=0.009) and prosthesis dehiscence (HR=2.33, 95%CI 1.15-4.72, p=0.02) were significantly associated with the need for surgery. Finally, VS was predominantly performed during the first year after IE diagnosis and with a markedly lower and stable yearly rate thereafter (Figure 7).

Discussion

Our results

In our study, the 6-months and long-term mortality were 15 and 40% respectively. Prognostic factors for long-term mortality (after healing of IE) were consistent with those found in the short-term at the initial phase of IE. Our results confirm the apparent benefit associated with VS on mild- and long-term prognosis.

Population analysis and epidemiological trends

To our knowledge, our cohort is one of the largest single-center series of consecutive IE patients with such a long follow-up, reflecting a "real life " practice which may be different from declarative surveys or registries.

The annual incidence of IE in our study was 36 cases per million, in accordance with data from the literature; estimated in France at approximately 30 cases per million population [2], and in various international studies between 30 to 90 cases per million inhabitants [5,6,9–12]. Most patients' characteristics were relatively similar to those found in previous studies. However, the mean age of our population was slightly higher (63 years old versus 60 years old in various studies) [9,13–18] and this probably reflects the real life nature of our cohort. In addition, the profile of patients changed in recent years with older patients (61 years-old before 2003 versus 65 years-old in the last 10 years) and more frequent comorbidities. This may explain the higher mortality rate in the 2nd group, in spite of a similar in-hospital mortality rate.

The decrease in mitral involvement may reflect the major decrease in the prevalence of chronic rheumatic disease, demonstrated in recent studies [2,3,6,9]. The PM/ICD infection rate was not different between the two periods but a non-significant increase was seen in the second period, as described in other studies [2,10]].

Prognosis and microbiological data

Many studies have shown the association between *Staphylococcus* IE and worse short- and long-term prognosis [6,13,17,19–21]. In the study by Garcia et al. [22], *Staphylococcus aureus* infection was associated with an increased risk of neurological complications (HR=2.47), ischemic complications (HR=1.77) and cerebral hemorrhage (HR=2.35). Similarly, it was a predictor of early mortality (HR=2.24). Our results are in line with some other studies, with a rate of *Staphylococcus* IE of 30% [2,6,17,19] and a worse prognosis for these patients in the mid-and long-term. Moreover, the MRSA infection was an independent predictor of long-term mortality. This observation suggests a more virulent germ which

eradication may be more difficult. Furthermore, *Streptococcus* infection was associated with a lower risk of 6-months and long-term mortality. Comparison of patients' characteristics shows different profile of patient according to the microorganism (Appendix 1). Patients with *Staphylococcus* IE more often had comorbidities (more frequent hypertension, renal failure, chronic lung disease) However, the multivariate analysis confirmed the independent negative impact of *Staphylococcus* infection on mortality.

Echocardiographic data and risk stratification

In our study, the presence of vegetation was one of the prognostic factors for 6-months mortality (HR=2.07). Due to conflicting results even in the recent studies, the relation between survival and echocardiographic findings in IE remains controversial. The studies of Chu et al.[4] and San Roman et al.[21] found that presence of vegetation was not associated with an increased in-hospital mortality. In contrast, a more recent study by Thuny et al.[13] found that vegetation size ≥ 15 mm was a predictor of 1-year mortality. In the study of Gálvez-Acebal et al.[17], the presence of vegetations > 20 mm was not a prognostic factor for mortality, whilst perivalvular extension of infection was associated with increased in-hospital mortality (HR=1.82).

Despite the lack of echocardiographic data in 19% of our patients, our study confirms the value of echocardiography for stratification of the risk of death. Further analysis of echocardiographic data including vegetations characteristics (mobility), and/or association with microorganisms (*staphylococcus*) would be useful to better determine their association with prognosis.

Complications and prognosis

In our study, stroke was the only complication associated with poor 6-months and long-term outcome (HR=2.79 and HR=1.89). Many studies focused on the association between neurological complications and outcome. The prognostic is probably not the same according to the type of neurologic complication. In the study by Snygg et al.[22], prognosis of patients with asymptomatic neurological complications or transient ischemic attack was close to those without neurological complications, even though stroke was clearly associated with poor outcome. Similarly, in the study by García-Cabrera et al.[23], moderate to severe ischemic events and cerebral hemorrhage were independently associated with mortality, but this was not the case for small ischemic events.

Emboic complications are well-recognized complications of IE, occurring in about 30% to 40% of left-sided IE cases [13,17,22,23]. Previous studies have shown that the incidence of embolic events was highest early in the course of IE, typically before or during the first 2 weeks of antibiotic therapy. In our study, embolic events were not associated with higher mortality. However, the time to occurrence of this complication and its relation with prognosis need to be clarified.

Our results do not corroborate the association between HF and worse prognosis, found in several studies [16,17,24]. The timing of HF in the course of IE may influence its prognostic significance. Roder et al.[25] found that the presence of HF early in the disease process was not associated with higher mortality rates, whereas late HF was associated with poorer survival. Furthermore, heterogeneity in methods for HF diagnosis may influence the results [26], with possible differences according to the degrees of HF.

In the present study, the in-hospital mortality rate was lower than that cited in various studies [5–7,9,14,16,27]. Patients with possible IE by the Duke criteria were also included in our

study, and these patients by definition did not have echocardiographic lesions. This may explain our results possibly reflecting less virulent IE with less valvular damages and fewer complications (HF and stroke). By contrast, some biases may also exist in studies based on declarative records including most serious forms of definite EI.

Impact of valve surgery

Surgical rate observed in this study was at the lower end of the range of other reports (26% during the in-hospital phase versus 50% in some others studies) [2,6,7,15]. However, there was a non significant trend towards increased use of early VS after 2004.

Our results may confirm the apparent benefit of VS on mild- and long-term mortality, also suggested in recent studies [7,28,29,30]. Surgery was associated with a decrease in 6-months (HR=0.16) and long-term (HR=0.41) mortality. However, our data do not allow defining the optimal timing of surgery. The study by Kang et al.[28] showed a benefit of early VS in selected patients (young and with low operative risk), but these results should not be generalized without caution. The study of Bannay et al.[7] concluded that VS were beneficial in terms of long term survival, with negative effect on short-term survival.

Interestingly, native valve IE was a predictive factor for VS requirement. In study by Bannay et al. [7], subgroup analysis suggested that the protective effect of VS on mortality may be restricted to patients with native valve IE. Likewise, Tleyjeh et al.[27] also observed, in a subgroup analysis, a negative effect of surgery on mortality for patients with prosthetic valve IE. Whether the subgroup of patients with prosthetic valve benefits or not from VS is an important issue that should be analyzed in a future study.

Another factor associated with the need for VS was the aortic location of EI. In the study by Nadji et al.[24], HF was more frequent in aortic IE in patients with left-sided native valve IE.

These observations suggest that aortic IE may cause more severe valve lesions, more rapidly resulting in HF, which possibly leads to VS. Compared with patients with mitral involvement, patients with aortic IE were similar in main covariates: HF, cardiogenic shock or vegetation (Appendix 2). Some echocardiographic data (e.g. severity of valvular regurgitation, ventricular diameter, or impaired left ventricular ejection fraction) are probably needed to assess more precisely the relationship between aortic location of IE and need for VS.

Limitations

Our study was limited by its retrospective design as well as being the experience of only one centre. However, real-world registry data from a large cohort of consecutive patients are complementary to the data reported in multicentric and declarative studies.

Although, changes in the clinical management of IE may have occurred during the long study period, we have tried to evaluate this time-effect with a separate analysis of 2 periods.

Patients were included from a tertiary referral center in an academic institution so that the percentage of complicated cases may have been overestimated. However, this possible bias is likely to be limited since IE should actually be managed in such hospitals with cardiac and/or surgery platform.

We did not have information on echocardiographic data for all patients whilst quantification of valvular regurgitation is crucial for surgical decision. A bias is also possible if TTE and/or TEE are performed, in case of underestimation of vegetation size or perivalvular extension of infection.

Conclusion

In a contemporary real life series of consecutive patients with IE, we found high mortality rates: 15% at 6 months and 40% at 5 years. Our results confirm the apparent benefit of VS on 6-month and longer-term mortality.

In addition, we found that, the prognostic factors on the short-term at the initial acute phase remain very similar to that for long-term mortality after healing of IE. The older age, presence of mechanical valve prosthesis, *Staphylococcus aureus* or *MRSA* etiology, vegetations or MEC and stroke were independent prognosis factors of 6-months and long-term mortality. Aortic location and native valve involvement were predictors of need for early VS.

REFERENCES

- [1] Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis: lecture I. Lancet; 1885.
- [2] Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. J Am Coll Cardiol 2012;59:1968–76.
- [3] Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing Profile of Infective Endocarditis Results of a 1-Year Survey in France. JAMA J Am Med Assoc 2002;288:75–81.
- [4] Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. Circulation 2004;109:1745–9.
- [5] 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 2011;11:48.
- [6] Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009;169:463–73.

- [7] Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia J-F, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2009;32:2003–15.
- [8] Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200–9.
- [9] Correa de Sa DD, 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 Mayo Clin* 2010;85:422–6.
- [10] Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010;31:1890–7.
- [11] Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, Brochet E, Trouillet J-L, et al. The Changing Clinical Aspects of Infective Endocarditis: Descriptive Review of 90 Episodes in a French Teaching Hospital and Risk Factors for Death. *J Infect* 2002;45:246–56.
- [12] Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A Systematic Review of Population-Based Studies of Infective Endocarditis. *Chest J* 2007;132:1025.
- [13] Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69–75.
- [14] Bishara J, Leibovici L, Israel DG, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, et al. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1636–43.
- [15] Netzer ROM, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart Br Card Soc* 2002;88:61–6.
- [16] Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, et al. Short-term and one-year outcome of infective endocarditis in adult patients treated in a Finnish teaching hospital during 1980–2004. *BMC Infect Dis* 2007;7:78.
- [17] Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis* 2010;10:17.
- [18] 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 Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007;44:364–72.

- [19] Selton-Suty C, Celard 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.
- [20] Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA J Am Med Assoc* 2003;289:1933–40.
- [21] 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* 2007;120:369.1–7.
- [22] Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008;47:23–30.
- [23] García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurologic Complications of Infective Endocarditis: Risk Factors, Outcome, and Impact of Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Study. *Circulation* 2013.
- [24] Nadji G, Rusinaru D, Remadi JP, Jeu A, Sorel A, Tribouilloy V, et al. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail* 2009;11:668–75.
- [25] Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, et al. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 1-year experience in Denmark. *Arch Intern Med*. 1999; 159:464-469.
- [26] Matantz PR, Alderman MH, Tobin JN. Diagnostic heterogeneity in clinical trials for congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1988;109:55-61.
- [27] Tleyjeh IM, Ghomrawi HMK, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007;115:1721–8.
- [28] Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466–73.
- [29] 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 J Am Med Assoc* 2003;290:3207–14.
- [30] 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 J Am Med Assoc* 2011;306:2239–47.

VIII. Légende des figures

Figure 1. Sélection des patients

Figure 2. Incidence des Endocardites Infectieuses par âge et par sexe

Figure 3. Distribution des Endocardites Infectieuses par âge et par sexe

Figure 4. Décès toute cause des patients pris en charge pour Endocardite Infectieuse selon le traitement (traitement chirurgical ou traitement conservateur)

Figure 5. Décès toute cause des patients pris en charge pour Endocardite Infectieuse selon le germe (Streptocoque versus autres microorganismes)

Figure 6. Décès toute cause des patients pris en charge pour Endocardite Infectieuse selon la localisation (localisation isolée sur la valve aortique, mitrale ou pace maker/défibrillateur automatique implantable)

Figure 7. Recours à la chirurgie valvulaire au cours du suivi des patients pris en charge pour Endocardite Infectieuse

IX. Tableaux

Table 1. Characteristics of 621 patients with IE and comparison between 2 periods

Variable	Total N=616 (%)	Period 1990-2003 N=250 (%)	Period 2004-2012 N=366 (%)	p
Age, mean (SD)*, y	63.6 (16)	61.5 (16)	65.1 (15)	0.007
≥75 years	177 (29)	57 (23)	120 (33)	0.007
Sex				
Men	464 (75)	183 (73)	281 (77)	NS
Comorbidity				
Renal failure	67 (11)	10 (4)	57 (16)	<0.0001
Hypertension	237 (38)	84 (34)	153 (42)	0.04
Diabetes	106 (17)	40 (16)	66 (18)	NS
Chronic pulmonary disease	49 (8)	12 (4)	37 (10)	0.02
Coronary artery disease	174 (28)	72 (28)	102 (28)	NS
Alcohol abuse	103 (16)	43 (17)	60 (16)	NS
Atrial Fibrillation	81 (13)	30 (17)	51 (14)	NS
Type of valve infected (n=572)†				
Native valve	448 (78)	190 (81)	258 (77)	NS
Prosthetic	116 (21)	43 (18)	73 (22)	NS
Biological	90 (16)	36 (15)	54 (16)	NS
Mechanical	26 (5)	7 (3)	19 (6)	NS
Native and prosthetic valve	8 (1)	2 (1)	6 (1)	NS
Location				
Aortic	291 (47)	113 (45)	178 (48)	NS
Mitral	165 (27)	79 (31)	86 (23)	0.03
Tricuspid	33 (5)	10 (4)	23 (6)	NS
Pulmonic	1 (0)	1 (0)	0 (0)	NS
Multiple locations	78 (13)	30 (12)	48 (13)	NS
Bivalvular IE	73 (12)	28 (11)	45 (12)	NS
Aortic and mitral	66 (11)	26 (10)	40 (11)	NS
Trivalvular IE	5 (1)	2 (1)	3 (1)	NS
Pace Maker or ICD‡	44 (7)	15 (6)	29 (8)	NS
Undetermined	4 (1)	2 (2)	2 (2)	NS
Causative microorganism				
Streptococcus	223 (36)	96 (38)	128 (35)	NS
Staphylococcus	187 (30)	71 (29)	117 (32)	NS
Staphylococcus aureus	149 (24)	52 (21)	98 (27)	NS
MSSA§	120 (20)	42 (17)	79 (22)	NS
MRSA	29 (4)	10 (4)	19 (5)	NS
CNS¶	2 (0)	1 (0)	1 (0)	NS
Enterococcus	53 (9)	20 (8)	33 (9)	NS
Others	52 (9)	18 (7)	34 (9)	NS
Intracellular bacteria	11 (2)	5 (2)	6 (2)	NS
≥2 microorganisms	12 (2)	1 (0)	11 (3)	0.02
Unknown	89 (14)	44 (18)	45 (12)	NS
Echocardiography (n=498)				
Vegetation	359 (71)	122 (70)	237 (71)	NS
≥15 mm (n=170)	66 (13)	17 (10)	49 (15)	0.001
Abcess	87 (17)	32 (18)	55 (17)	NS
Prosthetic dehiscence	15 (3)	5 (3)	10 (3)	NS

*SD: Standard Deviation †without Pace Maker or Implantable Cardioverter Defibrillator infective endocardite (N=44) ‡ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator §MSSA: methicillin-sensible *staphylococcus aureus* ||MRSA: methicillin-resistant *staphylococcus aureus* ¶CNS: Coagulase Negative Staphylococcus

Table 2. Outcome of patients with IE and comparison between 2 periods

Variable	Total N=621 (%)	Period 1990-2003 N=253 (%)	Period 2004-2012 N=368 (%)	p
Complication	266 (48)	82 (32)	184 (50)	<0.0001
All embolic event	189 (30)	55 (22)	134 (36)	<0.0001
Symptomatic embolic event	132 (21)	40 (16)	92 (25)	0.007
Splenic/hepatic/renal embolic event	49 (8)	11 (4)	38 (15)	0.007
Vascular/coronary embolic event	40 (8)	11 (4)	29 (11)	NS
Pulmonary embolic event	36 (6)	11 (4)	25 (10)	NS
Secondary septic location	82 (13)	20 (8)	62 (24)	0.001
Atrioventricular block	30 (5)	12 (5)	18 (5)	NS
Heart Failure	135 (21)	52 (20)	83 (23)	NS
Cardiogenic shock	25 (4)	1 (0.4)	24 (7)	0.0001
Neurologic complication*	110 (20)	30 (14)	80 (27)	0.001
Stroke	90 (17)	25 (11)	65 (21)	0.009
Brain abscess	8 (1)	0 (0)	8 (2)	-
Encephalopathy/meningitis	12 (2)	5 (2)	7 (2)	NS
Cardiac surgery*	257 (48)	123 (52)	134 (45)	0.002
≤10 days	37 (7)	10 (4)	27 (9)	NS
10 -45 days	100 (19)	43 (18)	57 (19)	NS
45 days-6 months	61 (11)	29 (12)	32 (11)	NS
≥6 months	53 (10)	35 (15)	18 (6)	<0.0001
Unknown	6 (1)	6 (3)	0 (0)	-
Mortality	245 (40)	116 (46)	131 (36)	0.02
6-month mortality	92 (15)	25 (10)	67 (18)	0.005
In-hospital mortality (≤45 days)	69 (11)	22 (9)	47 (13)	NS
Early mortality (45 days- 6 months)	23 (4)	3 (1)	20 (5)	0.006
Late mortality (≥6 month)	153 (25)	89 (36)	64 (17)	< 0.0001
Cardiovascular death	100 (17)	39 (15)	61 (17)	NS
Non cardiovascular death	63 (10)	31 (12)	32 (9)	NS
Cause of death unknown	84 (13)	46 (19)	38 (10)	-

* in patients with left- sided IE only (n=533)

Table 3. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors of 6-months mortality

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i>	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i>
Age	2.14 (1.42-3.23)	0.0003	1.03 (1.02-1.05)	0.0002
Male	1.14 (0.70-1.86)	0.59	-	-
Renal failure	2.33 (1.42-3.83)	0.001	-	-
Chronic pulmonary disease	1.70 (0.93-3.13)	0.09	-	-
Hypertension	1.18 (0.66-1.79)	0.43	-	-
Native valve	0.93 (0.59-1.47)	0.75	-	-
Mechanical	1.96 (0.91-4.24)	0.09	2.41 (1.05-5.52)	0.04
Aortic location	1.26 (0.82-1.92)	0.29	-	-
Mitral location	0.92 (0.60-1.41)	0.70	-	-
Pacemaker or ICD*	1.38 (0.74-2.58)	0.32	-	-
Streptococcus	0.37 (0.22-0.63)	0.0002	0.53 (0.29-0.96)	0.04
Staphylococcus	1.98 (1.31-2.99)	0.001	-	-
Staphylococcus aureus	2.50 (1.65-3.77)	<0.0001	4.02 (1.43-11.36)	0.008
MRSA†	2.59 (1.34-5.00)	0.005	-	-
Unknown microorganism	1.26 (0.74-2.17)	0.39	-	-
Major echographic criteria‡	0.18 (1.09-2.79)	0.02	-	-
Vegetation	1.88 (1.20-2.95)	0.09	2.07 (1.29-3.32)	0.003
Vegetation length >15mm	1.64 (0.93-2.90)	<0.0001	2.15 (1.16-3.97)	0.01
Embolic event	1.93 (1.28-2.92)	0.002	-	-
Stroke	2.97 (1.91-4.61)	<0.0001	2.79 (1.39-5.62)	0.004
Atrioventricular block	1.43 (0.62-3.27)	0.17	-	-
Heart failure	1.91 (0.75-1.91)	0.83	-	-
Cardiogenic shock	3.16 (1.64-6.10)	0.0006	-	-
Surgery§	0.29 (0.16-0.53)	<0.0001	0.16 (0.04-0.67)	0.02
≤ 10 days	0.93 (0.38-2.30)	0.88	-	-
≤ 45 days	0.41 (0.61-0.79)	0.008	-	-

CI: Confidence Interval *ICD: Implantable Cardiac Defibrillator †MRSA: methicillin-resistant *staphylococcus aureus* ‡Major echographic criteria designed vegetation, abscess or prosthetic dehiscence §surgery performed during the 6 months after IE diagnosis

Table 4. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors of late mortality

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Hazard Ratio (CI 95%)	<i>p</i>	Hazard Ratio (CI 95%)	<i>p</i>
Age	1.04 (1.03-1.05)	<0.0001	1.03 (1.02-1.04)	<0.0001
Male	1.12 (0.83-1.49)	0.46	-	-
Renal Failure	2.12 (1.49-3.00)	<0.0001	-	-
Chronic pulmonary disease	1.84 (1.24-2.73)	0.003	-	-
Hypertension	1.28 (0.99-1.64)	0.06	-	-
Native valve	0.81 (0.61-1.07)	0.14	-	-
Mechanical	1.72 (0.96-3.08)	0.07	2.04 (1.04-4.03)	0.04
Aortic location	1.20 (0.92-1.55)	0.18	-	-
Mitral location	0.93 (0.72-1.20)	0.58	-	-
Pacemaker or ICD*	1.35 (0.88-2.08)	0.17	-	-
Streptococcus	0.65 (0.50-0.86)	0.002	0.64 (0.46-0.89)	0.008
Staphylococcus	1.29 (0.99-1.69)	0.06	-	-
Staphylococcus aureus	1.51 (1.14-2.00)	0.004	-	-
MRSA†	2.58 (1.63-4.10)	<0.0001	2.04 (1.20-3.48)	0.009
Unknown Microorganism	0.83 (0.58-1.18)	0.30	-	-
Major echographic criteria‡	1.36 (0.94-1.96)	0.10	1.84 (1.25-2.72)	0.002
Vegetation	1.57 (1.21-2.04)	0.0007	-	-
Vegetation length≥15mm	1.23 (0.81-1.84)	0.33	-	-
Emboic event	1.33 (1.01-1.75)	0.04	-	-
Stroke	1.73 (1.25-2.40)	0.001	1.89 (1.13-3.15)	0.02
Atrioventricular block	1.33 (0.79-2.25)	0.28	-	-
Heart Failure	1.10 (0.82-1.48)	0.51	-	-
Cardiogenic shock	2.67 (1.55-4.61)	0.0004	-	-
Surgery §	0.38 (0.29-0.50)	<0.0001	-	-
≤6-months surgery	0.48 (0.36-0.65)	<0.0001	0.41 (0.23-0.71)	0.001
≤45 days	0.59 (0.42-0.83)	0.003	-	-

CI: Confidence Interval * ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator †MRSA: methicillin-resistant *staphylococcus aureus* ‡Major echographic criteria designed vegetation, abscess or prosthetic dehiscence §Surgery performed during the follow-up

Table 5. Unadjusted and adjusted multivariate analysis of odds ratio of risk factors associated with embolic event, neurologic complication and stroke

	Unadjusted OR (95% CI)	<i>p</i>	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i>
Embolic event (n=189)				
Age	0.98 (0.97-0.99)	0.003	0.99 (0.98-1.00)	0.02
Hypertension	0.72 (0.51-1.04)	0.08	-	-
Heart failure	0.61 (0.39-0.95)	0.03	-	-
Atrial fibrillation	0.61 (0.35-1.06)	0.08	-	-
Aortic location	1.22 (0.86-1.74)	0.27	-	-
Mitral location	0.90 (0.63-1.29)	0.57	-	-
Streptococcus	0.72 (0.50-1.04)	0.08	0.64 (0.44-0.93)	0.02
Vegetation	2.26 (1.57-3.28)	<0.0001	1.96 (1.32-2.91)	<0.001
Vegetation ≥15 mm	2.53 (1.51-4.24)	0.0004	1.79 (1.03-3.14)	0.04
Valvular surgery†	1.33 (0.89-1.99)	0.16	-	-
Early valvular surgery‡	1.08 (0.53-2.20)	0.83	-	-
Neurologic Complication* (n=114)				
Age	0.98 (0.97-0.99)	0.03	0.99 (0.97-1.00)	0.04
Mechanical prosthetic valve	1.91 (0.83-4.73)	0.13	-	-
Streptococcus	0.51 (0.33-0.81)	0.004	0.51 (0.32-0.80)	0.004
Vegetation	1.83 (1.18-2.84)	0.07	1.88 (1.21-2.94)	0.005
Valvular surgery†	0.84 (0.52-1.37)	0.49	-	-
Early valvular surgery‡	0.69 (0.28-1.68)	0.41	-	-
Stroke* (n=90)				
Aortic location	1.25 (0.76-2.07)	0.38	-	-
Mitral location	0.86 (0.54-1.37)	0.53	-	-
Native valve	0.71 (0.42-1.19)	0.19	-	-
Mechanical	2.18 (0.92-5.14)	0.08	-	-
Streptococcus	0.56 (0.34-0.91)	0.02	0.57 (0.34-0.93)	0.03
Vegetation	1.62 (1.00-2.60)	0.05	1.70 (1.04-2.77)	0.04
Cardiac surgery†	0.82 (0.46-1.40)	0.46	-	-
Early valvular surgery‡	0.74 (0.28-1.97)	0.55	-	-

OR: Odds Ratio CI : Confidence Interval *In patients with left sided infective endocarditis only †surgery performed during the 45 days after infective endocarditis diagnosis ‡surgery performed during the 10 days after infective endocarditis diagnosis

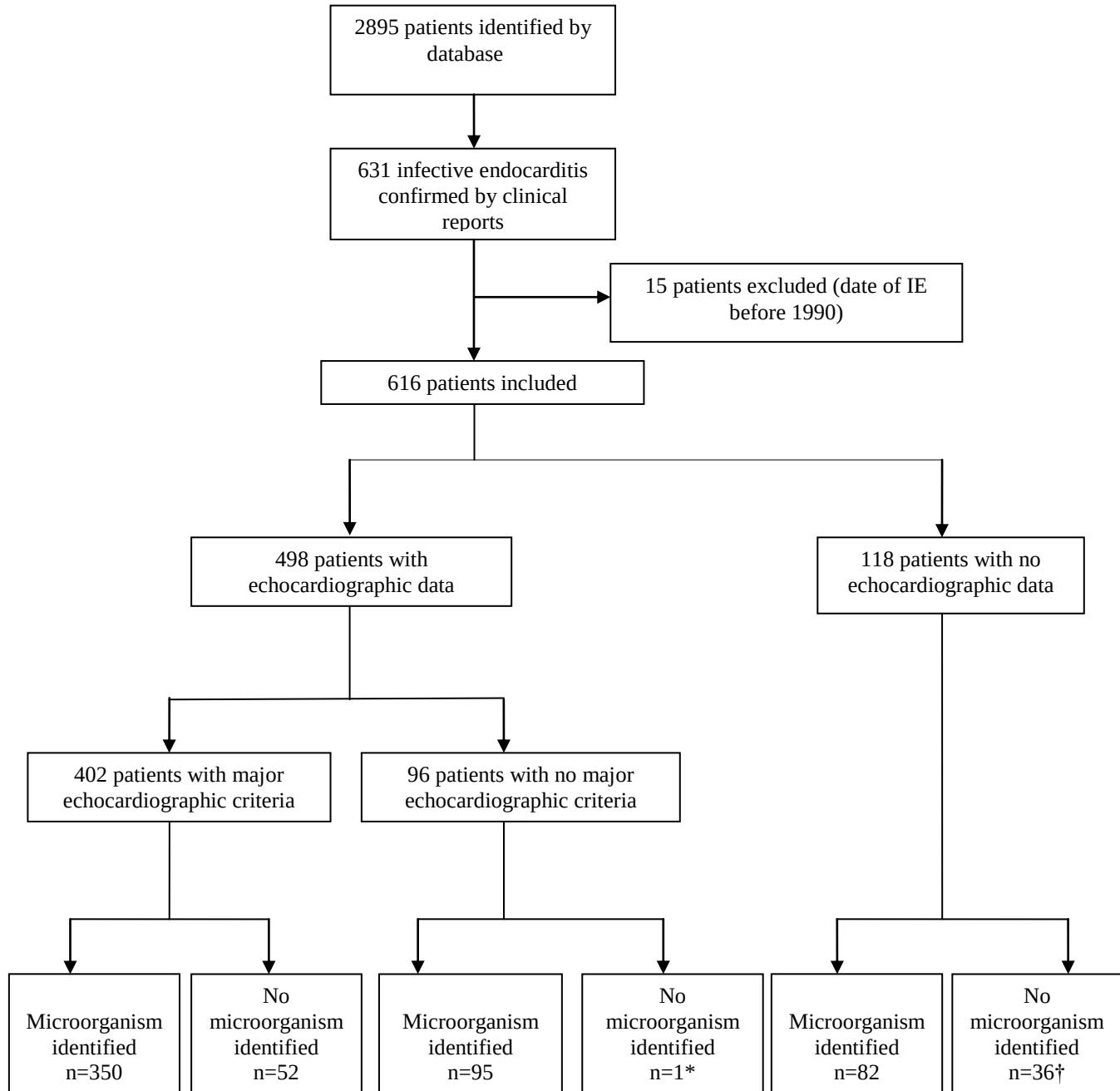
Table 6. Unadjusted and adjusted multivariate analysis of hazard ratio of predictors of cardiac surgery* (533 patients with a left-sided infective endocarditis, adjusted Cox model, n=527†)

	Unadjusted HR (95% CI)	<i>p</i>	Adjusted HR (95% CI)	<i>p</i>
Age	0.98 (0.97-0.99)	0.003	0.99 (0.97-0.99)	0.01
Male	1.52 (0.92-2.38)	0.06	-	-
Renal failure	0.56 (0.28-1.15)	0.12	-	-
Native valve	1.77 (1.07-2.90)	0.03	1.58 (1.04-2.39)	0.03
Aortic location	2.14 (1.38-3.30)	0.001	1.46 (1.02-3.14)	0.04
Streptococcus	0.93 (0.66-1.31)	0.68	-	-
Staphylococcus	1.12 (0.77-1.65)	0.58	-	-
Vegetation	1.92 (1.33-2.79)	0.001	-	-
Vegetation length ≥ 15 mm	1.94 (1.21-3.13)	0.006	2.11 (1.41-3.14)	0.0003
Abscess	2.01 (1.36-2.98)	0.0004	1.61 (1.13-2.30)	0.009
Prosthesis dehiscence	2.31 (1.08-4.95)	0.03	2.33 (1.15-4.72)	0.02
Atrioventricular Block	1.93 (1.09-3.42)	0.02	-	-
Heart Failure	0.66 (0.42-1.05)	0.08	-	-
Embolic event	1.36 (0.95-1.95)	0.09	-	-
Stroke	1.08 (0.67-1.74)	0.75	-	-

HR: Hazard Ratio ; CI: ConfidenceInterval * performed within 45 days after infective endocarditis diagnosis
†missing data for 6 patients

X. Figures

Figure 1. Patient selection



* per operative finding

† patients with no identified microorganism or no microbiological data

Figure 2.

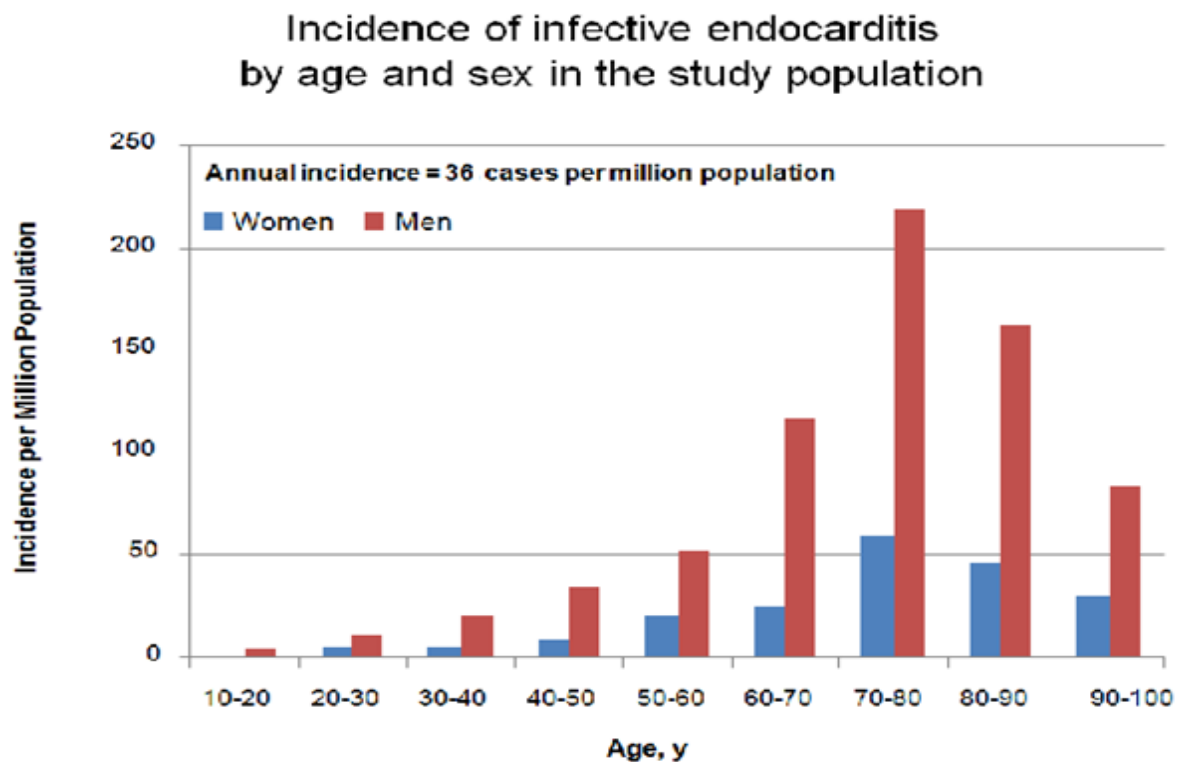


Figure 3.

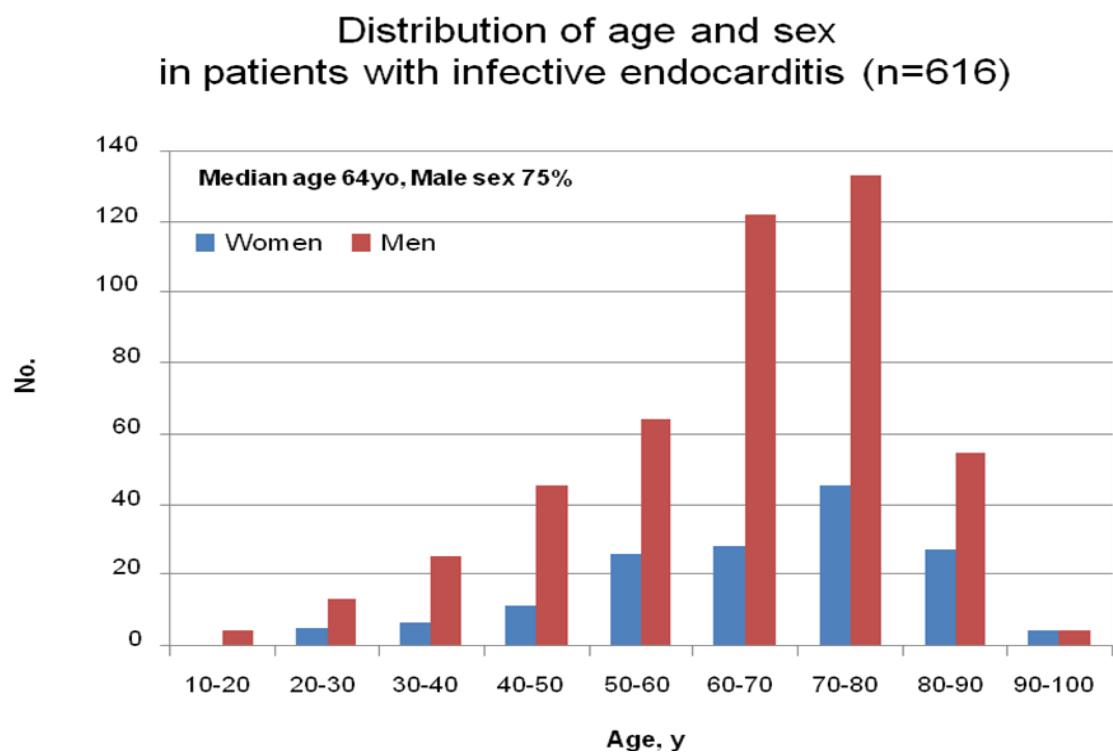


Figure 4.

All-cause death in patients with left-sided infective endocarditis
527 patients, 1771 ± 2123 days FU, 212 deaths

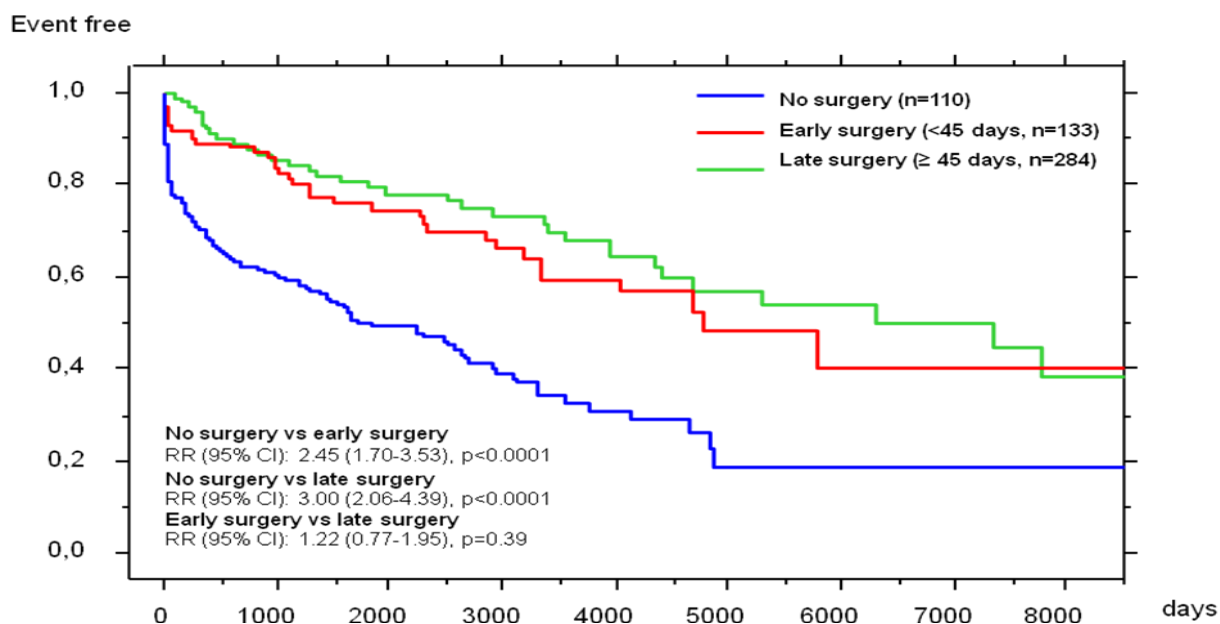


Figure 5.

All-cause death in patients with infective endocarditis
616 patients, 1743 ± 2087 days FU, 245 deaths

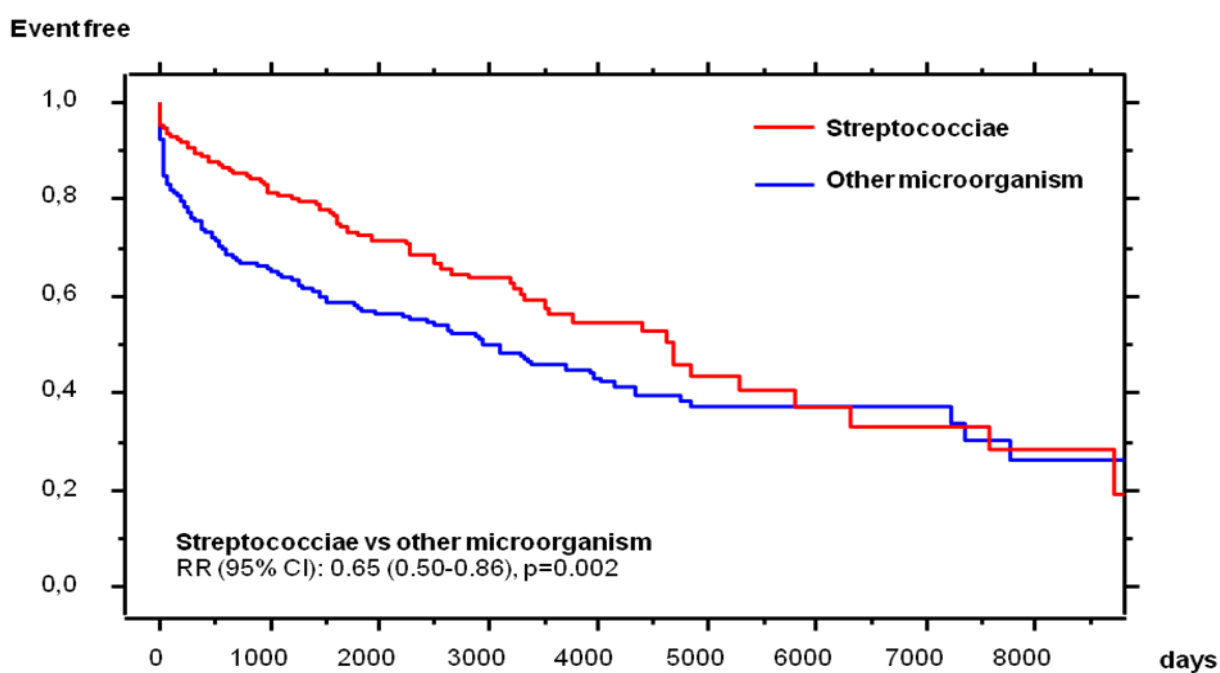


Figure 6.

All-cause death in patients with one-site infective endocarditis
500 patients, 1770 ± 2158 days FU, 194 deaths

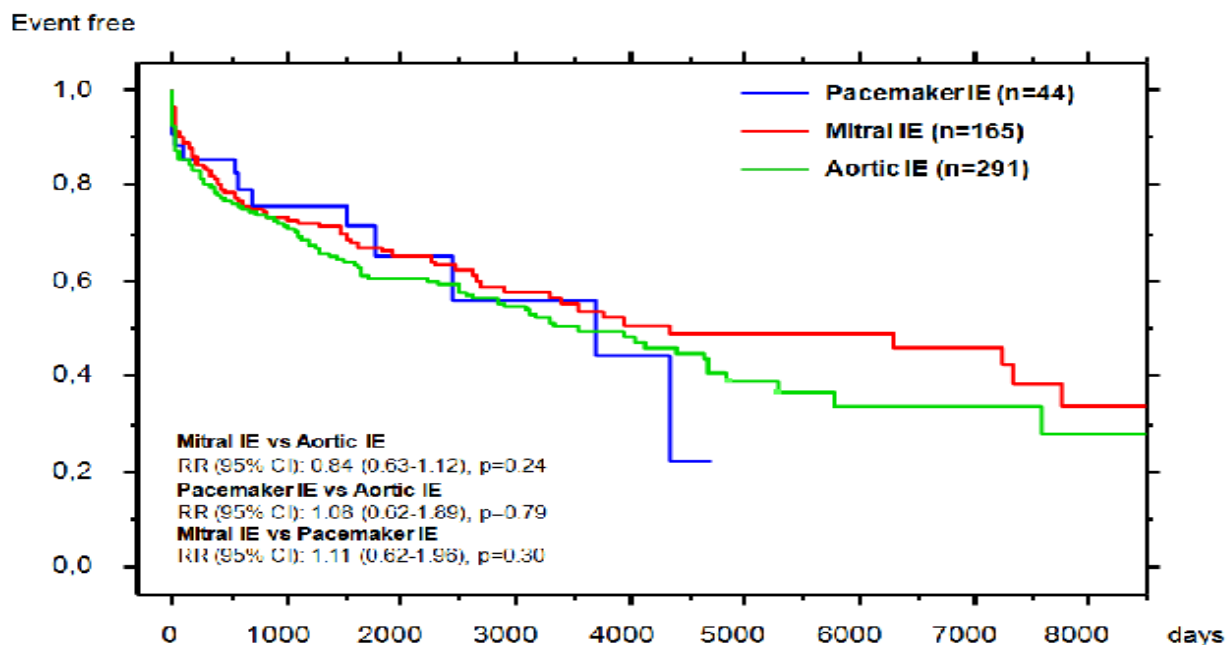
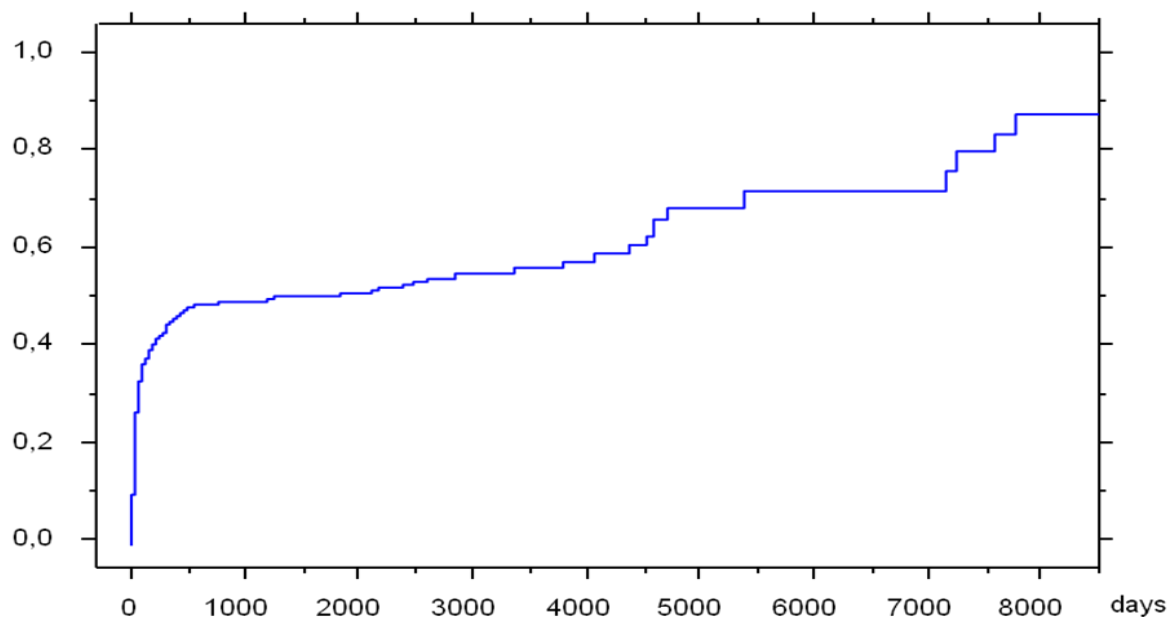


Figure 7.

Need for valve replacement surgery
in patients with left-sided infective endocarditis
533 patients, 851 ± 1528 days FU, 249 events



XI. Appendix

Table 1. Main characteristics of patients with Streptococcus and Staphylococcus IE

	Streptococcus N=223 (%)	Staphylococcus N=187 (%)	P
Age, mean (SD), y	63.9 (14)	62.2 (17)	NS
Male	178 (80)	133 (71)	0.04
Hypertension	72 (32)	83 (44)	0.01
Renal Failure	13 (6)	34 (18)	<0.0001
Chronic pulmonary disease	7 (3)	25 (13)	0.0001
Atrial fibrillation	19 (8)	32 (17)	0.009
Diabetes	36 (16)	35 (19)	NS
Valve Prosthesis	34 (15)	31 (17)	NS
Aortic location	140 (63)	88 (47)	0.001
Mitral location	94 (42)	65 (35)	NS
Pace maker or ICD†	7 (3)	34 (18)	<0.0001
Multiples locations	33 (15)	22 (12)	NS
Vegetation	133 (60)	113 (60)	NS
Vegetation length > 15 mm	28 (13)	20 (11)	NS
Abscess	31 (14)	25 (13)	NS
Prosthetic dehiscence	1 (0.4)	4 (2)	NS
	29 (13)	70 (37)	0.02
Neurologic complication	34 (15)	43 (23)	0.05
Stroke	28 (13)	30 (16)	NS
Atrioventricular block	10 (4)	13 (7)	NS
Heart Failure	36 (16)	42 (22)	NS
Cardiogenic shock	5 (2)	14 (7)	0.012
Surgery	107 (49)	55 (30)	0.0001
Surgery ≤6- months	79 (35)	41 (22)	0.004
≤10 days	11 (5)	11 (6)	NS
10-45 days	42 (19)	24 (13)	NS
45-180 days	26 (12)	6 (3.4)	0.002
> 6 months	27 (12.6)	11 (6)	0.03
Unknown	1 (0.4)	3 (1.6)	NS
Mortality	74 (33)	79 (42)	NS
≤ 6- months	17 (7)	42 (22)	<0.0001
In-hospital	12 (5)	32 (17)	0.0001
45-180 days	5 (2)	10 (5)	NS
> 6- months	57 (25)	37 (20)	NS

SD: Standard Deviation † ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator

Table 2. Main characteristics of patients with Aortic and Mitral IE

	Aortic N=291 (%)	Mitral N=165 (%)	P
Age, mean (SD), y	64.8 (15)	65.4 (15)	NS
Male	233 (80)	113 (68)	0.006
Hypertension	122 (42)	60 (36)	NS
Renal Failure	32 (11)	14 (8)	NS
Chronic pulmonary disease	22 (8)	10 (6)	NS
Atrial fibrillation	33 (11)	25 (15)	NS
Diabetes	52 (18)	23 (14)	NS
Valve Prosthesis	92 (32)	19 (12)	<0.0001
Biological	77 (26)	11 (7)	<0.0001
Mechanical	15 (5)	8 (5)	NS
Staphylococcus	69 (24)	46 (28)	NS
MRSA†	13 (4)	6 (4)	NS
Streptococcus	108 (37)	68 (41)	NS
Unknown microorganism	52 (18)	24 (15)	NS
Vegetation	158 (54)	94 (57)	NS
Vegetation length > 15 mm	25 (9)	18 (11)	NS
Abscess	54 (19)	10 (6)	<0.0001
Prosthetic dehiscence	14 (5)	0 (0)	0.004
Embolic event	93 (32)	44 (27)	NS
Neurologic complication	59 (20)	34 (21)	NS
Stroke	53 (18)	25 (16)	NS
Heart Failure	68 (23)	33 (20)	NS
Cardiogenic shock	12 (4)	5 (3)	NS
Surgery	136 (47)	68 (42)	NS
≤ 6- months	111 (38)	43 (26)	0.009
≤ 10 days	25 (9)	5 (3)	0.02
10-45 days	56 (19)	19 (12)	0.03
45-180 days	30 (10)	19 (12)	NS
Mortality	119 (41)	61 (37)	NS
≤ 6- months	46 (16)	21 (12)	NS
In-hospital (≤ 45 days)	37 (13)	14 (8)	NS
45-180 days	9 (3)	7 (4)	NS

SD: Standard Deviation †MRSA: methicillin-resistant *staphylococcus aureus*

Table 3. Main characteristics of patients who underwent Surgery* versus patients with no surgery (533 patients with left sided infective endocarditis‡)

	Surgery N=192 (%)	No Surgery N=335 (%)	p
Age, mean (SD), y	60.2 (15)	67.0 (14)	0.003
Male	156 (81)	241 (72)	0.02
Hypertension	57 (29)	152 (45)	0.0005
Renal Failure	10 (5)	45 (13)	0.003
Chronic pulmonary disease	9 (5)	24 (7)	NS
Atrial fibrillation	87 (45)	126 (38)	NS
Diabetes	33 (17)	58 (17)	NS
Coronary artery disease	39 (20)	109 (33)	0.003
Valve Prosthesis	35 (18)	87 (26)	0.04
Aortic location	148 (77)	212 (63)	0.001
Mitral location	77 (40)	155 (46)	NS
Streptococcus	80 (42)	132 (39)	NS
Staphylococcus	43 (22)	97 (29)	NS
Vegetation	128 (67)	176 (52)	0.002
Vegetation length > 15 mm	29 (15)	22 (7)	0.001
Abscess	44 (23)	37 (11)	0.0003
Prosthetic dehiscence	10 (5)	5 (2)	0.01
Embolic event	64 (30)	99 (33)	NS
Neurologic complication	38 (23)	76 (10)	NS
Stroke	30 (16)	60 (18)	NS
Atrioventricular block	16 (8)	14 (4)	0.05
Heart Failure	35 (18)	80 (23)	NS
Cardiogenic shock	4 (2)	15 (4)	NS
Mortality	54 (28)	158 (47)	<0.0001
≤ 6- months	12 (6)	69 (21)	<0.0001
≤ 45 days	9 (5)	52 (15)	0.0002
45-180 days	3 (2)	17 (5)	0.04
> 6-months	42 (22)	89 (27)	NS

SD: Standard Deviation *Surgery performed during the 6 months after IE diagnosis ‡missing surgery delay for 6 patients

Table 4. Main characteristics of patients who underwent surgery classified to the time of the intervention (533 patients with left-sided Infective Endocarditis*)

	Surgery ≤ 10 days N=37 (%)	Surgery between 10 and 45 days N=96 (%)	Surgery between 45 days and 6 months N=59 (%)	<i>p</i>
Age, mean (SD), y	59.2 (14)	60.6 (16)	60.5 (14)	NS
Male	31 (84)	78 (81)	47 (80)	NS
Hypertension	10 (27)	30 (31)	17 (29)	NS
Renal Failure	2 (5)	6 (6)	2 (3)	NS
Chronic pulmonary disease	3 (8)	3 (3)	3 (5)	NS
Atrial fibrillation	4 (11)	6 (6)	6 (10)	NS
Diabetes	7 (19)	19 (18)	9 (15)	NS
Valve Prosthesis	3 (8)	17 (18)	15 (25)	NS
Aortic location	32 (86)	76 (79)	40 (68)	NS
Streptococcus	12 (32)	42 (44)	26 (44)	NS
Staphylococcus	11 (30)	25 (26)	7 (12)	NS
Vegetation	31 (84)	62 (65)	37 (59)	0.04
Vegetation length > 15 mm	4 (11)	16 (17)	9 (15)	NS
Abscess	11 (30)	23 (24)	10 (17)	NS
Prosthetic dehiscence	3 (8)	4 (4)	3 (5)	NS
Embolic events	12 (32)	34 (35)	18 (31)	NS
Neurologic complication	6 (16)	20 (20)	12 (20)	NS
Stroke	5 (14)	15 (16)	10 (17)	NS
Atrioventricular block	6 (16)	7 (7)	3 (5)	NS
Heart Failure	7 (19)	15 (16)	13 (22)	NS
Cardiogenic shock	2 (5)	1(1)	1 (2)	NS
Mortality	10 (27)	27 (28)	17 (29)	NS
≤ 6 - months	5 (14)	5 (5)	3 (5)	NS
≤ 45 days	4 (11)	5 (5)	0 (0)	0.05
45-180 days	1 (3)	0 (0)	2 (3)	NS
> 6- months	5 (14)	13 (23)	15 (25)	NS

SD: Standard Deviation *missing surgery delay for 6 patients

Critères modifiés de Dukes pour le diagnostic d'EI

HACEK : *Haemophilus Aphrophilus*, *Haemophilus Paraphrophilus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingeae*

Endocardite certaine • Evidence histologique et/ou microbiologique d'infection lors d'une chirurgie ou à l'autopsie • 2 critères majeurs • 1 critère majeur et 3 critères mineurs • 5 critères mineurs	Endocardite possible • 1 critère majeur et 1-2 critère(s) mineur(s) • 3-4 critères mineurs
Endocardite exclue • Pas d'arguments en faveur d'une endocardite lors d'une chirurgie ou à l'autopsie chez un patient ayant reçu une antibiothérapie pendant 4 jours • Diagnostic alternatif confirmé • Résolution de la maladie avec une antibiothérapie pendant ≤ 4 jours • Ne répond pas aux critères d'une endocardite possible	
Critères majeurs Hémocultures positives pour une endocardite • Microorganismes typiques pour une endocardite, isolés de 2 hémocultures séparées, comme suit : – Streptocoques viridans, <i>Streptococcus bovis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, groupe HACEK* – Entérocoques acquis dans la communauté en l'absence d'un foyer infectieux primaire • Micro-organismes compatibles avec une endocardite, isolés à partir d'hémocultures positives aux conditions suivantes : – Au moins 2 hémocultures positives obtenues ≥ 12 h d'intervalle – Plus de 4 hémocultures positives, dont le premier et dernier prélèvement obtenus à ≥ 1 h d'intervalle • 1 seule hémoculture positive pour <i>Coxiella burnetii</i> ou un titre d'anticorps IgG élevé à $> 1:800$	
Evidence d'une atteinte de l'endocarde • Echocardiographie positive pour une endocardite, définie comme : – Masse intracardiaque oscillant sur la valve ou les structures adjacentes sur le trajet d'un flux turbulent, régurgitant ou sur du matériel implanté en l'absence d'explication anatomique alternative – Abscès – Déhiscence partielle nouvelle sur une valve prothétique • Régurgitation valvulaire nouvelle (un souffle préexistant, s'aggravant ou changeant n'est pas suffisant)	
Critères mineurs • Cardiopathie prédisposante ou toxicomanie intraveineuse • Température $> 38^{\circ}$ • Phénomènes vasculaires : embolie artérielle majeure, infarctus pulmonaire septique, anévrisme mycotique, pétéchies, hémorragie intracrânienne ou conjonctivale, lésions de Janeway • Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, nodules d'Osler, lésions de Roth, facteur rhumatoïde • Evidence microbiologique : hémoculture positive ne remplissant pas les critères majeurs ou évidence sérologique d'une infection active par un organisme responsable d'endocardite	