



**HAL**  
open science

# Rechute d'endocardite infectieuse a enterococcus faecalis sur bioprothèse : à propos de quatre cas

Anthony Giudice

## ► To cite this version:

Anthony Giudice. Rechute d'endocardite infectieuse a enterococcus faecalis sur bioprothèse : à propos de quatre cas. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03096530

**HAL Id: dumas-03096530**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03096530v1>**

Submitted on 5 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## THÈSE D'EXERCICE / DOCTEUR JUNIOR

Phase d'Approfondissement du DES de Biologie Médicale

Soutenue le 18 Décembre 2020

Par M. Anthony GIUDICE  
Né le 8 mars 1993  
À Saint-Etienne

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 12 avril 2017  
portant organisation du troisième cycle des études de Médecine et de Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

### **RECHUTE D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE A *ENTEROCOCCUS FAECALIS* SUR BIOPROTHÈSE : A PROPOS DE QUATRE CAS**

----oOo----

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc ROLAIN  
Membres : Madame le Docteur Frédérique GOURIET (Directrice de thèse)  
Monsieur le Docteur Jean-Paul CASALTA  
Monsieur le Docteur Olivier DAUWALDER

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020



## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Jean-Marc Rolain,**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

### **A Madame le Docteur Frédérique Gouriet,**

Je te remercie de tout le travail et toute l'énergie que tu as mis dans cette thèse. Tes compétences et ton professionnalisme m'ont été d'une grande aide dans cette épreuve. J'ai apprécié tous les moments passés en ta compagnie et tout l'enseignement que tu auras pu m'inculquer. Ta gentillesse et ton soutien m'auront permis d'aller au bout de ce travail.

### **A Monsieur le Docteur Jean-Paul Casalta,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence au sein de ce jury. Je suis reconnaissant de l'enseignement que vous m'avez prodigué. Les moments passés à vos côtés furent enrichissants.

### **A Monsieur le Docteur Olivier Dauwalder,**

Tu fus la plus belle rencontre que j'ai faite durant mon année passée à Lyon. J'ai appris énormément à tes côtés tant au niveau professionnel que personnel. J'ai apprécié nos longues conversations et la disponibilité que tu as toujours su avoir. A tes côtés, j'ai appris à aimer encore un peu plus la bactériologie et le monde de la biologie médicale. Tes connaissances et tout l'investissement que tu donnes dans ton travail forcent mon plus grand respect et sont source pour moi d'inspiration. Merci de ta présence dans ce jury.

**A ma famille,**

Merci d'avoir été là tout au long de ma vie, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Vous avez su m'accompagner durant toutes les épreuves que j'ai pu rencontrer. Ce travail vous est dédié, cette réussite professionnelle est le fruit de tout le soutien et tout l'amour que vous m'avez apporté.

**A Violaine,**

Merci de ta présence tous les jours à mes côtés, grâce à toi la vie est plus belle tous les jours. Tout l'amour que tu me portes chaque jour m'a permis d'être la personne que je suis aujourd'hui. Mon amour pour toi est éternel.

**A mes amis,**

Merci pour toutes ces années de rire, de joie et de bonne humeur, à vos côtés j'ai passé de merveilleuses années. L'avenir nous réserve encore de belles choses à vivre ensemble. Malgré l'éloignement, chacun de vous a une place particulière dans ma vie, je vous remercie d'être là au quotidien.

**A Pauline,**

Sans toi ce travail ne serait pas ce qu'il est, merci beaucoup de ton aide précieuse, tu mériterais la médaille de la meilleure co-interne.

**A Lém.,**

Merci pour tes plus belles rouses, goupes et moments de folie.

*« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION  
AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE  
CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS. »*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE</b> .....	<b>2</b>
I.    ÉPIDEMIOLOGIE .....	2
A. <i>Épidémiologie en France</i> .....	2
1.    Interprétation générale .....	2
2.    Rétrospective épidémiologique .....	3
B. <i>Épidémiologie dans le monde</i> .....	3
II.   PHYSIOPATHOLOGIE .....	4
III.  DIAGNOSTIC .....	6
A. <i>Diagnostic clinique</i> .....	6
B. <i>Diagnostic par l'imagerie</i> .....	7
1.    Diagnostic échocardiographique.....	7
2.    Diagnostic tomodensitométrique .....	8
3.    Diagnostic par résonance magnétique.....	9
4.    Diagnostic par imagerie nucléaire .....	9
5.    Conduite à tenir lors de la suspicion d'une endocardite du cœur gauche .....	10
C. <i>Diagnostic microbiologique</i> .....	11
1.    Principaux micro-organismes .....	12
a.    Les Staphylocoques.....	14
b.    Les Streptocoques .....	14
c.    Les Entérocoques .....	15
2.    Micro-organismes moins fréquents.....	15
a.    Les Streptocoques déficients .....	15
b.    Gram négatif – HACCEK .....	15
c.    Gram négatif – Non HACCEK.....	15
d.    Endocardite infectieuse à hémoculture négative (EIHN).....	16
e.    Levure et moisissure.....	18
D. <i>Critères diagnostiques</i> .....	19

IV. PRISE EN CHARGE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE.....	21
1. Antibiothérapie .....	21
a. <i>Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Enterococcus spp.</i> .....	23
b. Traitement des bactéries à gram négative dans l'endocardite infectieuse.....	27
c. Traitement des champignons dans l'endocardite infectieuse .....	27
d. Traitement des endocardites à hémocultures négatives .....	27
2. Chirurgie.....	28
3. Antibioprophylaxie .....	30
V. CAS DE L'ENDOCARDITE SUR VALVE PROTHETIQUE.....	31

**DEUXIEME PARTIE : *ENTEROCOCCUS FAECALIS* INFECTIVE ENDOCARDITIS  
RELAPSE IN PATIENTS WITH BIOPROSTHESIS : ABOUT 4 CASES .....33**

**CONCLUSION.....46**

**BIBLIOGRAPHIE .....47**

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES REGIONS ETUDIEES (15). .....	4
FIGURE 2 : SCHEMA D'UN CŒUR EN COUPE FRONTALE. (IMAGE ISSUE DE SERVIER MEDICAL ART) .....	5
FIGURE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE(23). .....	6
FIGURE 4 : SUSPICION D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE DU CŒUR GAUCHE (42).....	10

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : SYMPTOMES EVOCATEURS D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (24). .....	7
TABLEAU 2 : REPARTITION MICROBIOLOGIQUE DES MICRO-ORGANISMES RESPONSABLES D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (4).....	13
TABLEAU 3 : DIAGNOSTIC ET CRITERES DE DUKE MODIFIES (39) DANS L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (8). .....	19
TABLEAU 4 : TERMES UTILISEES COMME CRITERES MODIFIES DANS LE DIAGNOSTIC DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (8).....	20
TABLEAU 5 : SCHEMA THERAPEUTIQUE DU TRAITEMENT PROBABILISTE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (8) .....	23
TABLEAU 6 : TRAITEMENT DE <i>STAPHYLOCOCCUS SPP.</i> DANS L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (8).24	
TABLEAU 7 : TRAITEMENT DE <i>STREPTOCOCCUS SPP.</i> DANS L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (8)...25	
TABLEAU 8 : TRAITEMENT DE <i>ENTEROCOCCUS SPP.</i> DANS L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (8). ...26	
TABLEAU 9 : TRAITEMENT DES ENDOCARDITES A HEMOCULTURES NEGATIVES (8) .....	28
TABLEAU 10 : INDICATION ET DEGRE D'URGENCE DE LA CHIRURGIE DANS L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE DU CŒUR GAUCHE SUR VALVE NATIVE .....	29
TABLEAU 11 : PROPHYLAXIE POUR LES SOINS DENTAIRE CHEZ LES PATIENTS AYANT UN TERRAIN CARDIAQUE. ....	31

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
AHA :	American Heart Association
ARN :	Acide RiboNucléique
CT-Scan :	Scanner Coronaire
EI :	Endocardite Infectieuse
EIHN :	Endocardite Infectieuse à Hémoculture Négative
ESC :	European Society of Cardiology
ETO :	Echocardiographie Trans-Oesophagienne
ETT :	Echocardiographie Trans-Thoracique
IC :	Insuffisance Cardiaque
IRM :	Image par Résonance Magnétique
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PUDI :	Personne Usager de Drogue Intraveineuse
SCN :	Staphylocoque à Coagulase Négative
TAVI :	Valve aortique par voie percutanée
TEP :	Tomographie par Émission de Positons

# INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse (EI) est une pathologie qui a été décrite pour la première fois en 1885 par Sir William Osler (1–3). Malgré l'avènement de nouvelles technologies diagnostiques et thérapies médicamenteuses cette maladie reste grave avec un pronostic assez sombre. En effet la mortalité est élevée, entre 15 et 25% durant les premiers mois qui suivent le traitement (4–7).

Le traitement repose sur l'antibiothérapie et la chirurgie. Les recommandations actuelles de l'European Society of Cardiology (ESC) (8) et de l'American Heart Association (AHA) (9) préconisent une antibiothérapie longue qui peut aller de deux à quatre semaines. En complément d'un traitement antibiotique, le patient aura besoin d'une chirurgie dans 40-50% des cas à cause de complications associées telles que l'insuffisance cardiaque, les échecs thérapeutiques, les rechutes etc. (10–12).

Nous allons donc commencer ce travail par une première partie qui traitera de l'endocardite infectieuse dans sa généralité. La deuxième partie traitera des rechutes d'endocardite à Entérocoque au travers d'une étude de plusieurs cas.



# PREMIERE PARTIE : L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

## I. Épidémiologie

### A. **Épidémiologie en France**

Une étude épidémiologique a été menée dans sept régions françaises entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 janvier 2008, elle concerne 15 millions de patients, le diagnostic d'endocardite certaine a été retenu chez 497 patients (4). Cette étude est le reflet épidémiologique de l'endocardite en France.

#### 1. **Interprétation générale**

L'endocardite infectieuse est une infection qui présente une incidence annuelle standardisée en fonction de l'âge et du sexe de 32,4 cas/an/million d'habitants en France métropolitaine.

On observe un sex-ratio en faveur des hommes, avec 50,7 cas/an/million d'habitants versus 15,9 cas/an/million chez les femmes. L'âge médian du diagnostic est 62,3 ans, les femmes sont plus âgées : 65 ans versus 61,4 pour les hommes.

Si on s'intéresse au terrain des patients atteints d'endocardite infectieuse, on trouve en premier les endocardites communautaires (67,4%), suivi des EI liés au soins (24,5%), des EI des toxicomanes (5,8%) et enfin 2,3% sont indéterminées.

La moitié des patients n'étaient pas connus pour avoir un terrain cardiaque, environ 21% étaient porteurs de prothèses valvulaires et 13,3% porteurs de matériel cardiaque (pacemaker et défibrillateur).

La valve la plus souvent touchée est la valve mitrale (34,6%) suivie par l'aortique (30,8%), l'atteinte aortique-mitrale (12,1%), la tricuspide (8,2%) et enfin cœur droit cœur gauche (2,8%). De manière générale les endocardites infectieuses aiguës sur prothèse valvulaire sont en augmentation (20,9%).

Au niveau microbiologique, on met en évidence une majorité (85%) de Staphylocoque (36,3%), Streptocoque (36,2%) et Entérocoque (10,5%).

## **2. Rétrospective épidémiologique**

Grâce à deux études menées sur le même modèle, en 1991 (13) et 1999 (14), nous pouvons prendre du recul sur l'évolution à travers le temps de l'EI.

Depuis presque 20 ans, la mortalité de cette maladie reste très élevée avec une certaine stabilité aux alentours de 20%. Les indications de chirurgie quant à elles sont passées entre 1991 et 2008 de 31,2% à 44,9%. L'âge et le nombre de nouveaux cas d'EI identifiés à *Staphylocoque aureus* chez des patients avec valve native est en augmentation. Enfin on note une décroissance des EI chez les patients présentant une cardiopathie connue comme comorbidité.

### **B. Épidémiologie dans le monde**

Entre 2000 et 2005, une cohorte prospective de 2781 patients issus des quatre coins du monde (25 pays) a été étudiée (15). La distribution géographique a été découpée en quatre avec l'Amérique du Nord, du Sud, l'Europe et les autres (Figure I).

Dans toutes les régions on trouve une forte prédominance des EI communautaires. L'Amérique du Nord se démarque avec : un taux d'incidence lié au soin, des comorbidités et une proportion de *S. aureus* qui sont supérieurs par rapport aux trois autres régions.

La mortalité des diverses régions est similaire (environ 17,25%), il en est de même pour la prise en charge chirurgicale, la moitié des patients subissent une chirurgie dans toutes les régions étudiées.

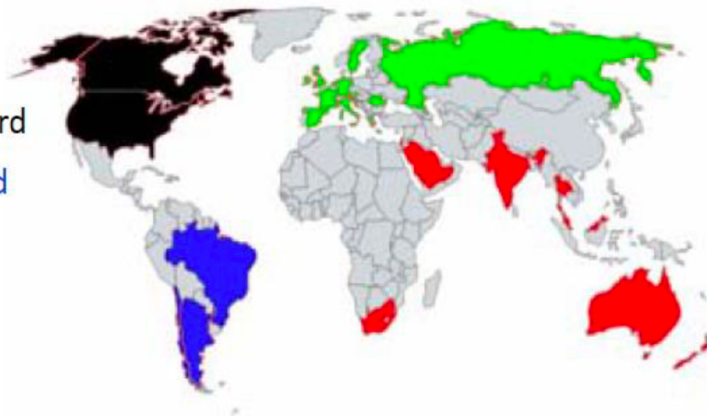
- 4 régions :

Amérique du Nord

Amérique du Sud

Europe

Autre

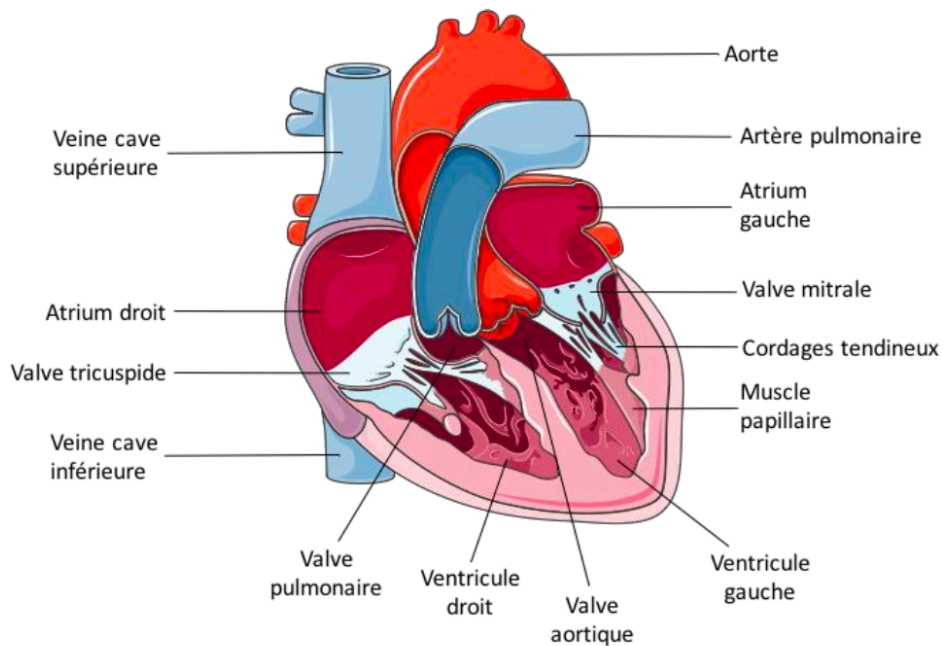


**Figure 1 : Distribution géographique des régions étudiées (15).**

## **II. Physiopathologie**

Les principaux micro-organismes responsables d'endocardite infectieuse sont des bactéries et plus occasionnellement des champignons. Lors d'une bactériémie ou fongémie on retrouve de nombreux micro-organismes dans le sang circulant qui est normalement stérile. La porte d'entrée de ces pathogènes est indispensable à mettre en évidence lors du diagnostic.

L'endocardite infectieuse se définit par l'infection de l'endocarde par des micro-organismes issus de la circulation sanguine. L'endocarde est l'enveloppe la plus interne du cœur. Il tapisse différents éléments : les cavités cardiaques, les valves et cordages. De même, les infections de matériel cardiaque tel que les prothèses valvulaires, défibrillateurs automatiques implantables ou stimulateurs sont inclus dans la définition l'EI.

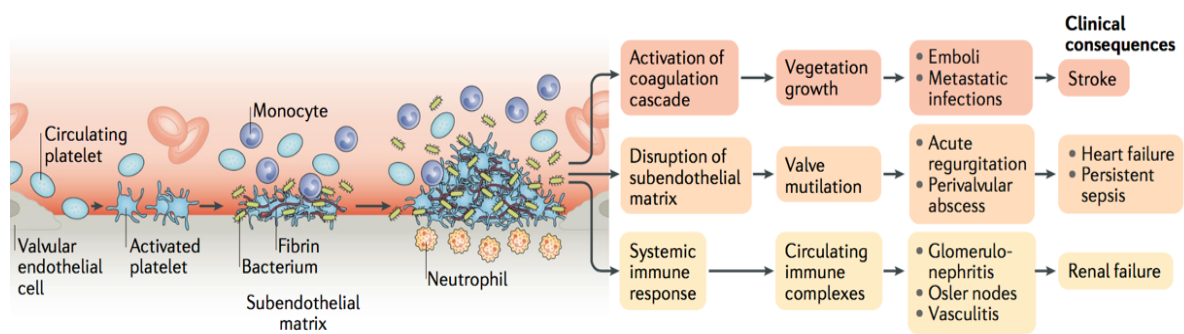


**Figure 2 : Schéma d'un cœur en coupe frontale (Image issue de Servier Medical Art).**

En réponse à une inflammation de l'endocarde, des protéines tel que les intégrines vont être exprimées et se lier à de la fibronectine plasmatique au niveau des cellules endothéliales (16,17). Les bactéries possèdent des récepteurs à la fibronectine, cette propriété va donc permettre l'adhésion au niveau des tissus valvulaires lésés. Les bactéries vont par la suite s'internaliser au sein des tissus endocardiques et se multiplier. En réponse à l'invasion bactérienne une production de cytokines permet une agrégation fibrino-plaquettaire qui donnera la formation de végétations. Les bactéries responsables d'EI survivent face aux mécanismes de résistance de l'hôte, qui sont notamment liés à des protéines plaquettaires microbicides (18).

Ce mécanisme inflammatoire est responsable de complications telles que l'insuffisance cardiaque, des embolies septiques de diverses localisations et des événements immunologiques dus à la circulation d'antigènes responsables de la formation de complexes immuns.

L'insuffisance cardiaque représente la plus commune et sévère des complications, c'est également la première indication de chirurgie (19). Elle est présente chez la moitié des patients présentant une endocardite infectieuse sur valve native avec une prédominance sur la valve aortique plutôt que la mitrale (20–22).



**Figure 3 : Physiopathologie de l'endocardite infectieuse (23).**

### **III. Diagnostic**

Le diagnostic de l'endocardite infectieuse repose sur l'association d'éléments cliniques, microbiologiques et les outils d'imagerie.

#### **A. Diagnostic clinique**

Le diagnostic clinique de l'EI n'est pas évident, la symptomatologie peut-être très diverse, allant de forme aiguë évoluant de manière très brutale en quelques jours, à des formes moins symptomatiques qui évolueront plus lentement, parfois sur plusieurs années.

Toutefois, le plus souvent à l'examen clinique on notera la présence d'une fièvre, qui est le symptôme majoritairement rapporté >85% (4,15). Un amaigrissement et une altération de l'état général seront fréquemment associés à cette fièvre. Dans les recommandations de l'ESC 2009 (Tableau 1) (23), on trouve une liste de symptômes, devant lesquelles nous devons suspecter le diagnostic d'endocardite infectieuse.

La clinique à elle seule ne suffit pas pour poser le diagnostic d'endocardite infectieuse. Le retard de la prise en charge de cette pathologie peut s'avérer gravissime, c'est pourquoi l'échocardiographie et la microbiologie sont indispensables.

**IE must be suspected in the following situations**

1. New regurgitant heart murmur
2. Embolic events of unknown origin
3. Sepsis of unknown origin (especially if associated with IE causative organism)
4. Fever: the most frequent sign of IE.\*  
IE should be suspected if fever is associated with:
  - a. Intracardiac prosthetic material (e.g. prosthetic valve, pacemaker, implantable defibrillator, surgical baffle/conduit)
  - b. Previous history of IE
  - c. Previous valvular or congenital heart disease
  - d. Other predisposition for IE (e.g. immunocompromised state, IVDA)
  - e. Predisposition and recent intervention with associated bacteraemia
  - f. Evidence of congestive heart failure
  - g. New conduction disturbance
  - h. Positive blood cultures with typical IE causative organism or positive serology for chronic Q fever (microbiological findings may precede cardiac manifestations)
  - i. Vascular or immunologic phenomena: embolic event, Roth spots, splinter haemorrhages, Janeway lesions, Osler's nodes
  - j. Focal or non-specific neurological symptoms and signs
  - k. Evidence of pulmonary embolism/infiltration (right-sided IE)
  - l. Peripheral abscesses (renal, splenic, cerebral, vertebral) of unknown cause

\*NB: Fever may be absent in the elderly, after antibiotic pre-treatment, in the immunocompromised patient and in IE involving less virulent or atypical organisms.

**Tableau 1 : Symptômes évocateurs d'endocardite infectieuse (24).**

**B. Diagnostic par l'imagerie**

**1. Diagnostic échocardiographique**

L'échocardiographie est indispensable dans le diagnostic de l'EI, il permet la visualisation des lésions endocardiques et l'appréciation des fonctions ventriculaires, valvulaires et la pression des artères pulmonaires (24,25). Le plus souvent cela permet de mettre en évidence des végétations, qui un élément décisif dans le diagnostic. Cet examen est donc fortement recommandé dès la moindre suspicion d'endocardite infectieuse.

Le développement de l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) (26) et échocardiographie trans-oesophagienne (ETO) (27) a permis un net progrès dans le diagnostic de l'EI. Ces deux outils diagnostiques présentent tous les deux une spécificité supérieure à 90%. En revanche, l'ETO a une sensibilité d'environ 90%, ce qui est nettement supérieur par rapport à l'ETT qui est entre 50% et 70% (28,29).

En première ligne c'est l'ETT qui est préconisée, dans un second temps, l'ESC 2015, définit clairement les indications de l'ETO : patients porteurs de prothèse valvulaire ou de matériel cardiaque, ETT non concluante, ETT positive et ETT négative malgré une suspicion clinique élevée.

L'analyse de l'échocardiographie doit toujours être faite en fonction du contexte clinique, en effet, une mauvaise interprétation peut aboutir à un résultat faussement négatif ou positif (29,30).

Les principaux éléments échocardiographiques évocateurs d'une endocardite infectieuse sont : la végétation qui se visualise comme une petite masse mobile que l'on retrouve appendue (31,32), soit au niveau des valves cardiaques, soit au niveau de matériel, l'abcès, la perforation valvulaire, l'anévrysme, la désinsertion de prothèse valvulaire. La végétation est l'argument échographique majeur de l'endocardite infectieuse.

## **2. Diagnostic tomодensitométrique**

Le scanner coronaire (CT-scan) consiste en la visualisation des artères coronaires dans le but de déceler des lésions ou calcifications, c'est un outil qui est moins invasif que la coronarographie qui reste l'examen de référence (33). La coronarographie présente d'autres désavantages, le risque d'embolisation ou la défaillance hémodynamique, le coroscanner se présente donc comme une alternative intéressante dans la prise en charge de l'endocardite (34).

Le CT scan permet de détecter des anomalies valvulaires initialement détectées par échocardiographie, cependant il pourrait être plus performant que l'ETO car il permet une étude anatomique vasculaire (35). Enfin, une étude suédoise menée sur 27 patients a comparé l'efficacité de l'ETT et du CT-scan, ils ont conclu que ces deux outils diagnostiques présentaient des résultats similaires (36). Malgré tout, cette étude présente peu de patients, c'est la raison pour laquelle il est nécessaire de réaliser des études avec un nombre de patients plus important. L'échocardiographie reste donc en première ligne concernant le diagnostic par imagerie.

De plus, le CT-scan est complété par un scanner corps entier à la recherche de complications extracardiaques (anévrisme mycotique, spondylodiscite, vascularite etc), anomalies métastatiques, ainsi que l'observation de lésions cérébrales et abdominales qui peuvent compliquer la prise en charge de l'endocardite.

### **3. Diagnostic par résonnance magnétique**

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est un outil diagnostique plus sensible que la tomodensitométrie. L'IRM permet de visualiser l'intérieur du corps, il présente un vaste champ d'indication. Chez les patients atteints d'endocardite infectieuse, l'IRM n'est pas faite en systématique. Dans la littérature, on retrouve plusieurs groupes de travail qui ont intégré l'IRM en systématique dans la prise en charge diagnostique des patients, ces études rapportent la présence de lésions cérébrales dans 60-80% des cas (37). Quant aux patients ayant des symptômes neurologiques initialement décrits lors de l'examen clinique, on retrouvera à l'IRM des anomalies dans la plupart des cas (38). Il aura donc un réel intérêt chez les patients avec une endocardite infectieuse qui présenteront un tableau clinique d'allure neurologique.

Apparues comme un critère mineur dans les critères de Duke modifiés (39), les embolies septiques mises en évidence à l'IRM permettent une reclassification du statut certain ou non de l'endocardite. Une étude aura ainsi réussi à reclassifier 25% des cas d'endocardites possibles en endocardites certaines (40). L'IRM possède donc un réel atout qui dans certaines situations permettra ainsi d'éviter une chirurgie inutile ou bien d'adapter un traitement de manière précoce.

### **4. Diagnostic par imagerie nucléaire**

La Tomographie par Émission de Positons (TEP) au 18F-fluorodesoxyglucose est un outil diagnostique qui était autrefois principalement utilisé en oncologie. C'est une technique d'imagerie, qui se pratique en service de médecine nucléaire.

On observe ainsi l'activité métabolique des différents tissus grâce à un isotope radioactif qui se fixe sur les cellules tumorales, infectieuses ou inflammatoires. Cet isotope est un sucre fluoré qui s'élimine principalement par voie urinaire en deux heures.

Son principal attrait est la reclassification de certaines endocardites classées comme possible, ainsi que la géolocalisation d'évènements emboliques (41).

Les dernières recommandations de l'ESC ont décidé d'intégrer le TEP comme critère majeur dans le diagnostic de l'endocardite infectieuse. Une fois associé aux critères de Duke, on observe une nette augmentation du diagnostic de l'EI sur prothèse (50 à 90%) (42).



Il faut cependant faire attention à l'interprétation et aux résultats faussement positifs. Le cerveau est un organe avec une forte activité, de ce fait on observera une intense fixation physiologique. Du fait de l'élimination du traceur, on ne peut donc pas interpréter une fixation au niveau du tractus urinaire. Enfin, de nombreuses pathologies diverses seront responsables d'un mimétisme d'augmentation de l'absorption du traceur, ce qui permettra la découverte de pathologies non envisagées initialement (43).

## 5. Conduite à tenir lors de la suspicion d'une endocardite du cœur gauche

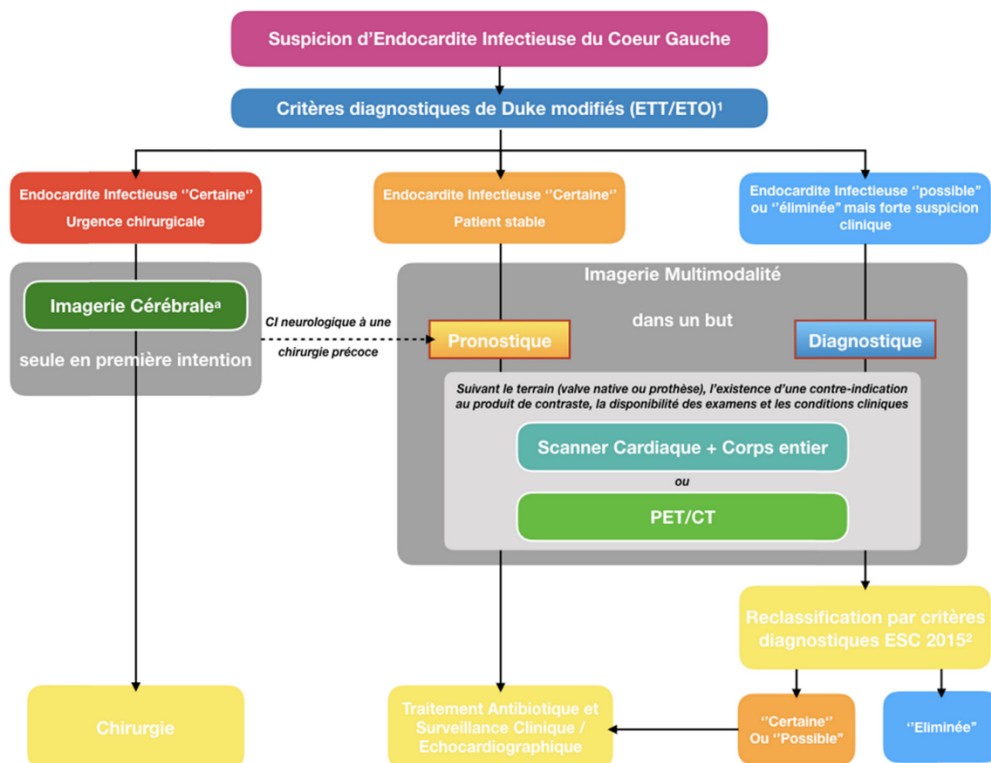


Figure 4 : Suspicion d'endocardite infectieuse du cœur gauche (42)

### C. Diagnostic microbiologique

Les examens microbiologiques participent au diagnostic d'endocardite infectieuse et sont indispensables à l'enquête étiologique.

Depuis 1993, une prise en charge multidisciplinaire a été mise en place pour le traitement de l'EI au CHU de Marseille. A l'admission du patient, un kit endocardite issu d'un protocole standardisé est systématiquement utilisé pour le diagnostic, il contient 1 paire d'hémocultures aérobie/anaérobie suivi de deux hémocultures anaérobies prélevées séparément. Le kit contient également un tube sec pour la sérologie et le facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaire et marqueur tumoraux et IgE anticorps, un tube hépariné pour la culture de pathogène intracellulaire et de culture fastidieuse, ainsi qu'un tube EDTA pour le diagnostic par biologie moléculaire. Grâce à ce kit, en 5 jours on obtient un taux de diagnostic étiologique de 94% (44).

Les hémocultures permettent un diagnostic dans 90% des cas, en cas de négativité au bout de 48 heures, il est indispensable de réaliser des sérologies en systématique pour les germes suivants : *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Tropheryma whipplei*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Brucella spp.*, et *Legionella pneumophila* (44).

On pourra également faire une Polymerase Chain Reaction (PCR) sur sang pour la recherche de germes spécifiques (*Bartonella spp.*, *C. burnetii*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma hominis*, *Staphylococcus aureus*, Streptocoques des groupes *gallolyticus* et *oralis*, et *Tropheryma whipplei*) ou bien la recherche de gène codant pour l'ARN ribosomal 16S qui est commun à toutes les bactéries et permet donc une recherche bactérienne universelle. La PCR sera très utile en cas de bactériémie décapitée, c'est-à-dire quand le patient a pris des antibiotiques avant la réalisation d'hémocultures car elle permettra quand même de mettre en évidence l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien. Cependant, elle est moins sensible sur sang que sur valve.

L'apport de la PCR permet d'augmenter la sensibilité diagnostique de 24,3% en ciblant spécifiquement des germes, on retrouve principalement des Entérocoques et Streptocoques qui n'avaient pas été diagnostiqués par méthodes conventionnelles (45).

De plus, dès qu'il y a une chirurgie, chaque biopsie valvulaire extraite est analysée au laboratoire d'anatomopathologie, si le professionnel examinant la valve s'avère expérimenté,

il peut aisément poser un diagnostic d'endocardite infectieuse et éventuellement donner une orientation concernant le germe incriminé (46–49). L'analyse histologique et la PCR de la valve sont une aide précieuse lorsque l'on est face à des endocardites à hémocultures négatives et cela peut permettre d'accélérer la prise en charge thérapeutique (50–52).

### **1. Principaux micro-organismes**

Toujours d'après l'étude française menée en 2008 (4) (Tableau 2), on observe une proportion plus ou moins similaire entre le groupe des Staphylocoques et celui des Streptocoques, qui toutefois au regard des statistiques reste majoritaire. En terme de germe seul, c'est le *Staphylococcus aureus* qui est la première cause d'endocardite infectieuse. Le troisième groupe responsable d'EI est le groupe des Entérocoques. Si on étudie la répartition mondiale, le *S. aureus* est également le premier pathogène incriminé dans les endocardites infectieuses (4,15,53).

Microorganisms	No. (%) of Patients (n = 497)	
Streptococcaceae	240	(48.3)
Streptococci	180	(36.2)
Oral streptococci <sup>a</sup>	93	(18.7)
Group D streptococci <sup>b</sup>	62	(12.5)
Pyogenic streptococci	25	(5.0)
Enterococci	52	(10.5)
Other Streptococcaceae <sup>c</sup>	8	(1.6)
Staphylococcaceae	180	(36.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	132	(26.6)
Coagulase-negative staphylococci	48	(9.7)
Other microorganisms <sup>d</sup>	42	(8.5)
HACEK group	6	...
Enterobacteriaceae	4	...
<i>Propionibacterium acnes</i>	4	...
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	...
<i>Lactobacillus</i> species	2	...
<i>Corynebacterium</i> species	2	...
<i>Coxiella burnetii</i>	2	...
<i>Bartonella quintana</i>	1	...
<i>Tropheryma whipplei</i>	1	...
<i>Candida</i> species	6	...
Miscellaneous <sup>e</sup>	11	...
≥2 Microorganisms <sup>f</sup>	9	(1.8)
No microorganism identified	26	(5.2)

Abbreviations: HACEK, *Haemophilus sp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

<sup>a</sup> Including 8 strains of *Streptococcus pneumoniae*.

<sup>b</sup> Including 45 strains of *Streptococcus gallolyticus* subspecies *gallolyticus*.

<sup>c</sup> Three strains of *Gemella* species, 3 strains of *Granulicatella adiacens*, 1 strain of *Abiotrophia defectiva*, and 1 strain of *Aerococcus viridans*.

<sup>d</sup> Because of very small numbers, percentages are not reported.

<sup>e</sup> *Gordonia bronchialis*, *Bacillus* species, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Neisseria elongata*, *Moraxella catarrhalis*, *Veillonella* species, *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter ursingii*, *Campylobacter fetus*, *Francisella tularensis*, and *Catabacter hongkongensis* (1 strain of each species).

<sup>f</sup> *S. aureus* plus another pathogen (n = 3), 2 different strains of coagulase-negative staphylococci (n = 2), *Staphylococcus capitis* plus *Bacillus cereus* (n = 1), *Streptococcus gordonii* plus *Haemophilus* species (n = 1), *Stenotrophomonas maltophilia* plus *Pichia anomala* (n = 1), and 2 different strains of *Candida* species (n = 1).

**Tableau 2 : Répartition microbiologique des micro-organismes responsables d'endocardite infectieuse (4)**

### **a. Les Staphylocoques**

Ce sont des cocci à gram positif appartenant à la famille des *Staphylococcaceae*, volontiers commensaux de la peau et des muqueuses humaines et animales. Le test de la catalase qui se révélera positif chez les Staphylocoques, permet de différencier un Staphylocoque d'un Streptocoque qui lui aussi apparaîtra comme un cocci gram positif après la coloration de gram.

Il existe deux groupes de Staphylocoques, ceux qui possèdent une coagulase libre avec notamment le *S. aureus* et ceux qui n'en possèdent pas qui sont couramment appelés Staphylocoque à Coagulase Négative (SCN). Ces deux groupes peuvent donner des endocardites infectieuses sur valve native ou sur valve prothétique. Historiquement les SCN étaient associés aux infections sur valve prothétique tandis que le *S. aureus*, lui était plutôt incriminé sur valve native. Cette tendance a changé (54,55), il n'y a plus vraiment de règle, il est important de s'intéresser à tous les germes suspects dans le cadre d'une endocardite infectieuse.

Le *S. aureus* présente une morbidité et une mortalité importantes (14), ce risque de mortalité est encore plus élevé chez les patients porteurs de prothèses prothétiques (56).

### **b. Les Streptocoques**

Cocci gram positif appartenant à la famille des *Streptococcaceae*, il est différencié comme nous l'avons dit plus haut des autres cocci gram positif par le test de la catalase qui sera négatif.

Il existe de nombreuses espèces (57) de Streptocoques que l'on peut classer grâce à la classification proposé par Rebecca Lancefield en 1933 (58). On peut diviser en trois groupes les Streptocoques, les espèces responsables d'infection chez l'homme, les espèces physiologiques chez l'homme et les espèces zoonotiques pouvant causer des infections humaines (59).

Les Streptocoques retrouvés à la surface des dents et la muqueuse buccale sont fréquemment responsables d'endocardite infectieuse (60–64). De même, on retrouve souvent les Streptocoques du groupe D, avec notamment le *Streptococcus gallolyticus* dont la porte d'entrée est digestive (cancer ou polype colique). Les Streptocoques du groupe A, B, C, G, *Streptococcus pneumoniae* sont habituellement très pathogènes pour l'homme (65), cependant on les retrouve rarement dans les diagnostics d'EI (66).

### **c. Les Entérocoques**

Les Entérocoques faisaient partie du groupe des Streptocoques groupe D (67,68), depuis 1984 ils possèdent officiellement leur propre groupe (69), ce sont donc des cocci gram positif catalase négative appartenant à la famille des *Enterococcaceae*. Ils sont retrouvés au sein de la flore intestinale humaine et animale (70).

Parmi les espèces d'Entérocoques, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont les principales espèces impliquées dans la pathologie humaine. *E. faecalis* représente environ 90% de tous les cas d'EI et *E. faecium* environ 5% (71). L'augmentation de la fréquence de l'Entérocoque est devenue, selon les études, le troisième agent le plus fréquemment rencontré dans l'endocardite infectieuse (9,72).

L'endocardite à Entérocoque présente un taux de mortalité élevé entre 15% et 22% (73–76) et un taux de rechute de 2-7% (77).

## **2. Micro-organismes moins fréquents**

### **a. Les Streptocoques déficients**

*Abiothrophia spp.* et *Granulicatella spp.* sont des Streptocoques à nutrition variante (78), le genre *Abiothrophia* fut décrit pour la première fois en 1995 (79), le genre *Granulicatella* est né plus tard (80).

Ces deux pathogènes sont souvent marqués par une clinique assez sévère avec de grosses végétations, ainsi que de nombreuses complications conduisant à des chirurgies valvulaires (81,82). Toutes ces conséquences sont principalement dues à un retard dans le diagnostic et la prise en charge.

### **b. Gram négatif – HACCEK**

HACCEK (83) est un groupe de bactéries qui comporte : *Haemophilus spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae*. On observe des résistances et notamment des bêtalactamases qui poseront problème quant à l'utilisation de l'ampicilline en thérapeutique (84).

### **c. Gram négatif – Non HACCEK**

Ce genre de microorganisme n'est pas très fréquent dans le diagnostic d'endocardite infectieuse, les germes les plus fréquemment rencontrés sont le *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* (85).

#### **d. Endocardite infectieuse à hémoculture négative (EIHN)**

Lors d'une forte suspicion d'EI, il peut arriver que les hémocultures soient négatives, en général le responsable est souvent un pathogène intracellulaire, à croissance difficile ou bien un champignon. Comme nous en avons parlé plus haut, la sérologie, la PCR, l'immunohistochimie et anatomopathologie des tissus cardiaques seront d'un apport essentiel pour la mise en évidence de ces germes.

#### ***Coxiella burnetii***

La fièvre Q est une maladie due à une bactérie gram négative intracellulaire stricte *Coxiella burnetii*, cette pathologie se déclare soit de façon aigue soit chroniquement.

La principale source de contamination des infections à *Coxiella burnetii* provient d'aérosols d'animaux (bovins, ovins, caprins) ou de placenta, produit laitier non pasteurisé, fumier et produit de mise bas.

Cliniquement le plus souvent on retrouve de la fièvre, une hépatite ou une pneumonie. Au niveau cardiaque à part de rare cas de myocardites, cette bactérie cause des endocardites infectieuses qui apparaissent soit à la suite d'une fièvre Q aigue, soit de manière isolée sans de réel signe clinique spécifique. En France, la plupart du temps les patients présentent une valvulopathie préexistante (86). On observe une végétation dans environ 30% des cas, la pathologie peut donc se retrouver dans un état de latence ce qui va provoquer un retard dans le diagnostic et la prise en charge. Ce retard aura pour conséquence l'exacerbation ou la mise en évidence d'une valvulopathie (86).

Le dosage du titre d'IgG par sérologie par immunofluorescence indirecte est le diagnostic de référence, le seuil de ce titre n'est plus indicatif depuis que des cas d'EI à *C. burnetii* ont été décrits avec des taux inférieurs à ceux fixés dans les critères modifiés de Duke (86,87).

### ***Bartonella spp.***

*Bartonella* est une bactérie gram négative intracellulaire facultative, *Bartonella henselae* et *Bartonella quintana* sont les deux principales bactéries responsables d'EI, chacune possède un type de transmission qui lui est propre. Cependant dans la littérature on trouve d'autres espèces de *Bartonella* qui peuvent donner des EIHN (88).

Le jeune chat est le réservoir privilégié de *B. henselae* et transmettra la bactérie par griffure, morsure ou par l'intermédiaire de puces de chat *Ctenophalides felis*.

Concernant *B. quintana*, on retrouvera la bactérie préférentiellement chez des personnes susceptibles de vivre des conditions précaires avec une hygiène limitée, les sans domicile fixe arrivent de ce fait en première ligne avec un sex-ratio largement en faveur des hommes. Cette bactérie est transmise par les poux de corps *Pediculus humanus corporis*.

Ces deux bactéries sont fréquemment responsables d'EIHN, leur diagnostic repose de la même manière que pour *Coxiella* sur la sérologie par immunofluorescence indirecte et la titration d'anticorps qui possèdent une bonne valeur prédictive positive (89) tout comme le western blot (90).

### ***Tropheryma whipplei***

Cette bactérie est un bacille à gram positif dont la transmission serait probablement féco-orale et oro-orale, un portage asymptomatique est possible, en France on retrouve des taux entre 2 et 4% dans la population générale.

Cliniquement cette pathologie se retrouve principalement chez des personnes d'environ 50 ans présentant un tableau d'arthralgies et des diarrhées chroniques dans un contexte d'immunodépression (91).

Elle peut également être responsable de signes neurologiques, ophtalmologiques et cardiaques avec notamment des endocardites infectieuses dont la localisation préférentielle sera la valve aortique.

L'amplification génique en temps réel représente le meilleur outil diagnostique de routine, la culture est plutôt réservée à des laboratoires spécialisés. Elle est réalisée sur tous types de prélèvements reçus au laboratoire : selle, salive, urine, sang total, biopsie duodénales, valves cardiaques. Cette technique va cibler des séquences répétées de *T. whipplei* ce qui va lui conférer une sensibilité plus importante que le séquençage de l'acide ribonucléique (ARN) 16S autrefois utilisé (91).



L'immunohistochimie (anticorps anti-*T. whipplei*) et l'histopathologie (macrophages avec du matériel qui prendra la coloration periodic acid Schiff) des biopsies duodénales sont une aide précieuse au diagnostic.

#### **e. Levure et moisissure**

Les endocardites infectieuses causées par des champignons sont souvent observées chez les Personnes Usagers de Drogues Intraveineuses (PUDI), les patients immunodéprimés et porteurs de prothèses valvulaires (92).

La principale levure retrouvée est *Candida spp.* et pour les moisissures c'est l'*Aspergillus spp.* (93,94).

Une association d'antifongiques et une prise en charge chirurgicale sont des éléments clés pour faire diminuer la mortalité (>50%) (92–95).

## D. Critères diagnostiques

Les premiers critères de Duke ont vu le jour en 1994 (96), suivis des critères de Duke modifiés (39) (Tableaux 3 et 4), ils permettent de classifier les endocardites en trois groupes: certaine, possible ou exclue. C'est une association de critères cliniques, microbiologiques et échocardiographiques qui présente une sensibilité avoisinante les 80% (97). Chez les patients porteurs de matériel cardiaque ou prothèse valvulaire, ainsi que dans le diagnostic précoce, on observera un défaut de sensibilité (98).

Definite IE
<b>Pathological criteria</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Microorganisms demonstrated by culture or on histological examination of a vegetation, a vegetation that has embolized, or an intracardiac abscess specimen; or</li><li>• Pathological lesions; vegetation or intracardiac abscess confirmed by histological examination showing active endocarditis</li></ul>
<b>Clinical criteria</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2 major criteria; or</li><li>• 1 major criterion and 3 minor criteria; or</li><li>• 5 minor criteria</li></ul>
Possible IE
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 major criterion and 1 minor criterion; or</li><li>• 3 minor criteria</li></ul>
Rejected IE
<ul style="list-style-type: none"><li>• Firm alternate diagnosis; or</li><li>• Resolution of symptoms suggesting IE with antibiotic therapy for <math>\leq 4</math> days; or</li><li>• No pathological evidence of IE at surgery or autopsy, with antibiotic therapy for <math>\leq 4</math> days; or</li><li>• Does not meet criteria for possible IE, as above</li></ul>

Tableau 3 : Diagnostic et critères de Duke modifiés (39) dans l'endocardite infectieuse (8).

### Major criteria

#### 1. Blood cultures positive for IE

- a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:
  - *Viridans streptococci*, *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*), *HACEK group*, *Staphylococcus aureus*; or
  - Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or
- b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:
  - $\geq 2$  positive blood cultures of blood samples drawn  $>12$  h apart; or
  - All of 3 or a majority of  $\geq 4$  separate cultures of blood (with first and last samples drawn  $\geq 1$  h apart); or
- c. Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or phase I IgG antibody titre  $>1:800$

#### 2. Imaging positive for IE

- a. Echocardiogram positive for IE:
  - Vegetation;
  - Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula;
  - Valvular perforation or aneurysm;
  - New partial dehiscence of prosthetic valve.
- b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for  $>3$  months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT.
- c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.

### Minor criteria

1. Predisposition such as predisposing heart condition, or injection drug use.
2. Fever defined as temperature  $>38^\circ\text{C}$ .
3. Vascular phenomena (including those detected by imaging only): major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, infectious (mycotic) aneurysm, intracranial haemorrhage, conjunctival haemorrhages, and Janeway's lesions.
4. Immunological phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor.
5. Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above or serological evidence of active infection with organism consistent with IE.

CT = computed tomography; FDG = fluorodeoxyglucose; HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, and *K. denitrificans*; IE = infective endocarditis; Ig = immunoglobulin; PET = positron emission tomography; SPECT = single photon emission computerized tomography. Adapted from Li et al.<sup>87</sup>

**Tableau 4 : Termes utilisés comme critères modifiés dans le diagnostic de l'endocardite infectieuse (8).**

#### **IV. Prise en charge de l'endocardite infectieuse**

Paul Vuillemin décrit le terme « antibiose » en 1889, cela correspond à l'interaction entre organismes vivants dont l'un possède la capacité de détruire la vie des autres. En 1897 Ernest Duchesne (99), décrit une réaction d'antagonisme entre des moisissures et des bactéries. Cependant le premier antibiotique fut découvert par Sir Alexander Fleming en 1928 (100). Depuis, de nombreux antibiotiques ont vu le jour et la prise en charge de l'endocardite infectieuse est très encadrée grâce à des recommandations officielles (8).

Les patients atteints d'endocardite infectieuse sont pris en charge par une « endocarditis team » qui se compose en général de plusieurs professionnels de santé qui sont chacun spécialisés dans un domaine précis. On retrouve donc un cardiologue, un chirurgien cardiaque, un réanimateur, un radiologue, un microbiologiste, un infectiologue et enfin un neurologue. Ils permettent d'améliorer la prise en charge du patient qui sera débattue lors de réunion de concertation pluridisciplinaires. Dans la littérature, on retrouve des équipes qui se sont intéressées à la mortalité avec et sans prise en charge par cette « endocarditis team », malgré l'existence de biais, on note une diminution significative de cette mortalité (101,102).

Le traitement de l'EI doit être instauré le plus rapidement possible, c'est une urgence vitale. Il se compose de deux axes principaux, d'un côté la chirurgie, de l'autre un traitement médical. Le but est l'éradication bactérienne, grâce à des antibiotiques bactéricides et l'extraction de tissu valvulaire ou matériel infecté. En parallèle, il est indispensable de rechercher la porte d'entrée microbienne pour limiter au maximum le risque de réinfection ou rechute.

##### **1. Antibiothérapie**

Le traitement antibiotique est dépendant de plusieurs facteurs, la nature du microorganisme incriminé, la sensibilité des antibiotiques, le terrain du patient (valve native ou valve prothétique), la présence d'éventuelles complications.

Il doit être administré par voie intraveineuse, allant de deux à six semaines, c'est un traitement qui est prolongé. La durée de traitement est calculée à partir du premier jour où l'on a adapté l'antibiothérapie en fonction du germe, dans le cas d'une prise en charge chirurgicale, c'est le jour de la chirurgie qui fait office de début pour le calcul de la durée.

Avant l'identification du micro-organisme en cause, un traitement probabiliste est débuté (Tableau 5). Une fois le micro-organisme identifié, un traitement spécifique est mis en place.

L'administration des antibiotiques par voie intraveineuse est pour la majorité des patients la principale raison d'hospitalisation après la phase initiale de prise en charge. Un traitement intraveineux administré sur de longs séjours est associé à des risques accrus de complications (103).

Les recommandations américaines et européennes permettent chez les patients stables un traitement parentéral ambulatoire, réduisant ainsi la durée d'hospitalisation. Cependant, une surveillance des effets indésirables et de l'efficacité du traitement est nécessaire.

Une alternative serait une antibiothérapie orale sûre et efficace chez les patients stables en ambulatoire, cela réduirait la durée d'hospitalisation et le risque lié aux cathéters intraveineux. Ceci permettrait de réduire les risques liés aux cathéters veineux. Cependant, les preuves cliniques de l'innocuité et de l'efficacité du traitement antibiotique oral de l'endocardite sont limitées.

L'utilisation de traitement par voie orale est encore peu développée, en dehors de l'EI à *S. aureus*, aucune recommandation dans l'EI n'utilise cette voie d'administration (ESC). On trouve aujourd'hui quelques études qui ont prouvé une efficacité équivalente des traitements per os par rapport aux traitements IV (104–114).

L'avantage majeur de la prise en charge per os de l'EI est la réduction de la durée d'hospitalisation, aujourd'hui elle est en moyenne de 43 jours en France (4), elle permet de limiter les infections nosocomiales, une diminution des coûts financiers, ainsi qu'un effet bénéfique pour le confort du patient.

Antibiotic	Dosage and route	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>	Comments
<b>Community-acquired native valves or late prosthetic valves (≥12 months post surgery) endocarditis</b>				
Ampicillin with (Flu)cloxacillin or oxacillin with Gentamicin <sup>d</sup>	12 g/day i.v. in 4–6 doses 12 g/day i.v. in 4–6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	<b>IIa</b>	<b>C</b>	Patients with BCNIE should be treated in consultation with an ID specialist.
Vancomycin <sup>d</sup> with Gentamicin <sup>d</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	<b>IIb</b>	<b>C</b>	For penicillin-allergic patients
<b>Early PVE (&lt;12 months post surgery) or nosocomial and non-nosocomial healthcare associated endocarditis</b>				
Vancomycin <sup>d</sup> with Gentamicin <sup>d</sup> with Rifampin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose 900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	<b>IIb</b>	<b>C</b>	Rifampin is only recommended for PVE and it should be started 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. In healthcare associated native valve endocarditis, some experts recommend in settings with a prevalence of MRSA infections >5% the combination of cloxacillin plus vancomycin until they have the final <i>S. aureus</i> identification

BCNIE = blood culture-negative infective endocarditis; ID = infectious disease; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenous; PVE = prosthetic valve endocarditis.  
<sup>a</sup>If initial blood cultures are negative and there is no clinical response, consider BCNIE aetiology (see Section 7.10) and maybe surgery for molecular diagnosis and treatment, and extension of the antibiotic spectrum to blood culture-negative pathogens (doxycycline, quinolones) must be considered.  
<sup>b</sup>Class of recommendation.  
<sup>c</sup>Level of evidence.  
<sup>d</sup>Monitoring of gentamicin or vancomycin dosages is as described in Tables 16 and 17.

**Tableau 5 : Schéma thérapeutique du traitement probabiliste de l'endocardite infectieuse (8)**

**a. *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.***

Le traitement adapté en fonction des principaux germes responsables d'endocardite infectieuse est présenté dans les tableaux 6, 7, 8 issus des recommandations européennes (8).

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>i</sup>	Level <sup>j</sup>	Ref. <sup>k</sup>	Comments
<b>Native valves</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
(Flu)cloxacillin or oxacillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>g</sup> 200–300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses	4–6	I	B	6,8, 128, 135, 136, 158	Gentamicin addition is not recommended because clinical benefit has not been demonstrated and there is increased renal toxicity
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>a</sup>  with Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800mg/day i.v. in 3 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>g</sup> Sulfamethoxazole 60 mg/kg/day and Trimethoprim 12 mg/kg/day (i.v. in 2 doses) Clindamycin 40 mg/kg/day (i.v. in 3 doses)	1 i.v. + 5 oral intake  1	IIb  IIb	C  C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Penicillin-allergic patients<sup>h</sup> or methicillin-resistant staphylococci</b>						
Vancomycin <sup>b</sup> **	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>g</sup> 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses	4–6	I	B	6,8, 135, 136	<b>Cephalosporins</b> (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis
<b>Alternative therapy**:</b> Daptomycin <sup>c,d</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily  <b>Paediatric doses:</b> <sup>g</sup> 10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	IIa	C		<b>Daptomycin</b> is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>a</sup>  with Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800mg/day IV in 3 doses	1 i.v. + 5 oral intake  1	IIb  IIb	C  C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Prosthetic valves</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
(Flu)cloxacillin or oxacillin  with Rifampin <sup>e</sup> and Gentamicin <sup>f</sup>	12 g/day i.v. in 4–6 doses  900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>g</sup> Oxacillin and (flu)cloxacillin as above Rifampin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses	≥ 6  ≥ 6  2	I  I  I	B  B  B	6,8, 135, 136	Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts.  Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity
<b>Penicillin-allergic patients<sup>h</sup> and methicillin-resistant staphylococci</b>						
Vancomycin <sup>b</sup>  with Rifampin <sup>e</sup> and Gentamicin <sup>f</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses  900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses  <b>Paediatric dosing:</b> <sup>g</sup> As above	≥ 6  ≥ 6  2	I  I  I	B  B  B	6,8, 135, 136	<b>Cephalosporins</b> (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis.  Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts.  Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity

AUC = area under the curve; C<sub>min</sub> = minimum concentration; IE = infective endocarditis; MIC = minimum inhibitory concentration; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-susceptible *S. aureus*; PVE = prosthetic valve endocarditis.  
<sup>a</sup>Renal function, serum Cotrimoxazole concentrations should be monitored once/week (twice/week in patients with renal failure); <sup>b</sup>Serum trough vancomycin levels (C<sub>min</sub>) should be ≥ 20 mg/L. A vancomycin AUC/MIC > 400 is recommended for MRSA infections; <sup>c</sup>Monitor plasma CPK levels at least once a week. Some experts recommend adding cloxacillin (2 g/4 h i.v.) or fosfomycin (2 g/6 h i.v.) to daptomycin in order to increase activity and avoid the development of daptomycin resistance; <sup>d</sup>Daptomycin and fosfomycin are not available in some European countries; <sup>e</sup>Rifampin is believed to play a special role in prosthetic device infection because it helps eradicate bacteria attached to foreign material.<sup>157</sup> The sole use of rifampin is associated with a high frequency of microbial resistance and is not recommended. Rifampin increases the hepatic metabolism of warfarin and other drugs; <sup>f</sup>Renal function and serum gentamicin concentrations should be monitored once/week (twice/week in patients with renal failure); <sup>g</sup>Paediatric doses should not exceed adult doses; <sup>h</sup>Penicillin desensitization can be attempted in stable patients; <sup>i</sup>Class of recommendation; <sup>j</sup>Level of evidence; <sup>k</sup>Reference(s) supporting recommendations.  
\*\* No clinical benefit of adding rifampicin or gentamicin

**Tableau 6 : Traitement de *Staphylococcus spp.* dans l'endocardite infectieuse (8)**

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>	Ref. <sup>d</sup>	Comments
<b>Strains penicillin-susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L) oral and digestive streptococci</b>						
<b>Standard treatment: 4-week duration</b>						
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup>	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously  100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses  2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4  4  4	I  I  I	B  B  B	6,8, 135– 139	Preferred in patients > 65 years or with impaired renal or VIII (vestibulocochlear) cranial nerve functions. 6-week therapy recommended for patients with PVE
<b>Paediatric doses:<sup>g</sup></b> Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose						
<b>Standard treatment: 2-week duration</b>						
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> <b>combined with</b> Gentamicin <sup>h</sup> or Netilmicin	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously  100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses  2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose  4–5 mg/kg/day i.v. in 1 dose	2  2  2  2	I  I  I  I	B  B  B  B	6,8, 127, 135– 138	Only recommended in patients with non-complicated NVE with normal renal function.    Netilmicin is not available in all European countries.
<b>Paediatric doses:<sup>g</sup></b> Penicillin G, amoxicillin, and ceftriaxone as above Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose or 3 equally divided doses						
<b>In beta-lactam allergic patients<sup>i</sup></b>						
Vancomycin <sup>j</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses  <b>Paediatric doses:<sup>g</sup></b> Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 equally divided doses	4	I	C		6-week therapy recommended for patients with PVE
<b>Strains relatively resistant to penicillin (MIC 0.250–2 mg/l)<sup>k</sup></b>						
<b>Standard treatment</b>						
Penicillin G or Amoxicillin <sup>e</sup> or Ceftriaxone <sup>f</sup> <b>combined with</b> Gentamicin <sup>h</sup>	24 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously  200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses  2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4  4  4  2	I  I  I  I	B  B  B  B	6,8, 135, 136	6-week therapy recommended for patients with PVE
<b>In beta-lactam allergic patients<sup>i</sup></b>						
Vancomycin <sup>j</sup> <b>with</b> Gentamicin <sup>k</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose  <b>Paediatric doses:<sup>g</sup></b> As above	4  2	I  I	C  C		6-week therapy recommended for patients with PVE

C<sub>min</sub> = minimum concentration; IE = infective endocarditis; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenous; MIC = minimum inhibitory concentration; NVE = native valve endocarditis; PVE = prosthetic valve endocarditis; U = units.

<sup>a</sup>Refer to text for other streptococcal species; <sup>b</sup>Class of recommendation; <sup>c</sup>Level of evidence; <sup>d</sup>Reference(s) supporting recommendations; <sup>e</sup>Or ampicillin, same dosages as amoxicillin; <sup>f</sup>Preferred for outpatient therapy; <sup>g</sup>Paediatric doses should not exceed adult doses; <sup>h</sup>Renal function and serum gentamicin concentrations should be monitored once a week. When given in a single daily dose, pre-dose (trough) concentrations should be < 1 mg/L and post-dose (peak; 1 hours after injection) serum concentrations should be ~10–12 mg/L.<sup>148</sup>; <sup>i</sup>Penicillin desensitization can be attempted in stable patients; <sup>j</sup>Serum vancomycin concentrations should achieve 10–15 mg/L at pre-dose (trough) level, although some experts recommend to increase the dose of vancomycin to 45–60 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 divided doses to reach serum trough vancomycin levels (C<sub>min</sub>) of 15–20 mg/L as in staphylococcal endocarditis. However, vancomycin dose should not exceed 2 g/d unless serum levels are monitored and can be adjusted to obtain a peak plasma concentration of 30–45 µg/mL 1 hour after completion of the i.v. infusion of the antibiotic; <sup>k</sup>Patients with penicillin-resistant strains (MIC > 2 mg/L) should be treated as enterococcal endocarditis (see Table 18).

### Tableau 7 : Traitement de *Streptococcus spp.* dans l'endocardite infectieuse (8)

Le traitement des autres Streptocoques suit les mêmes recommandations que pour les Streptocoques oraux.



Antibiotic	Dosage and route	Duration, weeks	Class <sup>g</sup>	Level <sup>h</sup>	Ref. <sup>i</sup>	Comments
<b>Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see <sup>a,b,c</sup>)</b>						
Amoxicillin* with Gentamicin <sup>d</sup>	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose  <b>Paediatric doses:<sup>e</sup></b> Ampicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Gentamicin 3 mg/kg/ day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses	4–6  2–6**	I  I	B  B	6,8, 129, 135, 136, 186	6-week therapy recommended for patients with >3 months symptoms or PVE
Ampicillin with Ceftriaxone	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses  4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses  <b>Paediatric doses:<sup>e</sup></b> Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/ kg/12 h i.v. or i.m.	6  6	I  I	B  B	183– 185	This combination is active against <i>Enterococcus faecalis</i> strains with and without HLAR, being the combination of choice in patients with HLAR <i>E. faecalis</i> endocarditis.  This combination is not active against <i>E. faecium</i>
Vancomycin <sup>f</sup> with Gentamicin <sup>d</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses  3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose  <b>Paediatric doses:<sup>e</sup></b> Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses. Gentamicin as above	6  6	I  I	C  C		

HLAR: high-level aminoglycoside resistance; IE: infective endocarditis; MIC: minimum inhibitory concentration; PBP: penicillin binding protein; PVE: prosthetic valve endocarditis.

<sup>a</sup>High-level resistance to gentamicin (MIC >500 mg/L): if susceptible to streptomycin, replace gentamicin with streptomycin 15 mg/kg/day in two equally divided doses.

<sup>b</sup>Beta-lactam resistance: (i) if due to beta-lactamase production, replace ampicillin with ampicillin–sulbactam or amoxicillin with amoxicillin–clavulanate; (ii) if due to PBP5 alteration, use vancomycin-based regimens.

<sup>c</sup>Multiresistance to aminoglycosides, beta-lactams and vancomycin: suggested alternatives are (i) daptomycin 10 mg/kg/day plus ampicillin 200 mg/kg/day i.v. in four to six doses; (ii) linezolid 2 × 600 mg/day i.v. or orally for ≥8 weeks (Ia, C) (monitor haematological toxicity); (iii) quinupristin–dalbopristin 3 × 7.5 mg/kg/day for ≥8 weeks. Quinupristin–dalbopristin is not active against *E. faecalis*; (iv) for other combinations (daptomycin plus ertapenem or ceftaroline), consult infectious diseases specialists.

<sup>d</sup>Monitor serum levels of aminoglycosides and renal function as indicated in Table 16.

<sup>e</sup>Paediatric doses should not exceed adult doses.

<sup>f</sup>Monitor serum vancomycin concentrations as stated in Table 16.

<sup>g</sup>Class of recommendation.

<sup>h</sup>Level of evidence.

<sup>i</sup>Reference(s) supporting recommendations.

\*Or ampicillin, same dosages as amoxicillin.

\*\*Some experts recommend giving gentamicin for only 2 weeks (Ia, B).

**Tableau 8 : Traitement de *Enterococcus* spp. dans l'endocardite infectieuse (8).**

### **b. Traitement des bactéries à gram négative dans l'endocardite infectieuse**

Le traitement du groupe HACCEK repose sur l'utilisation de ceftriaxone intraveineux (2g/jour) pendant 4 semaines chez les patients avec valve native contre six semaines sur valve prothétique. En l'absence de production de bêtalactamase, une association intraveineuse d'ampicilline (12g/jour) et gentamicine (3mg/kg/jour) peut être envisagée.

Pour les bactéries qui ne font pas partie du groupe HACCEK, une chirurgie précoce est préconisée accompagnée d'un traitement antibiotique prolongé (six semaines) à base de bêtalactamine et aminoglycoside.

### **c. Traitement des champignons dans l'endocardite infectieuse**

Le traitement des levures repose sur l'amphotéricine B associée ou non à de la flucytosine ou des échinocandines.

Concernant les moisissures, le voriconazole apparaît comme la meilleure option thérapeutique.

### **d. Traitement des endocardites à hémocultures négatives**

Une fois les germes identifiés grâce à l'apport d'autres techniques microbiologiques précédemment citées, un traitement sera mis en place. L'ESC a adapté ses recommandations selon la publication de Brouqui et al (115).

Pathogens	Proposed therapy <sup>a</sup>	Treatment outcome
<i>Brucella spp.</i>	Doxycycline (200 mg/24 h) plus cotrimoxazole (960 mg/12 h) plus rifampin (300–600/24 h) for ≥3–6 months <sup>b</sup> orally	Treatment success defined as an antibody titre <1:60. Some authors recommend adding gentamicin for the first 3 weeks.
<i>C. burnetii</i> (agent of Q fever)	Doxycycline (200 mg/24 h) plus hydroxychloroquine (200–600 mg/24 h) <sup>c</sup> orally (>18 months of treatment)	Treatment success defined as anti-phase I IgG titre <1:200, and IgA and IgM titres <1:50.
<i>Bartonella spp.</i> <sup>d</sup>	Doxycycline 100 mg/12 h orally for 4 weeks plus gentamicin (3 mg/24 h) i.v. for 2 weeks	Treatment success expected in ≥90%.
<i>Legionella spp.</i>	Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. or orally for ≥6 weeks or clarithromycin (500 mg/12 h) i.v. for 2 weeks, then orally for 4 weeks plus rifampin (300–1200 mg/24 h)	Optimal treatment unknown.
<i>Mycoplasma spp.</i>	Levofloxacin (500 mg/12 h) i.v. or orally for ≥6 months <sup>e</sup>	Optimal treatment unknown.
<i>T. whipplei</i> (agent of Whipple's disease) <sup>f</sup>	Doxycycline (200 mg/24 h) plus hydroxychloroquine (200–600 mg/24 h) <sup>c</sup> orally for ≥18 months	Long-term treatment, optimal duration unknown.

ID = infectious disease; IE = infective endocarditis; Ig = immunoglobulin; i.v. = intravenous; U = units.

<sup>a</sup>Owing to the lack of large series, the optimal duration of treatment of IE due to these pathogens is unknown. The presented durations are based on selected case reports. Consultation with an ID specialist is recommended.

<sup>b</sup>Addition of streptomycin (15 mg/kg/24 h in 2 doses) for the first few weeks is optional.

<sup>c</sup>Doxycycline plus hydroxychloroquine (with monitoring of serum hydroxychloroquine levels) is significantly superior to doxycycline.<sup>194</sup>

<sup>d</sup>Several therapeutic regimens have been reported, including aminopenicillins (ampicillin or amoxicillin, 12 g/24 h i.v.) or cephalosporins (ceftriaxone, 2 g/24 h i.v.) combined with aminoglycosides (gentamicin or netilmicin).<sup>195</sup> Dosages are as for streptococcal and enterococcal IE (Tables 16 and 18).<sup>196,197</sup>

<sup>e</sup>Newer fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin) are more potent than ciprofloxacin against intracellular pathogens such as *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, and *Chlamydia spp.*

<sup>f</sup>Treatment of Whipple's IE remains highly empirical. In the case of central nervous system involvement, sulfadiazine 1.5 g/6 h orally must be added to doxycycline. An alternative therapy is ceftriaxone (2 g/24 h i.v.) for 2–4 weeks or penicillin G (2 million U/4 h) and streptomycin (1 g/24 h) i.v. for 2–4 weeks followed by cotrimoxazole (800 mg/12 h) orally. Trimethoprim is not active against *T. whipplei*. Successes have been reported with long-term therapy (>1 year).

## Tableau 9 : Traitement des endocardites à hémocultures négatives (8)

### 2. Chirurgie

Il y a longtemps, la chirurgie n'était pas très développée, les premiers cas rapportés de chirurgie dans l'endocardite infectieuse virent le jour dans les années 1970 (116,117), aujourd'hui environ la moitié des patients bénéficient d'une chirurgie en complément d'un traitement antibiotique.

Avant la chirurgie, il est primordial d'évaluer le risque de mortalité chirurgicale et post chirurgicale. Le score pronostique du risque chirurgical le plus fréquemment utilisé est l'EuroSCORE II (118), cependant ce score n'est en réalité qu'un indice aidant à la prise de décision et non un outil prédictif dans le suivi des patients.

Des études ont été menées pour la réalisation de scores pronostiques spécifiques au risque chirurgical dans la prise en charge de l'endocardite (119,120). Il s'avère que ces deux scores semblent meilleurs dans l'évaluation du risque de mortalité post chirurgicale. Toutefois, les études qui ont abouti à ces scores présentaient des échantillonnages de patient faibles.

Le principal but de la chirurgie est l'extraction de tissu valvulaire infecté et/ou endommagé, la reconstruction et le remplacement de tissu cardiaque. En cas d'endocardite infectieuse à répétition un recours à la transplantation cardiaque peut être envisagé (121).

Concernant les principales indications de chirurgie (Tableau 10), l'insuffisance cardiaque (IC) est la plus souvent retrouvée (19), suivie d'un mauvais contrôle septique et de la prévention d'évènements emboliques. L'IC se localise préférentiellement au niveau mitral plutôt qu'aortique, de plus, on la retrouve dans 40-60% des cas d'endocardites sur valve native (20,21,122).

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

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* and *Kingella denitrificans*; HF = heart failure; IE = infective endocarditis; NVE = native valve endocarditis; PVE = prosthetic valve endocarditis.

<sup>a</sup>Emergency surgery: surgery performed within 24 h; urgent surgery: within a few days; elective surgery: after at least 1–2 weeks of antibiotic therapy.

<sup>b</sup>Class of recommendation.

<sup>c</sup>Level of evidence.

<sup>d</sup>Reference(s) supporting recommendations.

<sup>e</sup>Surgery may be preferred if a procedure preserving the native valve is feasible.

**Tableau 10 : Indication et degré d'urgence de la chirurgie dans l'endocardite infectieuse du cœur gauche sur valve native.**

### **3. Antibioprophylaxie**

En dépit des avancées scientifiques des dernières décennies, la mortalité de l'endocardite infectieuse reste élevée et elle nécessite une hospitalisation prolongée qui a un coût financier conséquent. Pendant de nombreuses années, une vaste stratégie prophylactique était mise en place dans le but d'éviter au maximum le nombre de cas d'endocardite.

Depuis quelques années, on observe une restriction du champ d'indication à la prophylaxie contre l'endocardite infectieuse. Plusieurs études ont apporté la preuve que malgré une diminution drastique de l'antibioprophylaxie, l'incidence des EI n'était pas en augmentation (123–126).

En 2002, les recommandations françaises alarment sur l'utilisation abusive de l'antibioprophylaxie et incitent à restreindre les indications. Au fil des années, les américains (127), les britanniques (128), ont tous à leur tour engagé une politique de restriction brutale des indications à la prophylaxie. De nos jours, l'ESC et l'AHA recommandent la mise en place d'une antibioprophylaxie seulement chez les patients à haut risque c'est-à-dire les patients porteurs de matériel cardiaque ou prothèse prothétique, ayant eu un antécédent d'EI ou ayant une cardiopathie congénitale.

Cette antibioprophylaxie est seulement indiquée pour la réalisation de soins dentaires à risque (Tableau 11).

<b>Recommendations</b>	<b>Class<sup>a</sup></b>	<b>Level<sup>b</sup></b>
Antibiotic prophylaxis should be considered for patients at highest risk for IE: (1) Patients with any prosthetic valve, including a transcatheter valve, or those in whom any prosthetic material was used for cardiac valve repair. (2) Patients with a previous episode of IE. (3) Patients with CHD: (a) Any type of cyanotic CHD. (b) Any type of CHD repaired with a prosthetic material, whether placed surgically or by percutaneous techniques, up to 6 months after the procedure or lifelong if residual shunt or valvular regurgitation remains.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Antibiotic prophylaxis is not recommended in other forms of valvular or CHD.	<b>III</b>	<b>C</b>

**Tableau 11 : Prophylaxie pour les soins dentaires chez les patients ayant un terrain cardiaque.**

## **V. Cas de l'endocardite sur valve prothétique**

L'endocardite sur prothèse est responsable de formes plus sévères que les EI sur valve native, son incidence est en augmentation, aujourd'hui environ 1-6% de porteurs de valves prothétiques sont atteints d'EI (129). De nos jours, la chirurgie cardiaque offre le choix entre deux types de valves, les valves mécaniques et biologiques (130–132).

Dans le cadre d'un remplacement valvulaire, il n'y pas de choix à privilégier entre une prothèse mécanique ou une bioprothèse (133). Les valves mécaniques présentent l'avantage d'avoir une durabilité plus importante, cependant elles nécessitent l'utilisation d'un traitement anticoagulant qui présente de nombreux inconvénients. La bioprothèse quant à elle, présente l'avantage majeur de ne pas avoir besoin d'anticoagulant, en revanche sa durée de vie est plus faible et souvent elle nécessitera une nouvelle opération.

Les prothèses mécaniques et bioprothèses sont incriminées de manière équivalentes dans le diagnostic d'EI, elles sont responsables à elles deux de 10-30% des EI totales (134).

Le choix du type de prothèse dépend surtout de l'âge du patient, des comorbidités, des préférences. Il devrait également dépendre de la capacité ou non du patient à suivre un traitement et de la qualité de vie qui en découle (135). De nos jours, on n'utilise quasiment plus les prothèses mécaniques à cause des complications qu'elles entraînent.

La valve aortique par voie percutanée (TAVI) est devenue une solution de choix face à la résurgence des sténoses aortiques dues à l'augmentation de l'âge (136) et au risque chirurgical élevé des patients classés comme non opérables par la chirurgie cardiaque classique (137,138). Une augmentation du taux d'endocardites post-TAVI sera observée (139). Selon une revue récente de la littérature, le taux d'incidence de l'endocardite infectieuse post-TAVI est de 3,25 % et les Entérocoques sont les micro-organismes les plus fréquemment isolés (140). Si l'on compare nos cas et la littérature, les patients atteints de TAVI seront plus touchés par l'EI (3,25 %) (139) que les patients ayant une bioprothèse (0,4-0,6 %) (141,142).

Le diagnostic d'EI sur prothèse est plus difficile, l'échocardiographie et les hémocultures qui sont les examens de référence pour le diagnostic de l'EI peuvent être négatifs (97). De même les critères de Duke seront moins sensibles (143,144). Les deux micro-organismes le plus souvent rencontrés dans les EI sur prothèses sont les Staphylocoques et les Entérocoques (145,146).

En plus d'une difficulté diagnostique, l'endocardite sur prothèse se démarque par un taux de mortalité intra-hospitalier de 20-40% (129,134). L'âge avancé, les infections liées aux soins, le diabète, l'insuffisance cardiaque, le Staphylocoque, l'abcès cardiaque sont des facteurs de risque fréquemment mis en cause dans le mauvais pronostic de l'endocardite sur prothèses valvulaires (56,147-149).

Bien qu'encore débattue, la chirurgie reste à ce jour la meilleure option thérapeutique pour la prise en charge de l'EI sur prothèse notamment lors d'insuffisance cardiaque (150).

**DEUXIEME PARTIE : *ENTEROCOCCUS FAECALIS***  
**INFECTIVE ENDOCARDITIS RELAPSE IN PATIENTS**  
**WITH BIOPROSTHESIS : ABOUT 4 CASES**

Anthony Giudice, Frédérique Gouriet<sup>1,2</sup>, MD, PHD, Jean-Paul Casalta<sup>1,2</sup> MD, PHD <sup>4</sup>,  
Alberto Riberi<sup>5</sup> MD, PHD, Gilbert Habib<sup>3</sup> MD, PHD and Didier Raoult<sup>1,2,\*</sup> MD, PHD.

1 Aix Marseille Univ, IRD, AP-HM, MEPHI, Marseille, France.

2 IHU Méditerranée Infection, 19-21 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05.

3 Service de Cardiologie, Hôpital de la Timone, 13385 Marseille, France

4 Service de Médecine Nucléaire Hôpital de la Timone, 13385 Marseille, France

5 Service de Chirurgie Cardiaque, Hôpital de la Timone, 13385 Marseille, France

\*Corresponding author

IHU Méditerranée Infection, 19-21 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05.

Tel: +33 4 13 73 24 01 email: didier.raoult@gmail.com

Keywords: infective endocarditis, infective endocarditis on bioprosthesis, *enterococcus faecalis* relapse



## Introduction

Enterococci are cocci gram positive bacteria, commensal of the gastrointestinal and urogenital tract (1). Among the enterococcus species, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* are the major species implicated in human pathology. From the past decade Enterococcal infective endocarditis (IE) frequency increased and has become the third most common agent found in IE, depending on the studies (2,3). *E. faecalis* represent around 97% of *Enterococcus* IE cases (2). Enterococcal IE typically affects elderly patients and those with prior valvular damage, previous IE, heart failure, diabetes mellitus, indwelling catheters, or on dialysis (4,5). As *E. faecium* is more frequently resistant to antibiotic, the Enterococcal species involved in IE could impact the antimicrobial treatment (6). The recommendations of the American Heart Association (AHA) (2) and the European Society of Cardiology (ESC) (7) in case of Enterococcal IE preconized long term antibiotic therapy : six weeks in patients who have been symptomatic for at least three months or who have a bioprosthesis or when using the combination of amoxicillin and ceftriaxone.

Despite an adapted treatment, Enterococcal IE has a high rate of mortality 15%–22% (8–11) and incidence of relapse (5,12). Relapse rates are 2-7% according to the study (4,9,13,14). Relapse is a repeated IE with the same micro-organism while reinfection is a repeated IE with a different micro-organism (15). The risk of relapse is significantly higher in patient with prosthetic valve (16), probably due to the persistence of *Enterococcus* DNA in cardiac valves even after an adapted antibiotic treatment (17). Patients with repeated (15) IE have a higher risk of mortality at one year than those who have only had one IE episode (18).

Following our study (17) in 2013, in order to reduce the risk of relapse in patient with Enterococcal IE on bioprosthesis without surgery, we decided to administrate oral amoxicillin 3g per day for 1 year in all patients with prosthetic valves treated for *E. faecalis* IE and recused for surgery (Table 1). Among the 180 patients managed in our center, 24 patients follow this protocol, we noted 4 relapses in whom amoxicillin 1 year was not administrated or was stopped prematurely. Here we share our experience in management of enterococcus IE and describe the 4 cases of *E. faecalis* IE relapse.

## Patients

From January 2013 to October 2020 we included patients with certain and possible *Enterococcus spp.* IE and referred to our center, according to the modified Duke Criteria (19) and the European Society of Cardiology criteria (7). The diagnosis was made by a multidisciplinary "endocarditis team".

For each case, a questionnaire was completed by the physician in charge of the patient. Data were collected upon admission or during patient hospitalization, including : age, sex, signs and symptoms, duration of symptoms, history of antibiotic treatment for any current illness, previous diseases, predisposing factors for IE (prosthetic valve, systemic disease, intravenous drug abuse, dental or surgical procedures, neoplasm), echocardiography (transthoracic and/or transesophageal), body scanner, Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) and any treatment received during hospitalization, with its outcome.

All patients had a standardized IE diagnosis (20), including blood cultures, serological testing for *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Aspergillus spp.*, and rheumatoid factor.

Follow-up after discharge from hospital was actively carried out, either during consultations every 1, 3, 6 months or once a year, or through transthoracic and/or transesophageal echocardiography, blood culture collection and biological samples in our department, or by contacting patients or their doctors.

## Results

In our center, from 2013 to 2020 we managed and followed 180 patients with Enterococcal IE (*E. faecalis* n= 168, *E. faecium* n=7, *E. durans* n=2, *E. hirae* n=1, *E. avium* n=1, *E. gallinarum* n=1), 91 on native valves, 52 on bioprosthesis, 12 on Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI), 8 on mechanical valves, 17 on Pacemaker (PM) (Table 2). The average age of the patients was 74.9 years [31- 92]. Surgery was performed in 47% (84/180) patients, 15% (27/180) had previous bioprosthesis. Surgery was not performed in 53,3% (96/180) patients including 9 TAVI, 25 bioprosthesis, 6 mechanical valves. 15,6% (28/180) patients received amoxicillin and gentamicin while 84,4% (152/180) received amoxicillin and ceftriaxone. The global mortality rate of our cohort was 23.3% (42/180), at 1 month 15% (27/180), at 3 months 1.3% (2/153), at 6 months 3,3% (5/151) and at 1 year 5,8% (8/146) (Table 3). Mortality rate in operated patient was 1,2% (1/84) vs 42,7% (41/96) in non-operated patient. 40 patients without surgery and *E faecalis* IE on bioprosthesis (n=25), TAVI

(n=9), mechanical valve (n=6) had an indication of amoxicillin 1 year. Finally only 24 patients had the protocol, there were 13 deaths in the first 6 months and 3 patients did not have the protocol as recommended. The relapse rate was 2,2% (4/180), including the 3 patients without prophylactic treatment and a patient who stopped prematurely.

## **Cases presentations**

### **Case 1**

A 80-year-old man with a past history of TAVI in 2011, had an *E. faecalis* IE in 2013 treated with 6 weeks of amoxicillin combined with 2 weeks of gentamicin. In June 2014, he had a colonoscopy with polyp resection complicated with digestive hemorrhage and *E. faecalis* bacteremia. Transesophageal echocardiography (TEE) was performed and no anomalies was shown on TAVI. He was treated with 6 weeks of amoxicillin and gentamycin for 2 weeks. In September 2014, he was hospitalized in our center with *E. faecalis* IE relapse on his aortic bioprosthesis. TEE shows mitral insufficiency, absence of vegetation or abscess on TAVI. PET/CT shows hypermetabolic aortic focus, weak lymph node and splenic reaction. He was treated with intravenous amoxicillin and ceftriaxone for 6 weeks and long term antibiotic therapy with oral amoxicillin 3 g/day during one year. After 1 year of follow up he is cured without relapse.

### **Case 2**

A 74-year-old woman with a past history of TAVI (2013), was hospitalized for angiocholitis in April 2018, treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography complicated by 4 bacteremia episodes to *E. faecalis* from may 2018 to January 2019 treated by different short antibiotic treatment including, amoxicillin, metronidazole, daptomycin... TEE and PET/CT were performed and did not show bioprosthesis anomalies and metabolism. She was never treated as possible IE without amoxicillin prophylaxis protocol. In February 2019, the patient was admitted to cardiology department in our center because clinical suspicion of IE and the TEE found a dysfunction of the aortic prosthesis, without visible vegetation. She was medically treated for her *E. faecalis* IE relapse by amoxicillin and ceftriaxone during 6 weeks and was recused for surgery. Unfortunately, three days after the end of treatment, the patient presented a cerebral hemorrhage with a hematoma and she died.

### **Case 3**

A 74-year-old man with a past history of TAVI and PM (2017) was hospitalized for *E. faecalis* IE in February 2019 and was treated by amoxicillin and ceftriaxone 6 weeks, followed by oral amoxicillin 3x 1g/day for one year. His cardiologist stopped the treatment after 8 months. Two months later the patient was admitted because she had fever and 4 *E. faecalis* blood cultures. The TEE performed showed vegetation attached to the TAVI and PM atrial probe. He was transferred in our cardiology department and treated with amoxicillin and ceftriaxone during 6 weeks for his *E. faecalis* relapse followed by 3g of amoxicillin. After 8 months of follow-up, no relapse was noted.

#### **Case 4**

A 71-year-old woman had a past history (2017) of aortic and mitral bioprosthesis, tricuspid plasty and single-chamber PM implantation. Diagnosis of *C. burnetii* IE in June 2019 was done by *Coxiella burnetii* serology (IgG phase 1:3200, 2:800) and PET/CT with mitral hypermetabolism. She was treated with doxycycline and hydroxychloroquine. In July 2019, *E. faecalis* IE reinfection was diagnosed by 3 *E. faecalis* positives blood cultures, TEE showed severe intraprosthetic leakage on the mitral bioprosthesis, PET/CT showed hypermetabolism of the mitral valve, spleen and vertebral spondylodiscitis S1/L4/L3. The Q fever treatment was modified by minocycline and hydroxychloroquine and because of digestive hemorrhage and tricytopenia and she was treated with amoxicillin and ceftriaxone for 6 weeks for her *E. faecalis* IE by amoxicillin and ceftriaxone for 6 weeks, unfortunately relay by amoxicillin 3g per was not administered although as recommended. In October 2019, she presented *E. faecalis* relapse on her aortic and mitral bioprosthesis and PM. Blood cultures were positives for *E. faecalis*, TEE shown vegetations on the aortic, mitral biosprothesis and PM with biosprothesis stenosis, new PET/CT show C5/C6 and L5/S1 spondylodiscitis. Surgery was indicate because of multiple co-morbidities but due to the high operative risk she was recused.

The patient was treated with amoxicillin and ceftriaxone for 6 weeks, followed by amoxicillin 3g per day for a year, at 1 year of follow-up no relapse was noted.

## Discussion

In our cohort we have a relapse rate of 2,2 %, among the 180 patients followed for a *E. faecalis* IE, relapse was noted in one case where amoxicillin was stopped after 8 months prematurely and in 3 cases where patients did not receive the amoxicillin treatment.

Recently Iversen *et al.* reported a relapse rate of 6.2% (6/97) in patient with Enterococcal IE versus 1.3% (4/303) with other micro-organism. A recent observational cohort study made in France between January 2013 and December 2017 found a relapse rate of 5,4% (16) corresponding to the rates found in other studies (2-7%) (4,9,13,14).

Surgery is impacting the evolution of IE, in patient with medical and surgery management of *E. faecalis* IE, no relapses were observed in patients who had surgery during the first episode of IE (17). A meta-analysis including 32 studies compared surgical versus medical therapy in patients with prosthetic valves IE, no difference was noted between the relapse of operated and non-operated patients, but mortality was higher among non-operated patient (21). Indeed in our cohort we observed 41 deaths in non-operated group versus only one death in the operated group. Relapse was not related to the antibiotic protocol and the duration (4 weeks vs 6 weeks). Pericàs *et al* (14) compared the efficacy of the two main therapies proposed by the official recommendations, and found similar efficacy between amoxicillin with gentamicin vs amoxicillin with ceftriaxone without difference in the relapse rate (5,1%).

Concerning our prophylactic treatment with amoxicillin, in the literature we only found one case of a patient with an aortic bioprosthesis *E. faecalis* IE treated with amoxicillin and ceftriaxone 6 weeks. One month later he relapsed and refused to be hospitalized and to be treated with intravenous antibiotic. However, he will agree to take oral amoxicillin/clavunulanate therapy for one year. After one year of follow-up he was cured (22).

In non-operated patient with *E. faecalis* IE on bioprosthesis had a high risk of relapse compare to *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus spp.* (16).

The risk of relapse of prosthetic Enterococcal IE should be considered for therapeutic decisions, as increase of *Streptococcus gallolyticus* and *Enterococcus faecalis* IE has been observed in the elderly population (23,24). The surgery rate 35,9% (24) in elderly patients is lower compared to younger population (50,9%) because of high risk of postoperative mortality. This risk is calculated by scores which take into account the patient's age and renal function, which are two deleterious parameters (23). TAVI has become the solution of choice for the aortic stenosis in high surgical risk in patients (25,26). According to a recent review of

the literature, the incidence rate of post-TAVI IE is 3.25% and *Enterococci* (25,9%) are the most frequently isolated microorganisms followed by *Staphylococcus aureus* (16.1%) and coagulase-negative *Staphylococcus* species (14.7%) (27). Relapse is more frequent in patient with TAVI than those with bioprosthesis, in our study 3/4 patients had TAVI (3,25% vs 0,4-0,6%) (28,29).

We do not compared the strain with molecular tools, this could be a bias. Relapse has to be confirmed using molecular tools (30,31) in order to show the clonality of *E. faecalis* identified in blood culture during the first episode and the relapse episode. In a further studies we should compared the different strains.

### **Conclusion**

The management of IE relapse is difficult no recommendations are available surgery remains the best therapeutic option for patients with prosthetic valve. But the risk of surgery in elderly patient associated with co-morbidities could make this surgery impossible. Patients with *E. faecalis* prosthetic valve IE treated with antibiotic therapy without additional surgery have high risk of relapse and require careful monitoring (7). Treatment with oral amoxicillin for 1 year after completion of the six weeks of conventional treatment appears to be a good solution but has to be evaluated by other team.

## Bibliography

1. Fiore E, Van Tyne D, Gilmore MS. Pathogenicity of Enterococci. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4).
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 13 oct 2015;132(15):1435-86.
3. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PloS One*. 2013;8(12):e82665.
4. Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, de Górgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)*. nov 2007;86(6):363-77.
5. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, Gálvez-Acebal J, Kestler M, Valerio M, et al. A Contemporary Picture of Enterococcal Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. févr 2020;75(5):482-94.
6. Munita JM, Arias CA, Murray BE. Enterococcal endocarditis: can we win the war? *Curr Infect Dis Rep*. août 2012;14(4):339-49.
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
8. Olaison L, Schadewitz K, Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal Endocarditis in Sweden, 1995–1999: Can Shorter Therapy with Aminoglycosides Be Used? *Clin Infect Dis*. 15 janv 2002;34(2):159-66.
9. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 31 janv 2019;380(5):415-24.
10. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2013;56(9):1261-8.

11. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med.* juill 2005;118(7):759-66.
12. Fernández-Hidalgo N, Escolà-Vergé L, Pericàs JM. *Enterococcus faecalis* endocarditis: what's next? *Future Microbiol.* mars 2020;15(5):349-64.
13. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, et al. *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis: A Pilot Study of the Relationship Between Duration of Gentamicin Treatment and Outcome. *Circulation.* 30 avr 2013;127(17):1810-7.
14. Pericàs JM, Cervera C, Moreno A, Garcia-de-la-Mària C, Almela M, Falces C, et al. Outcome of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis according to the length of antibiotic therapy: Preliminary data from a cohort of 78 patients. *De Socio GV, éditeur. PLOS ONE.* 20 févr 2018;13(2):e0192387.
15. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2005;41(3):406-9.
16. Lecomte R, Laine J-B, Issa N, Revest M, Gaborit B, Le Turnier P, et al. Long-term Outcome of Patients With Nonoperated Prosthetic Valve Infective Endocarditis: Is Relapse the Main Issue? *Clin Infect Dis.* 22 août 2020;71(5):1316-9.
17. Casalta J-P, Thuny F, Fournier P-E, Lepidi H, Habib G, Grisoli D, et al. DNA Persistence and Relapses Questions on the Treatment Strategies of *Enterococcus* Infections of Prosthetic Valves. *Bisser S, éditeur. PLoS ONE.* 31 déc 2012;7(12):e53335.
18. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* juin 2014;20(6):566-75.
19. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2000;30(4):633-8.
20. Casalta J-P, Gouriet F, Thuny F, Bothelo E, Lepidi H, Fournier P-E, et al. Standardisation et prise en charge multidisciplinaire des endocardites. *Stratégie du CHU de Marseille. Antibiotiques.* mai 2009;11(2):81-9.
21. Mihos CG, Capoulade R, Yucel E, Picard MH, Santana O. Surgical Versus Medical Therapy for Prosthetic Valve Endocarditis: A Meta-Analysis of 32 Studies. *Ann Thorac Surg.* mars 2017;103(3):991-1004.



22. Mahmoud E, Abanamy R, Bosaeed M, Elsherif Z. Successful treatment of relapsed enterococcal endocarditis with amoxicillin/clavulanate: A case report. *IDCases*. 2020;19:e00726.
23. Forestier E, Fraisse T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1199-206.
24. Ramírez-Duque N, García-Cabrera E, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Lomas JM, Hidalgo-Tenorio C, et al. Surgical treatment for infective endocarditis in elderly patients. *J Infect*. août 2011;63(2):131-8.
25. Phan K, Wong S, Phan S, Ha H, Qian P, Yan TD. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) in Patients With Bicuspid Aortic Valve Stenosis--Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. juill 2015;24(7):649-59.
26. Head SJ, Dewey TM, Mack MJ. Fungal endocarditis after transfemoral aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 1 déc 2011;78(7):1017-9.
27. Khan A, Aslam A, Satti KN, Ashiq S. Infective endocarditis post-transcatheter aortic valve implantation (TAVI), microbiological profile and clinical outcomes: A systematic review. *Cheungpasitporn W, éditeur. PLOS ONE*. 17 janv 2020;15(1):e0225077.
28. Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N, Bundgaard H, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. *Eur Heart J*. 14 févr 2018;39(7):623-9.
29. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Chambers JB, Lockhart PB, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J*. 14 2018;39(7):586-95.
30. Talarmin JP, Pineau S, Guillouzouic A, Boutoille D, Giraudeau C, Reynaud A, et al. Relapse of *Enterococcus hirae* Prosthetic Valve Endocarditis. *J Clin Microbiol*. 1 mars 2011;49(3):1182-4.
31. López-Cortés LE, Fernández-Cuenca F, Luque-Márquez R, de Alarcón A. Enterococcal Endocarditis: Relapses or Reinfections? *Clin Infect Dis*. 4 mai 2020;ciaa515.

**Table 1. Cases and characteristics of the patients.**

Patients	Age	Sex	History	First IE	Treatment of first IE	Protocol amoxicillin	Relapse	Relapse's time (months)	Surgery	Relapse treatment	Follow up
1	80	M	TAVI (2011)	<i>E. faecalis</i> (03/13)	Amox (6 weeks) and genta (2 weeks)	No	<i>E. faecalis</i> on aortic-bioprosthes (09/14)	2	No	Amox and ceftriaxone (6 weeks) followed by one year of amox	Alive, patient cured
2	74	F	TAVI (2013)	<i>E. faecalis</i> (08/18)	Different short antibiotic	No	<i>E. faecalis</i> on TAVI (02/19)	5	No	Amox and ceftriaxone (6 weeks)	Dead (04/19)
3	74	M	TAVI and PM (2017)	<i>E. faecalis</i> (02/19)	Amox and ceftriaxone (6 weeks)	Yes but stopped in October 2019	<i>E. Faecalis</i> on TAVI and pacemaker probe (12/19)	2	No	Amox and ceftriaxone (6 weeks)	Alive, amox 3g per day 1 year, no relapse at 8 months
4	71	F	Mitral and aortic bioprosthes is and PM (2017)	<i>C. burnetii</i> (06/19), <i>E. faecalis</i> (07/19)	Doxycycline and hydroxychloroquine amox and ceftriaxone (6 weeks)	No	<i>E. faecalis</i> and <i>C. burnetii</i> (10/19)	1	No	Hydroxychloroquine and minocycline and amox and ceftriaxone (6 weeks)	Alive, amoxicillin 3g per day 1 year, no relapse at 1 year

Abbreviations: AICD, automated implantable cardioverter defibrillator; Amox, amoxicillin; Genta, gentamicin; IE, infective endocarditis; PM, pacemaker; TAVI, Transcatheter Aortic Valve Implantation; TEE, transesophageal echocardiography.

**Table 2. Enterococcal infective endocarditis since 2013.**

<b>Valve</b>	<b><i>E. faecalis</i> n=168</b>	<b><i>E. faecium</i> n=7</b>	<b><i>E. Durans</i> n=2</b>	<b><i>E. Hirae</i> n=1</b>	<b><i>E. Avium</i> n=1</b>	<b><i>E. gallinarum</i> n=1</b>	<b>Total</b>
Native aortic valve	43	3				1	<b>47</b>
Native mitral valve	28			1			<b>29</b>
Native Aortic-mitral combination	8						<b>8</b>
Native Tricuspid valve	7						<b>7</b>
Mechanical valve	7	1					<b>8</b>
Bioprosthesis	46	3	2		1		<b>52</b>
TAVI	12						<b>12</b>
Pacemaker	17						<b>17</b>
Total surgery	80	3			1		<b>84</b>
Total death	40	2					<b>42</b>

**Table 3. Follow-up.**

<b>Results</b>	<b>Surgery n=84</b>	<b>No surgery n=96</b>	<b>Death at 1 month n=27</b>	<b>Death at 3 months n=2</b>	<b>Death at 6 months n=5</b>	<b>Death at 12 months n=8</b>	<b>Amoxicillin protocol n=24</b>	<b>Relapse n=4</b>
Native	38	53	18		3	4		
Bioprosthesis	27	25	6		2	1	<b>17</b>	<b>1</b>
TAVI	3	9	1	2		1	<b>3</b>	<b>3</b>
Mechanical valve	2	6	2				<b>4</b>	
Pacemaker	14	3				2		
Death	1	41	27	2	5	8		<b>1</b>

## CONCLUSION

Ce travail a permis de partager notre expérience sur la prise en charge à l'AP-HM des patients atteints d'endocardites infectieuses à *Enterococcus faecalis* sur bioprothèse qui ne peuvent pas bénéficier de chirurgie.

A travers notre étude nous retrouvons, depuis 2013, un taux de rechute de 2,2%. Ce faible taux nous laisse suggérer de l'intérêt de la mise en place de notre protocole amoxicilline pendant 1 an.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *BMJ*. 7 mars 1885;1(1262):467-70.
2. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *BMJ*. 14 mars 1885;1(1263):522-6.
3. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *BMJ*. 21 mars 1885;1(1264):577-9.
4. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2012;54(9):1230-9.
5. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns AC, Adams DH, Egorova NN. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA*. 25 avr 2017;317(16):1652.
6. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. déc 2011;11(1):48.
7. Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 1 août 2010;31(15):1890-7.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
9. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 13 oct 2015;132(15):1435-86.
10. Lalani T. In-Hospital and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Early Surgery for Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA Intern Med*. 9 sept 2013;173(16):1495.
11. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection*. oct 2012;40(5):527-35.
12. Delahaye F, Alla F, Béguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, et al. In-hospital mortality of infective endocarditis: Prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis*. janv 2007;39(10):849-57.
13. Delahaye F, Goulet V, Lacassfn F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991: A 1-year survey. *Eur Heart J*. mars 1995;16(3):394-401.

14. Hoen B. Changing Profile of Infective Endocarditis Results of a 1-Year Survey in France. *JAMA*. 3 juill 2002;288(1):75.
15. Murdoch DR. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 9 mars 2009;169(5):463.
16. Hemler ME, Elices MJ, Parker C, Takada Y. Structure of the Integrin VLA-4 and its Cell-Cell and Cell-Matrix Adhesion Functions. *Immunol Rev*. avr 1990;114(1):45-65.
17. Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *The Lancet*. janv 2004;363(9403):139-49.
18. Fowler, Jr. VG, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR, et al. In Vitro Resistance to Thrombin-Induced Platelet Microbicidal Protein in Isolates of *Staphylococcus aureus* from Endocarditis Patients Correlates with an Intravascular Device Source. *J Infect Dis*. oct 2000;182(4):1251-4.
19. Tornos P. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 1 mai 2005;91(5):571-5.
20. Nadji G, Rusinaru D, Réjadi 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*. juill 2009;11(7):668-75.
21. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated Left-Sided Native Valve Endocarditis in Adults: Risk Classification for Mortality. *JAMA*. 16 avr 2003;289(15):1933.
22. Di Salvo G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J*. sept 2003;24(17):1576-83.
23. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. oct 2009;30(19):2369-413.
24. Habib G, (France), Badano L, (Italy), Tribouilloy C, (France), et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 1 mars 2010;11(2):202-19.
25. Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol*. sept 1989;14(3):631-8.
26. Edler I, Hertz CH. The Use of Ultrasonic Reflectoscope for the Continuous Recording of the Movements of Heart Walls. *Clin Physiol Funct Imaging*. mai 2004;24(3):118-36.
27. Frazin L, Talano JV, Stephanides L, Loeb HS, Kopel L, Gunnar RM. Esophageal echocardiography. *Circulation*. juill 1976;54(1):102-8.
28. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J*. 2 mars 2014;35(10):624-32.

29. Jung B, Rouzet F, Brochet E, Duval X. Cardiac Imaging of Infective Endocarditis, Echo and Beyond. *Curr Infect Dis Rep.* févr 2017;19(2):8.
30. Lindner JR, Case RA, Dent JM, Abbott RD, Scheld WM, Kaul S. Diagnostic Value of Echocardiography in Suspected Endocarditis: An Evaluation Based on the Pretest Probability of Disease. *Circulation.* 15 févr 1996;93(4):730-6.
31. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of Embolism and Death in Infective Endocarditis: Prognostic Value of Echocardiography: A Prospective Multicenter Study. *Circulation.* 5 juill 2005;112(1):69-75.
32. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos J-F, Philip E, Casalta J-P, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* mars 2001;37(4):1069-76.
33. Eckert J, Schmidt M, Magedanz A, Voigtländer T, Schmermund A. Coronary CT Angiography in Managing Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 9 févr 2015;16(2):3740-56.
34. Hekimian G, Kim M, Passefort S, Duval X, Wolff M, Lepout C, et al. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart.* 1 mai 2010;96(9):696-700.
35. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, et al. Multislice Computed Tomography in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* févr 2009;53(5):436-44.
36. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol.* nov 2012;22(11):2407-14.
37. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsjö Å, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular Complications in Patients with Left-Sided Infective Endocarditis Are Common: A Prospective Study Using Magnetic Resonance Imaging and Neurochemical Brain Damage Markers. *Clin Infect Dis.* juill 2008;47(1):23-30.
38. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al. Infective Endocarditis with Symptomatic Cerebral Complications: Contribution of Cerebral Magnetic Resonance Imaging. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(4):327-36.
39. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2000;30(4):633-8.
40. Duval X. Effect of Early Cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decisions in Infective Endocarditis: A Prospective Study. *Ann Intern Med.* 20 avr 2010;152(8):497.
41. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* juin 2013;61(23):2374-82.
42. Salaun E, Hubert S, Habib G. Imagerie multimodalité et endocardite infectieuse. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat.* janv 2018;2018(264):2-12.
43. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, Sollini M, Doria R, De Tommasi SM, et al. Added Value of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-Labeled Leukocyte SPECT/CT in the Characterization and Management of Patients with Infectious Endocarditis. *J Nucl Med.* 1 août 2012;53(8):1235-43.



44. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Roverly C, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol.* oct 2005;43(10):5238-42.
45. Fournier P-E, Gouriet F, Casalta J-P, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore).* nov 2017;96(47):e8392.
46. Bruneval P, Choucair J, Paraf F, Casalta JP, Raoult D, Scherchen F, et al. Detection of fastidious bacteria in cardiac valves in cases of blood culture negative endocarditis. *J Clin Pathol.* mars 2001;54(3):238-40.
47. Lepidi H, Casalta J-P, Fournier P-E, Habib G, Collart F, Raoult D. Quantitative histological examination of mechanical heart valves. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2005;40(5):655-61.
48. Lepidi H, Casalta J-P, Fournier P-E, Habib G, Collart F, Raoult D. Quantitative Histological Examination of Bioprosthetic Heart Valves. *Clin Infect Dis.* 1 mars 2006;42(5):590-6.
49. Lepidi H, Casalta J-P, Gouriet F, Collart F, Habib G, Raoult D. Infective endocarditis incidentally discovered by pathological examination. *J Clin Pathol.* févr 2008;61(2):233-4.
50. Greub G, Lepidi H, Roverly C, Casalta J-P, Habib G, Collard F, et al. Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. *Am J Med.* mars 2005;118(3):230-8.
51. Lepidi H, Durack DT, Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* juin 2002;16(2):339-61, ix.
52. Fournier P-E, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta J-P, Arzouni J-P, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2010;51(2):131-40.
53. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* Endocarditis: A Consequence of Medical Progress. *JAMA.* 22 juin 2005;293(24):3012.
54. Wang A. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA.* 28 mars 2007;297(12):1354.
55. Chu VH, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, et al. Emergence of Coagulase-Negative Staphylococci as a Cause of Native Valve Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2008;46(2):232-42.
56. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG, Khayat N, Olaison L, Miro JM, et al. Prognostic Factors in 61 Cases of *Staphylococcus aureus* Prosthetic Valve Infective Endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2004;38(9):1323-7.
57. Facklam R. What Happened to the Streptococci: Overview of Taxonomic and Nomenclature Changes. *Clin Microbiol Rev.* oct 2002;15(4):613-30.
58. Lancefield RC. A Serological differentiation of human and other groups of hemolytic *streptococci*. *J Exp Med.* 1 avr 1933;57(4):571-95.

59. Cole JN, Henningham A, Gillen CM, Ramachandran V, Walker MJ. Human pathogenic streptococcal proteomics and vaccine development. *PROTEOMICS – Clin Appl.* mars 2008;2(3):387-410.
60. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev.* déc 1986;50(4): 353-80.
61. Douglas CWI, Heath J, Hampton KK, Preston FE. Identity of viridans streptococci isolated from cases of infective endocarditis. *J Med Microbiol.* 1 sept 1993;39(3):179-82.
62. Clarridge JE, Attorri S, Musher DM, Hebert J, Dunbar S. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* (« *Streptococcus milleri* Group ») Are of Different Clinical Importance and Are Not Equally Associated with Abscess. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2001;32(10):1511-5.
63. W. C, J. W, C. H, Y. T, C. C, C. L. Identification of Viridans Streptococcal Species Causing Bacterial Meningitis in Adults in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 mai 2002;21(5):393-6.
64. Bert F, Bariou-Lancelin M, Lambert-Zechovsky N. Clinical Significance of Bacteremia Involving the `` *Streptococcus milleri* `` Group: 51 Cases and Review. *Clin Infect Dis.* août 1998;27(2):385-7.
65. Krzyściak W, Pluskwa KK, Jurczak A, Kościelniak D. The pathogenicity of the *Streptococcus* genus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2013;32(11):1361-76.
66. Lefort A. Comparison Between Adult Endocarditis Due to  $\beta$ -Hemolytic Streptococci (Serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*A Multicenter Study in France. *Arch Intern Med.* 25 nov 2002;162(21):2450.
67. Andrewes FW, Horder TJ. A study of the streptococci pathogenic for man. *The Lancet.* sept 1906;168(4333):708-13.
68. Frobisher M, Denny ER. A study of *micrococcus zymogenes*. *J Bacteriol.* nov 1928;16(5):301-14.
69. Schleifer KH, Kilpper-Balz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1 janv 1984;34(1):31-4.
70. Fiore E, Van Tyne D, Gilmore MS. Pathogenicity of Enterococci. *Microbiol Spectr.* 2019;7(4).
71. Chirouze C, Athan E, Alla F, Chu VH, Ralph Corey G, Selton-Suty C, et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* déc 2013;19(12):1140-7.
72. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(12):e82665.
73. Casalta J-P, Thuny F, Fournier P-E, Lepidi H, Habib G, Grisoli D, et al. DNA Persistence and Relapses Questions on the Treatment Strategies of Enterococcus Infections of Prosthetic Valves. Bisser S, éditeur. *PLoS ONE.* 31 déc 2012;7(12):e53335.

74. Pericàs JM, Cervera C, Moreno A, Garcia-de-la-Mària C, Almela M, Falces C, et al. Outcome of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis according to the length of antibiotic therapy: Preliminary data from a cohort of 78 patients. De Socio GV, éditeur. PLOS ONE. 20 févr 2018;13(2):e0192387.
75. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, Hassager C, Bruun LE, Lauridsen TK, et al. *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis: A Pilot Study of the Relationship Between Duration of Gentamicin Treatment and Outcome. *Circulation*. 30 avr 2013;127(17):1810-7.
76. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis* [published erratum appears in *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Dec;39(12):2835]. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 sept 1995;39(9):1984-7.
77. Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, de Górgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)*. nov 2007;86(6):363-77.
78. Frenkel A, Hirsch W. Spontaneous Development of L Forms of Streptococci requiring Secretions of Other Bacteria or Sulphydryl Compounds for Normal Growth. *Nature*. août 1961;191(4789):728-30.
79. Kawamura Y, Hou X-G, Sultana F, Liu S, Yamamoto H, Ezaki T. Transfer of *Streptococcus adjacens* and *Streptococcus defectivus* to *Abiotrophia* gen. nov. as *Abiotrophia adiacens* comb. nov. and *Abiotrophia defectiva* comb. nov., Respectively. *Int J Syst Bacteriol*. 1 oct 1995;45(4):798-803.
80. Collins MD, Lawson PA. The genus *Abiotrophia* (Kawamura et al.) is not monophyletic: proposal of *Granulicatella* gen. nov., *Granulicatella adiacens* comb. nov., *Granulicatella elegans* comb. nov. and *Granulicatella balaenopterae* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 1 janv 2000;50(1):365-9.
81. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Infez Med*. juin 2012;20(2):67-74.
82. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, Calderaro D, Issa VS, Rossi F, et al. Case series of infective endocarditis caused by *Granulicatella* species. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. févr 2015;31:56-8.
83. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. févr 2004;10(2):98-118.
84. Coburn B, Toye B, Rawte P, Jamieson FB, Farrell DJ, Patel SN. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2013;57(4):1989-91.
85. Morpeth S. Non-HACEK Gram-Negative Bacillus Endocarditis. *Ann Intern Med*. 18 déc 2007;147(12):829.
86. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):115-90.

87. Melenotte C, Epelboin L, Million M, Hubert S, Monsec T, Djossou F, et al. Acute Q Fever Endocarditis: A Paradigm Shift Following the Systematic Use of Transthoracic Echocardiography During Acute Q Fever. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 13 2019;69(11):1987-95.
88. Okaro U, Addisu A, Casanas B, Anderson B. Bartonella Species, an Emerging Cause of Blood-Culture-Negative Endocarditis. *Clin Microbiol Rev.* juill 2017;30(3):709-46.
89. Edouard S, Nabet C, Lepidi H, Fournier P-E, Raoult D. Bartonella, a common cause of endocarditis: a report on 106 cases and review. *J Clin Microbiol.* mars 2015;53(3):824-9.
90. Houpiqian P, Raoult D. Western immunoblotting for Bartonella endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol.* janv 2003;10(1):95-102.
91. Fenollar F, Célard M, Lagier J-C, Lepidi H, Fournier P-E, Raoult D. Tropheryma whipplei endocarditis. *Emerg Infect Dis.* nov 2013;19(11):1721-30.
92. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents.* oct 2014;44(4):290-4.
93. Smego RA, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of Candida endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* juill 2011;90(4):237-49.
94. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* déc 2010;14(12):e1040-1047.
95. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2012;67(2):269-89.
96. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med.* mars 1994;96(3):200-9.
97. Habib G, Derumeaux G, Avierinos J-F, Casalta J-P, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* juin 1999;33(7):2023-9.
98. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *The Lancet.* mars 2012;379(9819):965-75.
99. Duchesne E (1874-1942) A du texte. Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes, antagonisme entre les moisissures et les microbes : thèse présentée à la Faculté de médecine... / par Ernest Duchesne,... [Internet]. 1897. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9766202j>
100. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. *Br J Exp Pathol.* juin 1929;10(3):226-36.
101. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 27 juill 2009;169(14):1290-8.

102. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 15 oct 2013;112(8):1171-6.
103. Durand GA, Abat C, Cassir N, Jimeno M-T, Vidal V, Fenollar F, et al. Peripherally inserted central catheters: a hidden emerging cause of infection outbreaks. *New Microbes New Infect.* mai 2020;35:100671.
104. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med.* 31 janv 2019;380(5):415-24.
105. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med.* juill 1996;101(1):68-76.
106. Tissot-Dupont H, Gouriet F, Oliver L, Jamme M, Casalta J-P, Jimeno M-T, et al. High-dose trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents.* août 2019;54(2):143-8.
107. Demonchy E, Dellamonica P, Roger PM, Bernard E, Cua E, Pulcini C. Audit of antibiotic therapy used in 66 cases of endocarditis. *Médecine Mal Infect.* nov 2011;41(11):602-7.
108. Mzabi A, Kernéis S, Richaud C, Podglajen I, Fernandez-Gerlinger M-P, Mainardi J-L. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juill 2016;22(7):607-12.
109. Colli A, Campodonico R, Gherli T. Early Switch From Vancomycin to Oral Linezolid for Treatment of Gram-Positive Heart Valve Endocarditis. *Ann Thorac Surg.* juill 2007;84(1):87-91.
110. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet Lond Engl.* 4 nov 1989;2(8671):1071-3.
111. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 13 mars 2014;14:140.
112. Rezar R, Jirak P, Lichtenauer M, Jung C, Lauten A, Hoppe UC, et al. Partial oral antibiotic therapy is non-inferior to intravenous therapy in non-critically ill patients with infective endocarditis: Review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr [Internet].* 10 févr 2020; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-020-01614-z>
113. Spellberg B, Chambers HF, Musher DM, Walsh TL, Bayer AS. Evaluation of a Paradigm Shift From Intravenous Antibiotics to Oral Step-Down Therapy for the Treatment of Infective Endocarditis: A Narrative Review. *JAMA Intern Med.* 1 mai 2020;180(5):769.
114. Brown E, Gould FK. Oral antibiotics for infective endocarditis: a clinical review. *J Antimicrob Chemother.* 2 avr 2020;dkaa106.
115. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis Due to Rare and Fastidious Bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 1 janv 2001;14(1):177-207.

116. Braniff BA, Shumway NE, Harrison DC. Valve Replacement in Active Bacterial Endocarditis. *N Engl J Med.* 29 juin 1967;276(26):1464-7.
117. English TAH, Ross JK. Surgical Aspects of Bacterial Endocarditis. *BMJ.* 9 déc 1972;4(5840):598-602.
118. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 avr 2012;41(4):734-45.
119. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: A simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 2011;141(1):98-106.e2.
120. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, Giordano S, et al. The Need for a Specific Risk Prediction System in Native Valve Infective Endocarditis Surgery. *Sci World J.* 2012;2012:1-8.
121. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* juin 2014;20(6):566-75.
122. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, Sarría C, López J, Del Trigo M, et al. Comparison of Clinical Features of Left-Sided Infective Endocarditis Involving Previously Normal Versus Previously Abnormal Valves. *Am J Cardiol.* juill 2014;114(2):278-83.
123. Pasquali SK, He X, Mohamad Z, McCrindle BW, Newburger JW, Li JS, et al. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: Impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J.* mai 2012;163(5):894-9.
124. Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation.* 3 juill 2012;126(1):60-4.
125. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ.* 3 mai 2011;342(may03 1):d2392-d2392.
126. 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. *J Am Coll Cardiol.* mai 2012;59(22):1968-76.
127. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 9 oct 2007;116(15):1736-54.
128. Overview | Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures | Guidance | NICE [Internet]. NICE. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG64>

129. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic Heart Valves. *N Engl J Med.* 8 août 1996;335(6):407-16.
130. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol.* 19 mars 2003;41(6):893-904.
131. Bach DS. Choice of prosthetic heart valves:update for the next generation. *J Am Coll Cardiol.* 19 nov 2003;42(10):1717-9.
132. El Oakley R, Kleine P, Bach DS. Choice of prosthetic heart valve in today's practice. *Circulation.* 15 janv 2008;117(2):253-6.
133. Edwards M-B, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry1. *Eur J Cardiothorac Surg.* août 1998;14(2):156-64.
134. Habib G, Thuny F, Avierinos J-F. Prosthetic Valve Endocarditis: Current Approach and Therapeutic Options. *Prog Cardiovasc Dis.* janv 2008;50(4):274-81.
135. Flynn CD, Curran NP, Chan S, Zegri-Reiriz I, Tauron M, Tian DH, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes comparing mechanical valve replacement and bioprosthetic valve replacement in infective endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg.* nov 2019;8(6):587-99.
136. van Kesteren F, Wiegerinck EMA, Rizzo S, Baan J, Planken RN, von der Thüsen JH, et al. Autopsy after transcatheter aortic valve implantation. *Virchows Arch Int J Pathol.* mars 2017;470(3):331-9.
137. Head SJ, Dewey TM, Mack MJ. Fungal endocarditis after transfemoral aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1 déc 2011;78(7):1017-9.
138. Phan K, Wong S, Phan S, Ha H, Qian P, Yan TD. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) in Patients With Bicuspid Aortic Valve Stenosis--Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* juill 2015;24(7):649-59.
139. Ben-Shoshan J, Amit S, Finkelstein A. Transcatheter Aortic Valve Implantation Infective Endocarditis: Current Data and Implications on Prophylaxis and Management. *Curr Pharm Des.* 2016;22(13):1959-64.
140. Khan A, Aslam A, Satti KN, Ashiq S. Infective endocarditis post-transcatheter aortic valve implantation (TAVI), microbiological profile and clinical outcomes: A systematic review. Cheungpasitporn W, éditeur. *PLOS ONE.* 17 janv 2020;15(1):e0225077.
141. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Chambers JB, Lockhart PB, et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. *Eur Heart J.* 14 2018;39(7):586-95.
142. Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N, Bundgaard H, Gislason G, Torp-Pedersen C, et al. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. *Eur Heart J.* 14 févr 2018;39(7):623-9.
143. Pérez-Vázquez A, Fariñas MC, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, González-Macías J. Evaluation of the Duke Criteria in 93 Episodes of Prosthetic Valve Endocarditis: Could Sensitivity Be Improved? *Arch Intern Med.* 24 avr 2000;160(8):1185.

144. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested Modifications to the Duke Criteria for the Clinical Diagnosis of Native Valve and Prosthetic Valve Endocarditis: Analysis of 118 Pathologically Proven Cases. *Clin Infect Dis*. sept 1997;25(3):713-9.
145. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema AN, et al. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From a Large Multicenter Registry. *Circulation*. 5 mai 2015;131(18):1566-74.
146. Pericas JM, Llopis J, Cervera C, Sacanella E, Falces C, Andrea R, et al. Infective endocarditis in patients with an implanted transcatheter aortic valve: Clinical characteristics and outcome of a new entity. *J Infect*. juin 2015;70(6):565-76.
147. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Régnier B, Vachon F. Prosthetic Valve Endocarditis in the ICU. *Chest*. sept 1995;108(3):688-94.
148. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, et al. Clinical Outcome and Long-Term Prognosis of Late Prosthetic Valve Endocarditis: A 20-Year Experience. *Clin Infect Dis*. 1 mars 1997;24(3):381-6.
149. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association Between Valvular Surgery and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Heart Failure. *JAMA* [Internet]. 23 nov 2011 ; 306(20). Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.1701>
150. López J, Sevilla T, Vilacosta I, García H, Sarriá C, Pozo E, et al. Clinical Significance of Congestive Heart Failure in Prosthetic Valve Endocarditis. A Multicenter Study With 257 Patients. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. mai 2013;66(5):384-90.



## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

## RÉSUMÉ

L'endocardite infectieuse (EI) est une pathologie rare, mais grave qui est associée à une mortalité de l'ordre de 15-25% . Actuellement on note une augmentation des cas chez les personnes âgées de plus de 80 ans, ce qui rend difficile la prise en charge par une antibiothérapie seule ou associée à un traitement chirurgical en absence de contre-indication.

*Enterococcus faecalis* est le troisième micro-organisme responsable d'EI. Chez les patients âgés, on remarque une augmentation des cas d'EI à *E. Faecalis*. Le traitement de référence, selon les recommandations européennes et américaines, comprend une bithérapie pendant 6 semaines ; soit par amoxicilline et gentamicine, soit par amoxicilline et ceftriaxone. Environ 50% des patients sont opérés en plus d'un traitement médicamenteux.

De nos jours, avec le vieillissement de la population, on observe une augmentation de la pose de valve aortique percutanée (TAVI), de plus les valves biologiques sont privilégiées au détriment des valves mécaniques du fait du risque de chute et d'hémorragie lié à l'anticoagulation importante avec ces dernières. Les patients atteints d'EI à *E. faecalis* sur bioprothèse non opérés à cause des nombreuses comorbidités et du risque opératoire présentent un risque accru de rechute.

Face à ce taux de rechute, depuis 2013 nous avons mis en place un protocole alternatif à la chirurgie, comprenant de l'amoxicilline 3 grammes par jour pendant un an. Ce protocole fera suite au traitement de l'EI mis en place pour 6 semaines.

Dans notre centre nous avons pris en charge 180 patients atteints d'EI à Entérocoque, dont 91 sur valves natives, 8 sur valves mécaniques, 52 sur bioprothèses, 12 sur TAVI, 17 sur pacemaker (PM). On retrouve en grande majorité des EI à *E. faecalis* n= 168, suivi de *E. faecium* n=7, *E. durans* n=2, *E. hirae* n=1, *E. avium* n=1, *E. gallinarum* n=1.

Dans la cohorte, la moyenne d'âge était de 74,9 ans [31- 92], la mortalité globale était de 23,3% et le taux de rechute de 2,2%. Les rechutes observées étaient constatées chez 4 patients pour lesquels le traitement prophylactique par amoxicilline 1 an n'avait pas été administré (3 TAVI et 1 bioprothèse).

Concernant la chirurgie, seulement 46,7% des patients ont été opérés versus 53,3% non opérés. Dans le groupe des patients non opérés on retrouve 42,7% (41/96) de décès versus 1,2% (1/84) dans le groupe des patients opérés.

La gestion des rechutes d'EI est difficile ; aucune recommandation officielle n'est disponible, la chirurgie reste la meilleure option thérapeutique pour les patients porteurs d'une valve prothétique. Mais le risque de chirurgie chez les patients âgés présentant des comorbidités peut rendre cette chirurgie impossible. Les patients atteints d'EI à *E. faecalis* sur valve prothétique traités par une antibiothérapie sans intervention chirurgicale présentent un risque élevé de rechute et nécessitent une surveillance attentive. Un traitement par de l'amoxicilline orale pendant un an après la fin des six semaines de traitement conventionnel semble être une bonne solution, mais doit être évalué par d'autres équipes.

Mot-clés : endocardite infectieuse, endocardite infectieuse sur bioprothèse, rechute d'endocardite à *Enterococcus faecalis*