

Données récentes sur l'endocardite infectieuse

Summary

Update on infectious endocarditis

G. Habib, F. Thuny
et J.F. Avierinos*

Although one of the oldest known cardiac disease, infectious endocarditis (IE) remains a subject of constant change from epidemiological, diagnostic and therapeutic points of view.

In the epidemiological field, the main feature is the increasing incidence of IE due to streptococcus bovis. Representing a quarter of cases in France, this type of IE is particularly frequent in the elderly and underlying colonic disease should be investigated.

In the diagnostic field, the progress of methods of microbiological identification has been considerable, especially in molecular (PCR) and histological diagnosis which are particularly useful in IE with negative blood cultures.

From the prognostic point of view, the role of echocardiography has recently been emphasised not only for diagnosis but also for prognosis and for predicting the embolic risk. The longest vegetations (>10 or 15 mm) are associated with a greater risk not only of embolism but also in terms of prognosis. The recent recommendations of the French Society of Cardiology recall the main surgical indications in IE and include a new indication of echocardiography. Arch Mal Cœur 2005 ; 98 : 992-6.

Résumé

Bien qu'étant une des plus anciennes cardiopathies connues, l'endocardite infectieuse (EI) reste en constante évolution, tant au point de vue épidémiologique, diagnostique, que pour sa prise en charge thérapeutique.

Dans le domaine épidémiologique, l'élément le plus notable est la fréquence croissante des EI à *Streptococcus bovis*. Représentant le quart des EI en France, ce type d'EI est particulièrement fréquent chez le sujet âgé et doit faire rechercher une pathologie colique sous-jacente.

Dans le domaine diagnostique, les progrès des méthodes d'identification microbiologique sont considérables, notamment les méthodes de diagnostic moléculaire (PCR) et histologique, particulièrement utiles dans les EI à hémocultures négatives.

Du point de vue pronostique, le rôle de l'échographie a été récemment souligné, non seulement à titre diagnostique, mais aussi à visée pronostique et pour la prédiction du risque embolique. Les végétations les plus longues (> 10 ou 15 mm) s'accompagnent en effet d'un risque majoré, non seulement embolique, mais aussi en termes de pronostic. Les récentes recommandations de la Société française de cardiologie rappellent les principales indications chirurgicales dans l'EI et y incluent la nouvelle place de l'échocardiographie. Arch Mal Cœur 2005 ; 98 : 992-6.

(*) Département de cardiologie, hôpital de la Timone, boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille.

E-mail : gilbert.habib@ap-hm.fr

(Tirés à part : Pr G. Habib).

Présentation aux XIV^{es} Journées européennes de la Société française de cardiologie, janvier 2005.

Malgré des progrès considérables dans le domaine de son diagnostic et de son traitement, l'endocardite infectieuse (EI) reste une maladie redoutable, dont le pronostic est réservé. Cette apparente contradiction peut être expliquée par l'émergence de nouveaux germes peu sensibles aux antibiotiques, par un diagnostic qui reste souvent tardif en

raison d'une symptomatologie d'appel fréquemment trompeuse, et par sa survenue sur des terrains fragiles [1].

L'objectif de cette revue, forcément non exhaustive, est de faire le point sur les données les plus récentes concernant l'EI dans les domaines de l'épidémiologie, du diagnostic, du pronostic et du traitement.

DANS LE DOMAINE DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

L'élément le plus notable est très certainement la fréquence croissante, en France, des EI dues à *Streptococcus bovis*. La comparaison des résultats des enquêtes épidémiologiques françaises des années 1991 [2] et 1999 [3] montre clairement l'augmentation de la fréquence relative de ce type d'EI entre ces 2 périodes, puisque celle-ci représentait 14 % des EI en 1991 et 25 % en 1999. Une fréquence relative similaire a été observée dans une autre région française par Pergola et al. [4]. Dans cette série, les EI à *S. bovis* représentaient 19 % des EI et avaient les caractéristiques suivantes, en comparaison aux EI dues à d'autres micro-organismes : survenue chez des sujets plus âgés ; fréquence des atteintes multivalvulaires ; fréquence des portes d'entrée digestives, notamment coliques ; végétations plus larges accompagnées d'un risque embolique plus élevé. Même s'il est probable que cette augmentation relative de fréquence soit expliquée en partie par une diminution du nombre des EI à streptocoques d'origine dentaire [3], il n'en reste pas moins que les EI à *S. bovis* représentent actuellement près du quart des EI actuellement hospitalisées en France. Cela a été très récemment confirmé par une étude multicentrique internationale [5]. Dans cette série, établie sur une large banque de données incluant des patients hospitalisés pour EI dans diverses régions du monde (France, États-Unis, Suède, Espagne, Angleterre), 136 cas d'EI à *S. bovis* ont pu être identifiés et comparés à 511 EI dues aux autres streptocoques. Les EI à *S. bovis* représentent dans cette série 56,7 % des EI streptococciques en France, mais seulement 9,4 % dans le reste de l'Europe, et 6 % aux États-Unis ! L'explication de cette curiosité épidémiologique reste à découvrir.

DU POINT DE VUE DIAGNOSTIQUE

Les progrès les plus récents sont rencontrés dans le domaine de la bactériologie. Si les endocardites à streptocoques et à staphylocoques restent les plus fréquentes, de nouveaux microorganismes ont été identifiés ces dernières années ou ont vu leur fréquence augmenter. Ces microorganismes, fréquemment responsables d'endocardites à hémocultures négatives (EHN), ont bénéficié des progrès des méthodes d'identification bactériologique [6]. Parmi ces microorganismes d'identification difficile, citons ceux à développement intracellulaire obligatoire (*Rickettsia spp.*, *Chlamydia spp.*, *Tropheryma whippelii*), les germes fastidieux (organismes du groupe HACEK, *Abiotrophia spp.*, *Brucella spp.*). Les endocardites fongiques (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) sont également d'identification difficile, et sources d'EI très graves. D'autres espèces apparaissent fréquemment en cause dans les séries d'EHN, comme *Bartonella*, *Legionella*, et *Mycoplasma spp.* Si l'identification de ces micro-organismes est parfois possible par les hémocultures, d'autres méthodes diagnostiques sont fréquemment nécessaires, incluant la sérologie, l'identification par PCR (*polymerase chain reaction*), la culture de la valve prélevée,

ou l'histologie de cette valve. Des critères diagnostiques histologiques ont ainsi récemment été proposés [7]. Cependant, la cause la plus fréquente d'EHN reste la prise préalable d'antibiotiques. Dans la série de Lamas et al. [8], 63 cas d'EHN ont été identifiés parmi 516 EI (12,2 %). Une antibiothérapie préalable expliquait la majorité (2/3) des cas, mais dans près de la moitié des cas, un microorganisme a finalement pu être identifié par sérologie dans 15 cas, étude histologique ou bactériologique de la valve excisée dans 12 cas, et identification par PCR dans 5 cas. À noter que l'application des critères de Duke [9] chez ces patients ne donnait qu'une très faible rentabilité diagnostique, avec une sensibilité de 21 % pour les EHN sur valves natives, et de 45 % pour les EHN sur prothèses valvulaires, rappelant la grande difficulté du diagnostic dans ces formes d'EI [10]. Le diagnostic moléculaire de l'EI par PCR apparaît ainsi prometteur et doit être pratiqué sur la valve prélevée en cas d'EHN [11].

DU POINT DE VUE PRONOSTIQUE

De nombreux travaux récents ont concerné le pronostic de l'endocardite infectieuse [12-17], motivés par la persistance d'une mortalité élevée dans cette pathologie (environ 15 % dans les séries les plus récentes [12, 14]). De nombreux facteurs pronostiques ont ainsi été identifiés, incluant l'âge [18], l'existence de complications, l'infection staphylococcique, et la localisation de l'EI sur une prothèse valvulaire. Netzer et al. [17] ont récemment montré que l'existence de signes neurologiques, d'arthralgies, et d'un amaigrissement constituait des marqueurs cliniques indépendants de mortalité. L'étude la plus significative a été publiée par Hasbun et al. [15]. Dans cette série de 513 EI compliquées, ces auteurs ont montré que les facteurs indépendants de survenue d'un décès à 6 mois étaient l'existence d'une comorbidité et de signes neurologiques, la présence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, l'origine staphylococcique, et l'absence de traitement chirurgical [15]. Dans notre expérience [19], nous avons retrouvé des marqueurs pronostiques indépendants classiques, comme l'âge, l'existence d'une insuffisance rénale biologique, l'existence d'une insuffisance cardiaque ou d'une atteinte d'origine staphylococcique. En outre, dans cette étude multicentrique européenne qui incluait 384 patients atteints d'une EI [19], la présence d'une volumineuse végétation > 15 mm était un facteur pronostique indépendant puissant (risque relatif = 1,8 ; $p = 0,02$), comme cela avait été montré dans la série de Cabell et al. [12]. La figure 1 montre clairement que le risque de mortalité hospitalière augmente avec la taille de la végétation dans notre série, alors que la figure 2 montre que les végétations de longueur > 15 mm sont associées à une mortalité à long terme plus élevée.

Le rôle de l'échocardiographie dans la prédiction du risque embolique des EI a fait l'objet d'après discussions [20-28], et même les études les plus récentes donnent des résultats divergents. Les embolies représentent une des complications les plus redoutables de

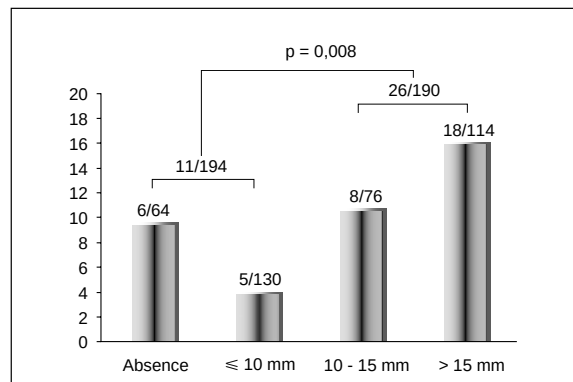


FIG. 1 – Mortalité hospitalière en fonction de la taille de la végétation dans une population de 384 patients atteints d'endocardite infectieuse.

FIG. 1 – Hospital mortality with respect to the size of the vegetation in a population of 384 cases of infectious endocarditis.

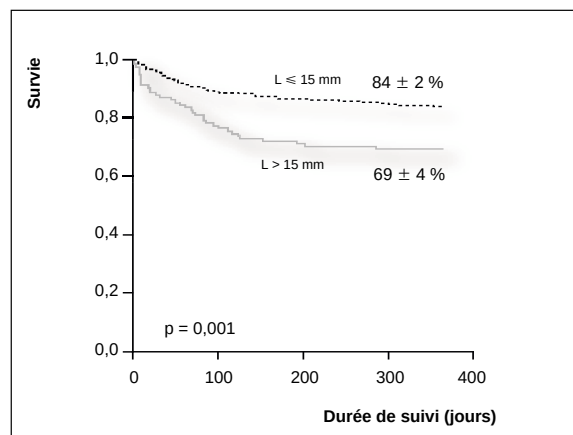


FIG. 2 – Survie à 1 an chez 384 patients atteints d'endocardite infectieuse selon la longueur de la végétation (L).

FIG. 2 – One year survival in 384 cases of infectious endocarditis with respect to the length of vegetation (L).

l'EI mais aussi les plus fréquentes, avec une incidence de 13 à 49 % selon les séries [20]. Si le risque embolique global est élevé, le risque de survenue d'un accident embolique après l'instauration du traitement antibiotique est bien plus faible, de l'ordre de 6 à 21 % [22, 23, 27, 29], et ce risque existe essentiellement durant les 2 premières semaines de traitement [21]. Les résultats discordants des précédentes études trouvent de nombreuses explications, variant selon les études : faible nombre de patients inclus ; absence d'utilisation systématique de l'ETO (échographie transœsophagienne) ; absence de recherche d'embolies asymptomatiques ; prise en compte des embolies survenant avant la mise en route du traitement ; absence de standardisation des critères diagnostiques [20].

Dans notre expérience la plus récente [19], et sur une large série de patients étudiés prospectivement, un événement embolique a été observé chez 131 patients (34,1 %), dont 28 (7,3 %) après le début de l'antibiothérapie. Par analyse multivariée, les facteurs associés à un risque de survenue d'un événement embolique sous traitement étaient la présence d'une végétation de longueur > 10 mm (OR = 9) ou de mobilité importante (OR = 2,4).

L'échocardiographie participe donc à l'identification d'une population à haut risque de complications et de mortalité, chez qui une attitude thérapeutique agressive mérite d'être envisagée [19].

DU POINT DE VUE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement reste basé sur la combinaison d'une antibiothérapie adaptée et prolongée et d'une intervention chirurgicale nécessaire dans environ la moitié des cas. Celle-ci doit avoir pour principe l'excision de tous les tissus infectés. Les incertitudes persistantes concernent les indications respectives de traitement médical ou chirurgical et le type de chirurgie à réaliser.

La chirurgie conservatrice est en plein essor, particulièrement dans l'EI mitrale, même en phase active d'endocardite. Dans la récente série de lung et al. [30], 78 patients ont été opérés pour EI mitrale entre 1990 et 1999. Parmi ces patients, 63 (81 %) d'entre eux ont pu bénéficier d'une chirurgie mitrale conservatrice avec d'excellents résultats à court et à moyen terme.

L'impact réel du traitement chirurgical sur le pronostic de l'EI a toujours fait l'objet de publications contradictoires. Le travail récent de Vikram et al. [31], dans une large série de 513 patients atteints d'une EI compliquée, dont 230 (40 %) ont été opérés, montre clairement un bénéfice significatif du traitement chirurgical dans cette population. En outre, ce travail confirme que la chirurgie est particulièrement indiquée chez les patients présentant des signes d'insuffisance cardiaque modérée à sévère [31].

En dehors des patients avec des signes francs d'insuffisance cardiaque associés à des dégâts valvulaires importants, deux sous-groupes de patients relèvent fréquemment d'un traitement chirurgical, ceux qui ont une endocardite prothétique et ceux qui ont une endocardite staphylococcique. Dans une étude bicentrique récente incluant 104 cas d'endocardite prothétique [32], nous avons montré que ce type d'endocardite s'accompagnait d'une forte mortalité, à la fois hospitalière (21 %) et à long terme (26 %). Les facteurs prédictifs de mortalité dans cette série étaient le caractère précoce de l'endocardite, l'existence de signes d'insuffisance cardiaque, la survenue d'une complication, et l'origine staphylococcique de l'EI. En outre, parmi ces EI prothétiques, ont été identifiés 2 sous-groupes de patients chez qui la chirurgie avait un effet favorable : les endocardites compliquées et les endocardites staphylococciques (fig. 3). Le traitement chirurgical précoce est

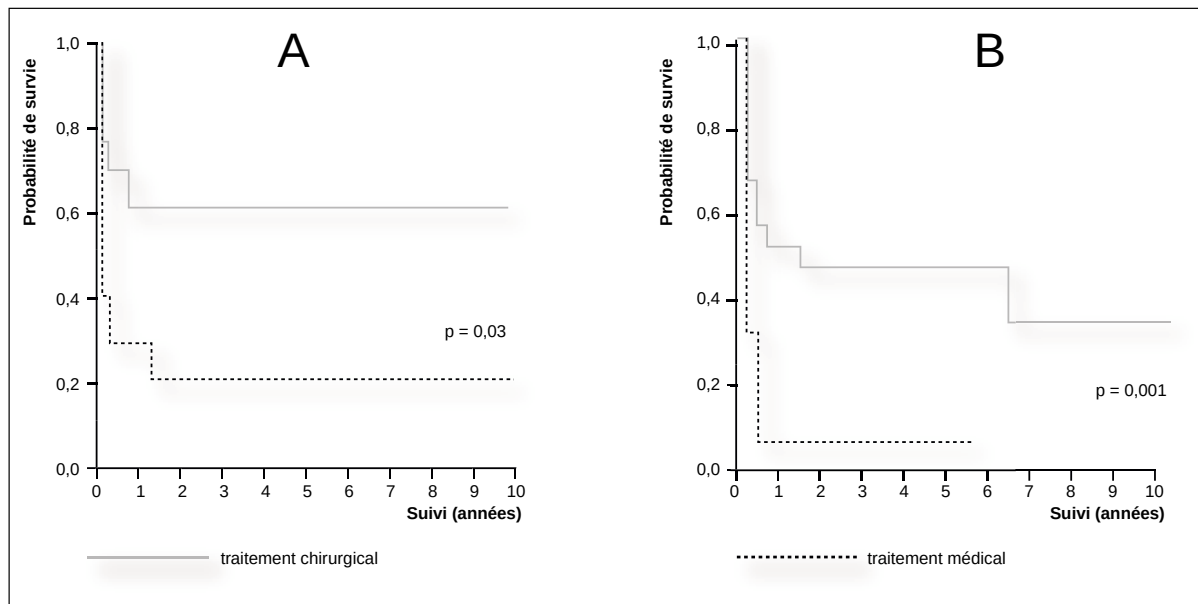


FIG. 3 – Survie à long terme chez 104 patients ayant une endocardite infectieuse prothétique d'origine staphylococcique (A) ou compliquée (B), traités médicalement ou chirurgicalement.

Fig. 3 – Long-term survival of 104 patients with prosthetic valve infectious endocarditis due to staphylococcal infection (A) or complicated (B) treated medically or surgically.

TABEAU – INDICATIONS OPÉRATOIRES DANS L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE DU CŒUR GAUCHE SUR VALVE NATIVE À LA PHASE HOSPITALIÈRE [36]

Indications formelles

- Insuffisance cardiaque persistante sous traitement médical en rapport avec une fuite valvulaire ou l'apparition d'une communication anormale
- Persistance d'un syndrome infectieux non contrôlé sous antibiothérapie adaptée
- Endocardite fongique

Indications admises

- Lésions para-annulaires sévères ou évolutives (abcès annulaires ou septaux, lésions sous-aortiques)
- Présence de végétation volumineuse (> 15 mm) après un épisode embolique (symptomatique ou non) en l'absence de contre-indication neurochirurgicale
- IC régressive sous traitement médical en rapport avec une fuite volumineuse

Indications discutées

- Présence d'une végétation volumineuse (> 15 mm) et mobile en l'absence d'embolie
- Petit abcès, à germes sensibles, sans insuffisance cardiaque, stable et d'évolution favorable sous traitement médical

donc fortement recommandé dans ces 2 populations. De la même façon, Remadi et al. [33] ont récemment montré que le traitement chirurgical était supérieur au traitement médical dans les EI dues à *Staphylococcus aureus*. Enfin, Chirouze et al. [34] étudiant une série de 61 endocardites prothétiques à *S. aureus*, ont montré que leur mortalité hospitalière était particulièrement élevée (47,5 %) et que le traitement chirurgical n'était efficace que dans le sous-groupe des endocardites prothétiques compliquées.

CONCLUSION

Bien qu'étant une des plus anciennes des cardiopathies connues, l'endocardite infectieuse reste en constante évolution tant au point de vue

épidémiologique, diagnostique, que pour sa prise en charge thérapeutique. Le rôle de l'échographie s'affine avec les publications les plus récentes. Le pronostic de l'endocardite infectieuse s'améliore grâce à la meilleure identification des facteurs pronostiques, aux progrès du diagnostic bactériologique, et à une prise en charge plus agressive dans les populations à haut risque. Les recommandations européennes de 2004 [35] et françaises de 2005 [36] concernant la prise en charge de l'EI ont récemment affiné les indications opératoires dans l'EI. Bien qu'apportant peu de changements par rapport aux anciennes recommandations américaines de 1998 [37], elles ont le mérite de les nuancer, en accordant notamment une place plus importante à la mesure échographique de la taille de la végétation dans la décision chirurgicale dans l'EI (tableau).

MOTS CLÉS : endocardite infectieuse, échocardiographie, embolie, pronostic, *Streptococcus bovis*, végétation.

Références

- Moreillon P. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363: 39-49.
- Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J* 1995;16:394-401.
- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
- Pergola V, Di Salvo G, Habib G, et al. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *S. bovis* endocarditis with those of other pathogens. *Am J Cardiol* 2001;88:871-5.
- Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, et al. Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:12-6.
- Albrich WC, Kraft C, Fisk T, Albrecht H. A Mechanic with a bad valve: blood culture negative endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:777-84.
- Lepidi H, Durack DT, Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:339-61.
- Lamas CC, Etkin SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;89:258-62.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200-9.
- Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-9.
- Miller B, Moore J, Mallon P, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis – a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis* 2001;33:673-80.
- Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142:75-80.
- Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745-9.
- Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90-4.
- Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003;289:1933-40.
- Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88:53-60.
- Netzer ROM, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart* 2000;84:25-30.
- Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognosis features. *Eur Heart J* 2003;24:1575-82.
- Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography. A prospective multicenter study. *Circulation* (sous presse).
- Habib G. Embolic risk in subacute bacterial endocarditis. Role of transesophageal echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2003;5:129-36.
- Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-40.
- Mugge 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* 1989;14:631-8.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-76.
- De Castro S, Magni G, Beni S, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030-4.
- Heinle S, Wilderman N, Harrison K, et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1994;74:799-801.
- Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191-9.
- Vilacosta J, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489-95.
- Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:562-8.
- Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;13:446-52.
- Iung B, Rousseau-Paziaud J, Cormier B, et al. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:386-92.
- Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis. A propensity analysis. *JAMA* 2003;290:3207-14.
- Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* (sous presse).
- Remadi JP, Najdi G, Brahimi A, Coviaux F, Majhoub Y, Tribouilloy C. Superiority of surgical versus medical treatment in patients with *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2005;99:195-9.
- Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG, et al. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the international collaboration on endocarditis merged database. *Clin Inf Dis* 2004;38:1323-7.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. The Task Force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2004;25:267-76.
- Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Indications opératoires et interventionnelles. *Arch Mal Cœur* 2005;98:5-61.
- Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. ACC/AHA guidelines for the management of valvular heart disease. *Circulation* 1998;98:1949-84.