

## KEYWORDS:

INFECTIVE ENDOCARDITIS –  
ENDOCARDITIS PROPHYLAXIS –  
CONGENITAL HEART DISEASE –  
VALVULOPATHY –  
CARDIAC TRANSPLANTATION –  
DENTAL INTERVENTION

# PROPHYLAXIE DE L'ENDOCARDITE: VERS UNE NOUVELLE ÈRE?

Kerstin Wagner<sup>1</sup> et Stéphane Moniotte<sup>2</sup>

1. Service de Cardiologie pédiatrique, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg

2. Service de Cardiologie pédiatrique, Clin Univ St-Luc, UCL, Bruxelles

L'endocardite infectieuse (EI) est une affection rare mais grave associée à une mortalité élevée. Depuis 1955, la prophylaxie de l'EI est recommandée, en raison de la pathophysiologie présumée de la maladie, pour les patients prédisposés à un risque cardiaque, bien qu'aucun essai clinique randomisé n'ait jamais confirmé son efficacité. Les recommandations relatives à la prophylaxie de l'EI ont été révisées régulièrement par des panels d'experts de différents pays, avec une tendance récente à mettre en doute son efficacité et à limiter ses indications. Publiées en 2009, les dernières recommandations de la *European Society of Cardiology* (ESC) intègrent les propositions de la dernière révision des guidelines de l'*American Heart Association* (AHA) de 2007 et se concentrent désormais principalement sur les patients présentant un risque cardiaque élevé qui vont subir une procédure dentaire et soulignent le rôle crucial de l'hygiène buccale quotidienne dans la prévention de l'EI chez ces patients.

chirurgicales et de l'utilisation de matériaux étrangers divers (patch, prothèses...) lors du traitement chirurgical des cardiopathies congénitales (4).

La prophylaxie de l'EI a été introduite pour la première fois en 1955 par l'*American Heart Association* sur la base d'une corrélation entre l'EI et l'hygiène dentaire et de l'apparition d'une bactériémie après une extraction dentaire, un phénomène connu depuis le début du 20<sup>e</sup> siècle (5). Ce concept n'a toutefois jamais été validé dans le cadre d'une étude prospective randomisée, si bien qu'il a le niveau de recommandation IIb (**Tableau 1**) et le niveau de preuve C (**Tableau 2**).

Les recommandations relatives à la prophylaxie de l'EI ont été révisées régulièrement par des panels d'experts de différents pays et ont été de plus en plus remises en question, ce qui a entraîné une tendance à réduire la prophylaxie. La conférence de consensus française de 2002 (6)

## INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse (EI) est une affection rare mais potentiellement mortelle, avec une incidence de 2,5-5 cas pour 100.000 habitants par année et un taux de mortalité hospitalière d'environ 20% (1, 2). Le profil des patients souffrant d'endocardite infectieuse a évolué au cours des dernières décennies, avec une augmentation du nombre de personnes âgées et une diminution du nombre de patients atteints d'une cardiopathie rhumatismale. Parallèlement, on constate une tendance à la diminution des EI causées par des streptocoques oraux, même s'il s'agit toujours d'un sujet controversé (1-3). Avec une incidence de 0,3 cas pour 100.000 personnes par année, l'EI est rare au sein de la population pédiatrique.

Une hausse significative du nombre de cas a toutefois été observée au cours de ces dix dernières années, en raison de la complexification des interventions

Tableau 1: Classification des recommandations.

Classe I:	circonstances dans lesquelles il existe une preuve et/ou un consensus sur le fait qu'une procédure ou un traitement donné est bénéfique, utile et efficace.
Classe II:	circonstances dans lesquelles il existe des preuves contradictoires et/ou une divergence d'opinion quant à l'utilité/l'efficacité d'une procédure ou d'un traitement.
Classe IIa:	les preuves/avis penchent en faveur de l'utilité/l'efficacité.
Classe IIb:	l'utilité/l'efficacité est moins bien étayée par des preuves/avis.
Classe III:	circonstances dans lesquelles il existe une preuve et/ou un consensus sur le fait qu'une procédure/un traitement n'est pas utile/efficace et peut dans certains cas être néfaste.

Tableau 2: Niveau de preuve.

Niveau de preuve A	Données tirées de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses.
Niveau de preuve B	Données tirées d'un seul essai clinique randomisé ou d'études non randomisées.
Niveau de preuve C	Uniquement l'opinion d'un consensus d'experts, études de cas ou norme de soins.

se concentrait déjà sur un concept de risques cardiaques modérés et élevés qui a conduit aux directives du NICE de la Société britannique de chimiothérapie antimicrobienne en 2006 (7) et enfin, à la dernière mise à jour des recommandations en matière de prophylaxie de l'EI publiées par l'*American Heart Association* en 2007 (8). Les directives de la Société européenne de Cardiologie de 2004 viennent d'être révisées fin 2009 (9). L'objectif de notre compte rendu est d'exposer brièvement et de commenter les modifications apportées aux principes généraux de prophylaxie de l'EI.

## INDICATIONS DE LA PROPHYLAXIE DE L'EI

La prophylaxie de l'EI se base sur l'hypothèse selon laquelle une bactériémie chez des patients présentant des lésions cardiaques prédisposantes peut provoquer une colonisation de lésions préexistantes d'endocardite thrombotique non bactérienne (ETNB) qui entraîne la formation de végétations, et que le traitement antibiotique prophylactique peut empêcher cette colonisation (Figure 1). Les conditions cardiaques impliquant un écoulement

sanguin turbulent résiduel, des lésions endothéliales et/ou un corps étranger implanté sont des facteurs associés à un risque élevé de formation d'ETNB (Figure 2). Durant des interventions sur le tractus oral, gastro-intestinal ou respiratoire, des micro-organismes peuvent s'introduire dans la circulation via des micro-lésions, adhérer et se multiplier au sein des ETNB. Contrairement aux bactéries à Gram négatif, celles à Gram positif sont résistantes à l'action bactéricide du sérum, ce qui explique la prédominance des *streptococcus viridans* et des staphylocoques, à l'origine de 3/4 des EI (1, 10).

On a rapporté des cas de **bactériémie transitoire** après diverses interventions dentaires. Son incidence rapportée est extrêmement variable: de 10 à 100% pour les extractions dentaires, de 36 à 88% en chirurgie parodontale et jusqu'à 40% pour les détartrages (11, 12). Les données disponibles à l'heure actuelle ne permettent pas de déterminer avec précision le risque relatif de bactériémie consécutif à une procédure dentaire spécifique ni le risque de saignement associé (13). Certains ont même établi un lien entre des activités quotidiennes telles que le brossage, l'utilisation de fil dentaire et la mastication, et des bactériémies

transitoires chez 50% des sujets (14). En outre, l'ampleur de la bactériémie mesurée après des procédures dentaires de routine est faible ( $< 10^4$  unités de bactéries formant une colonie par millilitre = UFC/ml), et beaucoup plus faible que celle utilisée pour déclencher une EI expérimentale au cours d'études sur les animaux ( $10^6$  à  $10^8$  UFC/ml) (15). De plus, la grande majorité des patients atteints d'EI n'ont subi aucune intervention dentaire auparavant (16).

Une étude récente de Lockhardt et al. confirme qu'une bactériémie à la suite d'un brossage survient plus de 200 fois par an, comparé à une moyenne de moins de deux visites annuelles chez le dentiste. Pour une personne moyenne suivant ce modèle, le risque d'EI due à des activités de routine semble dépasser de loin le risque d'EI résultant d'une procédure dentaire (17).

## L'EFFICACITÉ DE LA PROPHYLAXIE DE L'EI

La relation avec une mauvaise hygiène buccale, l'étendue d'une maladie dentaire ou parodontale, le type de procédure dentaire ainsi que la fréquence, l'ampleur et la durée d'une bactériémie reste controversée. Cependant, il semble exister suffisamment de données probantes pour souligner l'importance d'une bonne hygiène buccale afin de réduire la fréquence de bactériémies dues à des activités quotidiennes (13, 18).

L'efficacité d'**agents antiseptiques topiques**, comme la povidone iodée et la chlorhexidine, visant à réduire le risque et/ou le nombre de bactériémies a fait l'objet de plusieurs études, mais ces dernières ne sont pas encore concluantes. Par ailleurs, il n'existe aucune recommandation claire sur l'utilisation quotidienne de ces produits avant une intervention dentaire (19).

L'efficacité de la **prophylaxie antibiotique en vue d'empêcher une bactériémie** chez les humains reste aussi sujette à controverse. Certaines études ont pu démontrer une diminution de la fréquence, du nombre et de la durée des bactériémies après des interventions

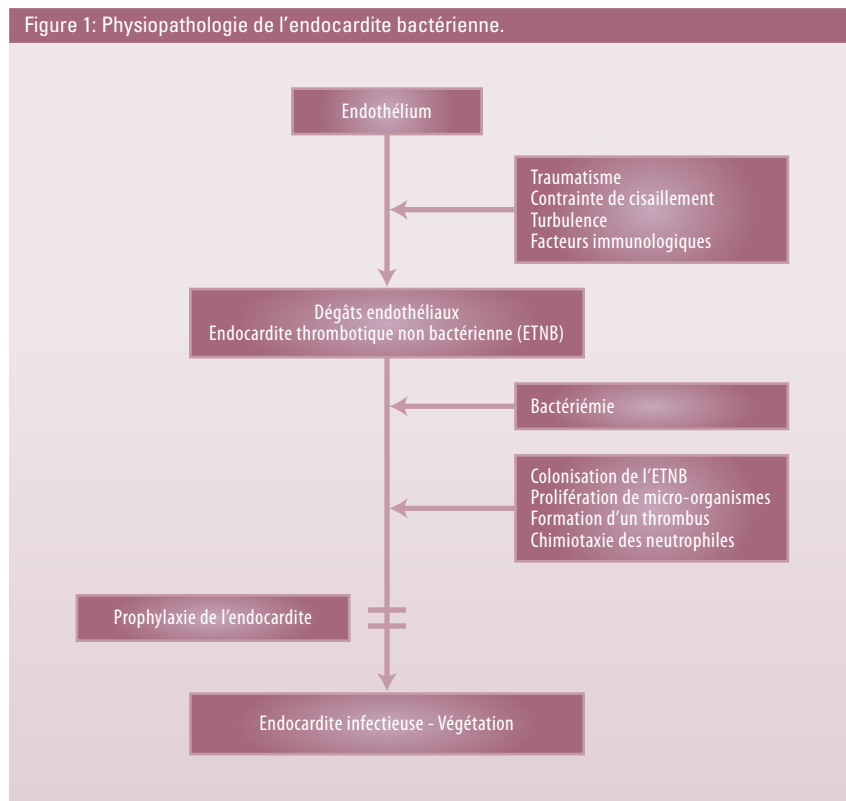
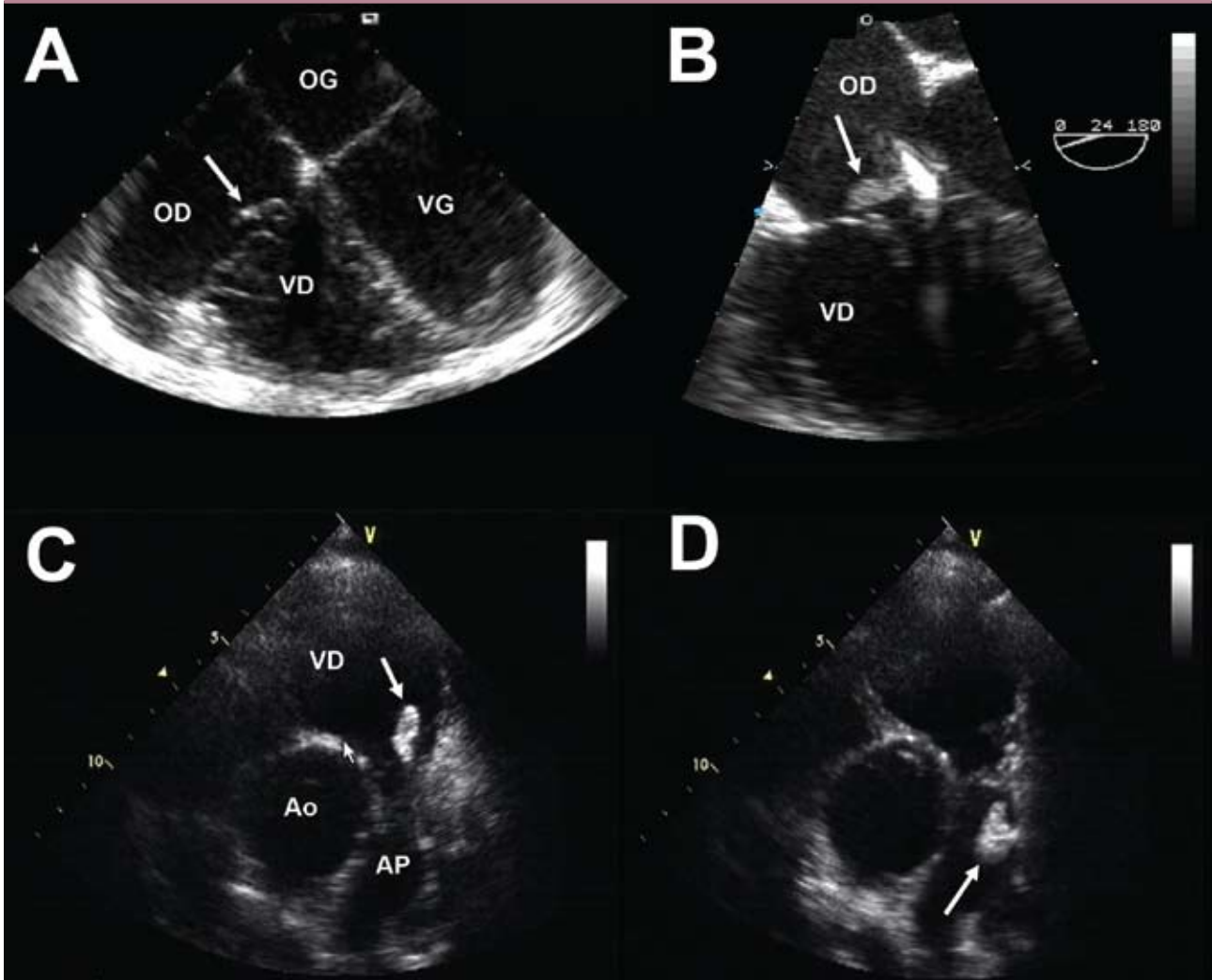


Figure 2: Imagerie échocardiographique chez des patients souffrant d'EI.

Présentation typique de végétations d'EI, sur la valve mitrale chez un patient présentant une anatomie intracardiaque normale (A), sur une sonde de stimulation intracardiaque placée en travers de la valve tricuspide (B, flèche); sur une allogreffe pulmonaire chez un patient atteint de tétralogie de Fallot (C, en diastole et D, en systole). Observez la végétation (flèche) aller et venir au travers de la valve pulmonaire.

OD: oreillette droite; OG: oreillette gauche; VD: ventricule droit; VG: ventricule gauche; Ap: aorte; PA: artère pulmonaire



dentaires (20), tandis que d'autres n'ont rapporté aucune différence significative (21). D'autre part, rien n'indique qu'une hypothétique diminution de bactériémies réduirait nécessairement le risque d'EI ou l'empêcherait. Un lien de cause à effet entre les procédures dentaires et l'EI ne peut être démontré que dans 4 à 7,5% des cas d'EI (22).

**L'efficacité de l'antibioprophylaxie dans le cadre de la prévention d'une EI n'a été montrée que dans des études rétrospectives (23).** Dans les études cas-témoin prospectives, soit la prophylaxie antibiotique n'était pas efficace, soit le bénéfice calculé était excessivement bas, car le nombre de patients traités dépassait largement celui des très rares cas d'EI (24).

**Le risque cumulé de contracter une EI au cours d'une vie** au sein de la population normale est de 5-7/100.000 années-patients (1). Ce risque augmente de manière significative chez les patients ayant des prédispositions cardiaques (**Tableau 3**) et peut atteindre 145-271/100.000 années-patients chez les personnes souffrant d'une pathologie cardiaque congénitale (25).

**Le risque absolu de développer une EI après des interventions dentaires** est difficile à déterminer étant donné que ces interventions sont fréquentes dans la population, que les preuves reliant la bactériémie à l'EI sont en majorité indirectes et que la période d'incubation exacte de l'EI demeure inconnue. A priori, 85% des cas d'EI liés

à des interventions dentaires seraient rapportés dans les 14 jours suivant l'intervention (26). Par rapport à la population normale susceptible de contracter une EI après une intervention dentaire (1/14.000.000) (27), le risque estimé pour les patients atteints d'une lésion cardiaque préexistante est significativement plus élevé (**Tableau 4**): 1/475.000 pour les patients souffrant d'une cardiopathie congénitale (28).

Vu le nombre impressionnant d'interventions dentaires de routine dans la population totale et le risque cumulé relativement faible d'EI ainsi que le nombre absolu d'EI liées aux procédures dentaires, le nombre d'EI «évitable» sera extrêmement bas, même en considérant une efficacité de 100% de la prophylaxie.

De plus, des cas de mauvaise observance prophylactique ont été mentionnés. Des études ont montré que les praticiens n'adhèrent aux programmes prophylactiques dentaires recommandés que dans environ 40% des cas (24, 29). En outre, seuls 22% des patients ayant des prédispositions cardiaques se rappelleraient avoir pris leurs antibiotiques prophylactiques prescrits avant une procédure fixée (16).

### INDICATIONS RÉVISÉES POUR LA PROPHYLAXIE DE L'EI PATIENTS PRÉSENTANT DES LÉSIONS CARDIAQUES À HAUT RISQUE

La prophylaxie de l'EI devrait avoir la meilleure efficacité chez les patients dont le pronostic d'EI risque d'être mauvais et chez ceux présentant un risque accru de développer une EI au cours de leur vie, de même que chez ceux présentant un risque plus élevé d'EI associée à des procédures dentaires. Ce groupe de patients à haut risque est résumé dans le **tableau 5**. Selon les recommandations de l'ESC de 2009 (9), la prophylaxie de l'EI devrait être restreinte à ce groupe et n'est plus recommandée pour les prédispositions cardiaques à risque moyen résumées dans le **tableau 6**. Bien que la prophylaxie de l'EI soit raisonnable pour les patients à haut risque, son efficacité demeure inconnue (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B).

### PROCÉDURES DENTAIRES ET DU TRACTUS RESPIRATOIRE

Des antibiotiques prophylactiques oraux doivent être administrés en une seule dose 30 à 60 min avant une intervention dentaire. Si, par mégarde, le patient à haut risque n'a pas reçu de traitement prophylactique avant la procédure, la dose peut être administrée jusqu'à 2 heures après l'intervention. La prophylaxie antibiotique telle que montrée dans le **tableau 7** est recommandée pour tous les patients à haut risque (**Tableau 5**) qui doivent subir toute manipulation dentaire impliquant le tissu gingival, la région périapicale des dents ou la muqueuse orale. Notons que bien que la présence d'une valvulopathie chez les receveurs de transplantation cardiaque n'est plus

retenue comme une indication formelle de prévention de l'EI dans les recommandations de l'ESC (9), cette prophylaxie nous paraît toutefois raisonnable et est reprise dans le **Tableau 5**, comme suggéré par l'AHA en 2007.

La prophylaxie de l'EI est également recommandée pour les interventions sur le tractus respiratoire, comme une amygdalectomie, une adénoïdectomie ainsi que toutes les opérations comprenant une biopsie de la muqueuse orale ou du système respiratoire. Dans le cas d'une infection dont la cause connue ou suspectée est le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), comme par exemple l'épanchement pleural, le régime doit inclure une pénicilline/céphalosporine antistaphylococcique ou vancomycine en cas de suspicion de *Staphylococcus*

*aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) (recommandation de classe IIa, niveau de preuve C).

Les procédures ne nécessitant pas de prophylaxie sont résumées dans le **tableau 8**. Il convient d'être vigilant concernant l'utilisation potentielle d'antibiotiques dans les deux semaines précédant l'intervention, y compris les antibiotiques préventifs contre la fièvre rhumatismale, qui ne doivent pas être confondus avec la prophylaxie de l'EI et impliquent un autre régime antibiotique.

### PROCÉDURES EFFECTUÉES SUR PEAU OU TISSU MUSCULO-SQUELETTIQUE INFECTÉS

Les infections de la peau et du tissu musculo-squelettique sont généralement polymicrobiennes, mais concernent

Tableau 3: Risque cumulé d'EI pour diverses lésions cardiaques.

Lésion cardiaque préexistante	Risque d'EI/100.000 années-patients
Prolapsus mitral	4,6
Prolapsus mitral avec insuffisance mitrale	52
Pathologie cardiaque congénitale	145-271
Rhumatisme cardiaque	380-440
Valve cardiaque prothétique	308-383
Antécédents d'EI	740
Antécédents d'EI sur la valve cardiaque prothétique	2.160

Tableau 4: Risque absolu d'EI estimé après une intervention dentaire pour diverses lésions cardiaques.

Lésion cardiaque préexistante	Risque d'EI
Prolapsus mitral	1/1.000.000
Pathologie cardiaque congénitale	1/475.000
Rhumatisme cardiaque	1/142.000
Valve cardiaque prothétique	1/114.000
Après une EI antérieure	1/95.000

Tableau 5: Prédispositions cardiaques à haut risque pour lesquelles la prophylaxie en matière de procédure dentaire paraît raisonnable.

- Valve cardiaque prothétique ou matériel prothétique utilisé pour réparer une valvule cardiaque
- Antécédents d'EI
- Cardiopathie congénitale (CHD: *Congenital heart disease*)
  - CHD cyanogène non réparée, y compris shunts et conduits palliatifs
  - CHD réparée avec matériel ou appareil prothétique au cours des 6 premiers mois suivant la procédure
  - CHD réparée avec défauts résiduels sur le site ou adjacents au site du patch ou appareil prothétique (ce qui inhibe l'endothélialisation)
- Receveur de transplantation cardiaque ayant une valvulopathie

Tableau 6: Prédispositions cardiaques à risque modéré pour lesquelles la prophylaxie n'est plus recommandée.

- Cardiopathie congénitale non cyanogène (sauf CIA de type *ostium secundum*)
- Valvulopathie acquise
- Cardiomyopathie hypertrophique
- Prolapsus mitral avec régurgitation valvulaire et/ou épaissement des valvules

Tableau 7: Régimes d'antibiotiques pour les procédures dentaires.

Situation	Antibiotique	Dose unique 30-60 min avant l'intervention	
		Adultes	Enfants
Voie orale	Amoxicilline	2g	50mg/kg
Impossibilité de prendre des médicaments par voie orale	Ampicilline ou céfazoline ou ceftriaxone	2g im ou iv 1g im ou iv	50mg/kg im ou iv 50mg/kg im ou iv
Allergique aux pénicillines ou à l'ampicilline voie orale	Céphalexine <sup>1,2</sup> ou clindamycine	2g 600mg	50mg/kg 20mg/kg
Allergique aux pénicillines ou à l'ampicilline et impossibilité de prendre des médicaments par voie orale	Céfazoline ou ceftriaxone <sup>2</sup> ou clindamycine	1g im ou iv 600mg im ou iv	50mg/kg im ou iv 20mg/kg im ou iv

im = intramusculaire; iv = intraveineuse

1: ou autre céphalosporine orale de première ou de deuxième génération à posologies adulte ou pédiatrique équivalentes

2: ne pas utiliser de céphalosporines chez un sujet ayant des antécédents d'anaphylaxie, d'œdème de Quincke ou d'urticaire sous pénicilline ou ampicilline.

souvent des staphylocoques et des streptocoques bêta-hémolytiques pouvant engendrer une EI. Ainsi, on peut raisonnablement envisager d'administrer un traitement antibiotique comprenant une pénicilline/céphalosporine ou de la vancomycine antistaphylococcique si l'on suspecte un MRSA chez un patient à haut risque cardiaque (recommandation de classe IIb, niveau de preuve C).

## PROCÉDURES

### GASTRO-INTESTINALES (GI) ET GÉNITO-URINAIRES (GU)

L'utilité de la prophylaxie de l'EI en cas d'interventions gastro-intestinales (GI) et génito-urinaires (GU) est matière à discussion depuis de nombreuses années. Le problème qui est au cœur du débat est l'incidence faible d'EI à la suite de procédures GI, provoquées essentiellement par des entérocoques. L'augmentation

significative des souches multirésistantes d'entérocoques au cours des dernières années rend le bénéfice de la prophylaxie antibiotique d'autant plus incertain pour ces interventions. C'est pourquoi l'antibioprophylaxie visant uniquement à éviter l'EI n'est plus recommandée pour les procédures GU ou GI. Toutefois, les patients à haut risque cardiaque atteints d'une infection GU ou GI connue qui doivent subir une intervention invasive nécessitent un régime empirique ou antibiotique spécifique comportant un agent actif contre les entérocoques (recommandation de classe IIb; niveau de preuve B).

## CONCLUSIONS

Les nouvelles directives concernant la prophylaxie dentaire ont été révisées en profondeur et simplifiées. Elles se concentrent à présent sur les patients les plus exposés au cours de leur vie à un risque d'EI ou de décès consécutif à cette affection. Les principales raisons motivant la révision des directives de prophylaxie de l'EI étaient: (a) l'EI est plus susceptible de se développer à partir d'une exposition fréquente à des bactériémies aléatoires associées à des activités quotidiennes plutôt qu'à une procédure dentaire, GI ou GU; (b) la prophylaxie peut empêcher un nombre très minime de cas d'EI (voire aucun) chez des sujets subissant une intervention dentaire, GI ou GU;

(c) le risque d'effets secondaires liés aux antibiotiques dépasse les hypothétiques bénéfices du traitement antibioprophylactique; (d) le maintien d'une santé et d'une hygiène buccales optimales peut réduire l'incidence de la bactériémie due aux activités quotidiennes et est plus important que les antibiotiques prophylactiques utilisés pour diminuer le risque d'EI en cas de procédure dentaire. Par ailleurs, l'utilisation hasardeuse d'antibiotiques peut causer le développement d'organismes résistants, des dépenses inutiles ainsi qu'une toxicité médicamenteuse.

Ces changements assez radicaux en matière de recommandations concernant un grand nombre de patients à risque cardiaque modéré pour qui la prophylaxie n'est plus recommandée susciteront probablement de vives réactions, non seulement de la part des médecins qui ont à cœur de pratiquer une médecine préventive, mais aussi du patient lui-même, qui prend son traitement prophylactique de bonne foi depuis des années, en vertu des directives antérieures. Bien que ces modifications se basent sur une évaluation complète des données scientifiques actuellement disponibles et doivent, de ce fait, être respectées jusqu'à nouvel ordre, nous pensons que cette période de transition doit laisser une certaine marge à une approche plus personnalisée fondée sur l'avis du médecin, les facteurs de risques supplémentaires du patient et les sentiments personnels au sujet de la prophylaxie.

Tableau 8: Procédures/événements dentaires ne nécessitant pas de prophylaxie d'EI.

- Injections d'anesthésiques de routine via du tissu non infecté
- Radiographies dentaires
- Pose de dispositifs orthodontiques ou de prothèses amovibles
- Pose de plaquettes orthodontiques
- Perte de dents de lait
- Saignement dû à un traumatisme des lèvres ou de la muqueuse buccale
- Bronchoscopie diagnostique



Les patients et les parents d'enfants à risque doivent être informés de l'importance d'une bonne hygiène buccale. Nous recommandons d'examiner le déroulement de toute fièvre avant d'administrer des antibiotiques. L'utilisation inutile d'antibiotiques en cas d'infection des voies respiratoires supérieures n'apporte aucun avantage et peut affecter la propre flore bactérienne du patient. En outre, un traitement antibioprophyllactique ne doit pas être poursuivi au-delà de la période recommandée, même si la fièvre survient ou persiste. Dans ce cas, des tests diagnostiques doivent être effectués pour exclure l'EI.

#### Références

1. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, et al. Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
2. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County Minnesota. *JAMA* 2005;293:3022-8.
3. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139-49.
4. Van Der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;152:1863-8.
5. Jones TD, Baumgartner L, Bellows MT, et al (Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1955;11:317-20.
6. Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91:715-8.
7. Gould FK, Elliott TS, Fowleraker J, et al. Working Party of the British society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1035-42.
8. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guideline 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* 2007;116:1736-54.
9. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2369-413.
10. Benn M, Hagelskjaer LH, Tvede M. Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. *J Intern Med* 1997;242:15-22.
11. Lockhardt PB, Durack DT. Oral microflora as cause of endocarditis and other distant site infections. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:833-50.
12. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, et al. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997;18:24-7.
13. Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20:317-25.
14. Forner L, Larsen T, Kilia M, et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-7.
15. Roberts GJ, Jaffray EC, Spratt DA, et al. Duration, prevalence and intensity of bacteraemia after dental extractions in children. *Heart* 2006;92:1274-7.
16. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. II. Antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Intern Med* 1992;152:1869-73.
17. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118-25.
18. Robinson L, Kraus FW, Lazansky JP, et al. Bacteremias of dental origin. II: a study of the factors influencing occurrence and detection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1950;3:923-36.
19. Rahn R, Schneider S, Diehl O, et al. Preventing post-treatment bacteremia: comparing topical povidone-iodine and chlorhexidine. *J Am Dent Assoc* 1995;126:1145-9.
20. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, et al. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004;109:2878-84.
21. Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, et al. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993;17:188-94.
22. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert LF. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect* 2000;2:897-906.
23. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003813.
24. Duval X, Alla F, Hoen B, et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e102-e107.
25. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis or ventricular septal defect. *Circulation* 1993;87(suppl):I-121-I-126.
26. Starkebaum M, Durack D, Beeson P. The "incubation period" of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med* 1977;50:49-58.
27. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:9-19.
28. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003;47:665-79.
29. Knirsch W, Hassberg D, Beyer A, et al. Knowledge, compliance and Practice of Antibiotic Endocarditis Prophylaxis of Patients with Congenital Heart disease. *Ped Cardiol* 2003;24:344-9.