

LA REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**ENDOCARDITE INFECTIEUSE A HEMOCULTURE
NEGATIVE**

Mémoire de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juin 2021

Présentée par :

- **M^{lle} AMMAR SERAIE Affaf .**

Présentée devant le jury :

- **Pr OUKID Samira** **Professeur en microbiologie**
présidente de jury
- **Dr BENAMARA Mounia** **maitre assistante en microbiologie**
examinatrice
- **Dr TAKDEMT Wathik** **maitre assistante en cardiologie**
promoteur



REMERCIEMENTS :

Je remercie tout d'abord dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la volonté et surtout la patience d'achever ce modeste travail.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à Dr TAKDEMT Wathik mon encadreur qui m'a beaucoup apporté pour la réalisation de ce travail, merci Docteur pour votre orientation, vos conseils et votre motivation, votre support m'ai aidé d'acquérir beaucoup de connaissance .

Je remercie également Pr OUKID Samira qui a accepté de présider et examiner ce travail.

Mes remerciements s'adressent aussi à Dr BENAMARA Mounia d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail y compris Dr Mahfud et Dr Azrou , J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté de me rencontrer et de répondre à mes questions durant mes recherches.

DEDICACES :

A mes très chers parents aucune dédicace ne saurait exprimer tout le respect et toute l'affection ainsi que tout l'amour que je vous porte, Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les imprévus de la vie.

A mes chères sœur Hanane et Karima, A mon cher Frère Issam et sa femme Amina , je vous remercie pour vos encouragements , en priant dieu de vous procurer santé miséricorde et longue vie.

Chère ma meilleure Nour El Houda, je vous remercie pour votre aide et votre présence dans les moments difficiles, tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite .

Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

LISTE DES ABREVIATIONS :

APL : anti phospholipides .

AVC : accidents vasculaires cérébraux .

ARN : Acide ribonucléique

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNr : Ensemble des séquences d'ADN transcrites en ARN ribosomiques

BAV : bloc atrio-ventriculaire

BCYE : Milieux spécifiques buffered charcoal yeast extract

CIVD : La coagulation intravasculaire disséminée

CRP : La protéine C-Réactive

CT: La tomodensitométrie.

CMI : informations complémentaires aux tests microbiologiques.

EI : Endocardite infectieuse

EHN : Endocardite infectieuse à hémoculture négative .

EDTA : Éthylènediaminetétraacétique

ETT : Échocardiographie transthoracique

ETO : Échocardiographie transœsophagienne

EPV : Le virus d'Epstein-Barr

ESC : Société Européenne de Cardiologie

ECG : Echocardiographie

EDC : L' état de choc

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

ESR : Taux de sédimentation érythrocytaire

18F : Fluorodésoxyglucose .

HC : Hémoculture .

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

IgG : L'immunoglobuline G

IgM : L'immunoglobuline M

IMG : Indice de Galactomannan

IV : Intraveineuse

IM : Intramusculaire

IFA : Immunofluorescence indirecte

LPS : Lipopolysaccharide

LM : Listeria monocytogenes

MGC : maladie des griffes du chat

NFS : la numération de formule sanguine

OCTA : La tomographie par cohérence optique

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PET : Tomographie par émission de positrons

PO : Per os

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne

TAQ : ADN polymérase utilisé pour l'amplification de l'ADN dans la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR

TDM : La tomodensitométrie

TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay

TEP-TDM : Tomographie par Emission de Positons

UDI : Utilisation de drogues injectables

VCC : Vacuole contenant des *Coxiella*

VS : Vitesse de sédimentation

VIH : Le virus de l'immunodéficience humaine

VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

RESUME :

L'endocardite infectieuse est une maladie rare qui menace la vie, c'est une infection microbienne d'une valve cardiaque (native ou prothétique) ou de l'endocarde mural, entraînant la destruction des tissus et la formation de végétations, l'EI reste une maladie grave, avec un taux de mortalité initiale de 15 % à 20 %, encore plus élevé en cas d'EI sur prothèse. Le taux global de survie est de l'ordre de 50 % à 60 % à 5 ans et de 35 % à 40 % à 10 ans, cependant, l'EI est difficile à diagnostiquer, encore plus difficile chez les patients qui ont des hémocultures négatives, la cause principale d'EHN est l'antibiothérapie introduite avant le prélèvement des hémocultures. Les autres causes fréquentes comprennent les germes fastidieux, à croissance lente, et les micro-organismes non cultivables. L'identification d'un agent étiologique est cruciale dans la prise en charge des EHN ; les techniques moléculaires développées récemment, telles que l'amplification par PCR à large spectre du gène de l'ARNr 16S suivi du séquençage direct, certains auteurs ont proposé d'inclure ces techniques parmi les critères majeurs de Duke pour le diagnostic de l'endocardite infectieuse.

Le but de ce travail est tenté d'identifier la conduite à tenir devant une endocardite infectieuse à hémoculture négative.

Mots clés : Endocardite infectieuse, diagnostic, antibiothérapie, EHN, hémoculture, germes fastidieux.

Abstract:

Infective endocarditis is a rare life-threatening disease, it's a bacterial infection of a heart valve (native or prosthetic) or mural endocardium, causing a destruction of tissue and vegetative formation, EI remains a serious disease, with an initial death rate of 15% to 20%, which is even higher in the case of prosthetic IE. The overall survival rate is between 50% to 60% to 5 years and 35% to 40% to 10 years, however, EI is difficult to diagnose, even more difficult in patients with negative blood cultures, The main cause of BCNE is the antibiotic therapy that has been introduced before the collect of blood cultures. Other common causes include slow-growing, tedious germs and uncultivable microorganisms. The identification of an etiological agent is crucial in the management of BCNE; recent molecular techniques, such as the large-spectrum PCR polymerase chain reaction of the 16S rRNA gene followed by direct sequencing, some authors have proposed to include these techniques as one of Duke's major criteria for diagnosing infective endocarditis.

Key words: Infective endocarditis, diagnosis, antibiotic therapy, BCNE, blood culture, tedious germs.

ملخص

إن التهاب الغدد الصماء المعدي هو مرض نادر يهدد الحياة ، وهو التهاب جرثومي يصيب صمام القلب (الأصلي أو الاصطناعي) أو التهاب الغدد الصماء الجداري ، ويؤدي إلى تدمير الأنسجة وتكوين الغطاء النباتي ، ويظل التهاب الغدد الصماء مرضاً خطيراً ، حيث يتراوح معدل الوفيات الأولي بين 15% و20% ، وهو أعلى من ذلك بالنسبة إلى الأشخاص المصابين بعدوى اصطناعية. إن المعدل الإجمالي للبقاء على قيد الحياة يتراوح بين 50% إلى 60% عند 5 سنوات و35% إلى 40% عند 10 سنوات ، على أي حال، من الصعب تشخيص المرض ويصعب ذلك أكثر على المرضى الذين لهم وتشمل فحص زراعة الدم سلبي ، السبب الرئيسي هو العلاج المسبق بالمضاد الحيوي ، والأسباب الشائعة الأخرى هي البكتيريا البطيئة النمو والبكتيريا الدقيقة غير القابلة للزراعة ، ويعد تحديد هوية الجرثوم أمراً بالغ الأهمية: التكنولوجيا الجزيئية التي تم تطويرها مؤخراً مثل تضخيم الجين بواسطة جهاز تفاعل البوليمراز المتسلسل بنطاق ترددي عريض لجين الرنا الريبوزومي تعقب التسلسل المباشر ، واقترح بعض المؤلفين إدراج هذه التقنيات في المعايير الرئيسية التي وضعتها شركة ديوك في تشخيص مرض القلب المعدي.

الغرض من هذا العمل هو تحديد سبب التعرض لالتهاب الغدد الصماء المعدي مع فحص زراعة دم سلبي.

الكلمات الرئيسية: التهاب الشغاف المعدي. التشخيص، العلاج بالمضاد الحيوي، فحص زراعة الدم، الجراثيم مُضجِرة.

INDEX DES FIGURES :

Figure 1: William Osler	3
Figure 2 : Vue générale du cœur	5
Figure 3 : Placard érythémateux de Janeway.....	9
Figure 4 : Faux panaris d'Osler.....	9
Figure 5 : Indications de l'échocardiographie en cas de suspicion d'EI.....	20
Figure 6 : Algorithme du diagnostic microbiologique.....	24
Figure 7: végétations aortiques cas d'endocardite infectieuse à <i>Enterococcus faecalis</i>	36
Figure 8 : Exemples d'amplification spécifique de fragments d'ADNr 16.....	38
Figure 9 : Détection de <i>Bartonella Quintana</i> à l'aide de la coloration Giménez.....	39
Figure 10 : <i>B. henselae</i> en microscopie à balayage et Aspect de colonies de <i>B. henselae</i>	40
Figure 11 : Représentation schématique de l'arrangement structural des résidus de sucres	42
Figure 12 : Représentation schématique du cycle intracellulaire de <i>Coxiella burnetii</i>	44
Figure 13 : L'identification de <i>Coxiella burnetii</i> à l'aide du coloration GIMENEZ	44
Figure 14 : Croissance de <i>Legionella pneumophila</i> sur le milieu d'enrichissement tamponné.....	47
Figure 15 : Analyse PCR-RFLP des gènes de l'ARNr 16S.....	48
Figure 16 : De petites bactéries en forme de tige de <i>Tropheryma whipplei</i>	53

SOMMAIRE

I-Liste des abréviations.

II- Résumé

III- Index des Figures

IV- Sommaire

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I: Notions fondamentales sur EI	2
1-HISTORIQUE.....	3
2-RAPPEL ANATOMIQUE.....	4
3-DEFINITIONS DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE.....	5
3-1/Bactériémie.....	6
3-2/Septicémie.....	6
4-Classification des endocardites.....	6
4-1/Classification anatomique.....	6
4-1-1/EI sur valve native du cœur gauche.....	6
4-1-2/EI sur valve prothétique du cœur gauche.....	6
4-1-3/EI du cœur droit.....	7
4-2/Classification en fonction du mode de progression de l'endocardite infectieuse.....	7
4-2-1/Endocardite subaiguë.....	7
4-2-2/ Endocardite aiguë.....	7
5-Présentation clinique.....	7
• 5-1 /Un syndrome infectieux.....	8
• 5-2 /Des manifestations cardiaques.....	8
• 5-3/ Des manifestations emboliques.....	8
• 5-4/ Des signes de vascularite.....	8
6 -Complications de l'endocardite infectieuse.....	10
6-1/ Complications cardiaques.....	10
6-1-1/Insuffisance cardiaque.....	10
6-1-2/Complications locales.....	10
6-1-3/Troubles de la conduction.....	10
6-1-4/Abcès myocardiques.....	11
6-1-5/Trouble de rythme cardiaque.....	11
6-1-6/Myocardite et péricardite aiguës.....	11
6-1-7/Syndromes coronariens aiguës.....	11
6-2/ Complications extracardiaques.....	11
• 6-2-1/Complications neurologiques.....	11
• 6-2-2/Complications emboliques.....	12
• 6-2-3/Complications infectieuses.....	12

• 6-2-4/Anévrysmes mycotiques.....	12
• 6-3-5/Complication rénales.....	12
• 6-2-6/Complications immunologiques.....	13
• 6-2-7/Complications hématologiques.....	13
7-EPIDEMIOLOGIE	13
8- Problématique	15
CHAPITRE II : 3. Rôle du laboratoire de microbiologie dans le dg de l'endocardite infectieuse.....	17
• Diagnostic.....	18
1-Indications de l'échocardiographie dans l'endocardite infectieuse	19
• Autres examens d'imagerie	21
2- L'HEMOCULTURE	22
2-1/ Endocardite infectieuse à hémoculture positive	22
2-2/ Endocardite infectieuse à hémoculture négative	23
3-SEROLOGIE	25
4- DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE.....	26
5- LA BIOLOGIE MOLECULAIRE	27
6-LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	29
• 6-1/Bilan initial systématique	29
• 6-2 / Un bilan inflammatoire	30
• 6-3/Recherche de la porte d'entrée	30
• 6-4 /Bilan immunologique	30
• 6-5/ Bilan d'extension.....	31
CHAPITRE III : LES GERMES EN CAUSE.....	32
1-ETIOLOGIE	33
2-LES GERMES EN CAUSES	33
2-1/ EIHN due aux Les bactérienne typique	34
• 2-1-1/ EI à Staphylocoques	34
• 2-1-2/ EI à Streptocoques	35
• 2-1-3/Enterococcus spp	36
2-2/ Bartonella	37
• 2-2-1/Bartonella quintana	38
• 2-2-2/ Bartonella henselae	39
2-3/ Coxiella burnetii	40
• 2-3-1/Variation de phase	41
• 2-3-2/Cycle intracellulaire et facteurs de virulence	43
• 2-3-3/Diagnostic	44
2-4- Legionella	45

• 2-4-1/ La clinique et facteurs de risque	45
• 2-4-2 /Méthodes diagnostiques	46
2-5 /Le groupe HACEK	48
2-6/ Les bactéries anaérobies	49
2-7/Les champignons	50
2-8 /Autres germes	53
• 2-8-1 /Chlamydia sp	53
• 2-8-2 /Tropheryma whippelii	53
• 2-8-3/Mycobacteries	54
• 2-8-4 /Listeria spp.....	54
• 2-8-5/Brucella sp	54
• 2-8-6 /Les streptocoques déficients	54
CHAPITRE IV : TRAITEMENT	56
1-Traitement curatif	57
1-1/Traitement médical	57
1-1-1/Traitement antibiotique	57
✓ Antibiothérapie probabiliste	58
✓ Principaux schémas d'antibiothérapie dans les EI documentées microbiologiquement	59
✓ Antibiothérapie des EI à hémocultures négatives	61
1-1-2/ Autres traitements médicaux	61
1-1-3/ Antibiothérapie ambulatoire et par voie orale	61
1-2/traitement chirurgical.....	62
❖ L'impact de la chirurgie sur le pronostic de l'EI	63
❖ Situations particuliers	63
2- Traitement préventif.....	64
CHAPITRE V : CONDUITE A TENIR	66
❖ Points importants.....	67

V. CONCLUSION

VI. BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION :

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie qui affecte plusieurs systèmes et résulte d'une infection, généralement bactérienne, de la surface endocardique du cœur, elle est reconnue comme une entité pathologique depuis des centaines d'années et comme un processus infectieux depuis le dix-neuvième siècle [1]. C'est une infection microbienne d'une valve cardiaque (native ou prothétique) ou de l'endocarde mural, entraînant la destruction des tissus et la formation de végétations [2], elle engendre une lourde mortalité, elle est pourvoyeuse d'un haut niveau de morbidité et de complications [3].

Elle n'est pas une maladie uni forme : Ses présentations sont très variables, selon les manifestations cliniques initiales, la cardiopathie préexistante s'il y en a une, le micro-organisme, la présence ou non de complications, et les caractéristiques du patient .Son diagnostic est souvent difficile, mais doit être rapidement évoqué .Il repose sur les hémocultures et sur l'échocardiographie [4].

CHAPITRE I :
NOTIONS
FONDAMENTALES SUR
L'ENDOCARDITE
INFECTIEUSE

1-HISTORIQUE :

C'est au 16ème siècle, à l'époque des Humanistes, que remontent les premières descriptions de l'EI (Endocardite Infectieuse) apparaît en 1554 dans *Medicina*, un exposé exhaustif de tout ce que l'on savait sur le corps humain, publié par Jean-François Fernel (1497-1558), médecin du roi Henri II, mais les historiens ont attribués la description initiale à Lazare Rivière (1646), Professeur à la faculté de médecine de Montpellier, la paternité de la description anatomique de l'EI revient à Senhouse Kirkes qui établit en 1852 le lien entre les lésions ulcérovégétantes de l'endocarde et les complications infectieuses et emboliques de la maladie. il compléta le tableau clinique en y ajoutant : fièvre, souffle cardiaque, taches violettes et nodules cutanés. C'est à lui que revient la paternité de la description anatomique de l'EI. [6]

En mars 1885, on associe l'EI au nom d'Osler. Sir William Osler (1849-1919), un médecin canadien qui est considéré à juste titre comme le père de l'endocardite, Osler présenta une description détaillée de l'EI à Londres devant le Royal College of Physicians, tirée de ses trois ouvrages : « *Gulstonian lectures* » (Osler, 1885). Osler est l'éponyme lié à l'EI en général (maladie d'Osler) et de l'une de ses manifestations périphériques (ganglions d'Osler). C'est en 1908, qu'il mit en évidence la valeur diagnostique des hémocultures et fit la distinction entre forme aiguë et lente de l'EI (Osler, 1908). Il affirma également l'origine microbienne de cette affection. [6]



Figure 1: William Osler [35]

Ce n'est qu'à partir de 1944, grâce à la découverte de la Pénicilline qu'on assiste à des guérisons. La survie des patients atteints d'endocardite infectieuse se voit améliorée au cours du XXème siècle grâce au développement des antibiotiques, des techniques de culture bactériologique, de l'échographie cardiaque et de la chirurgie valvulaire (1er remplacement pour endocardite infectieuse destructive par Wallace en 1963). [6]

2-RAPPEL ANATOMIQUE :

Le cœur est un organe creux et musculaire situé dans la cage thoracique, localisé entre les deux poumons à l'arrière du sternum, et décalé légèrement sur la gauche chez la plupart des individus, il est en forme de pyramide inversée, son sommet (ou apex) repose sur le muscle diaphragme et pointe vers le bas, en avant, à gauche, pas plus gros qu'un poing fermé, il pèse en moyenne 250 à 350 grammes chez l'adulte pour environ 12 cm de longueur, il assure la circulation du sang dans le corps grâce à ses contractions rythmiques. En lien étroit avec l'appareil respiratoire, il permet l'oxygénation du sang et l'élimination du gaz carbonique (CO₂).

Enveloppe et paroi :

Le cœur est entouré d'une enveloppe, le péricarde. Il est composé de deux feuillets : l'un est accolé au muscle cardiaque, le myocarde, et l'autre fixe de manière stable le cœur aux poumons et au diaphragme. [32]

La paroi du cœur est constituée de trois couches, de l'extérieur à l'intérieur :

-L'épicarde : est un sac à double paroi enveloppant le cœur. Il est composé de plusieurs feuillets : le péricarde fibreux ou péricarde épais et le péricarde séreux lui-même composé de deux feuillets : le feuillet viscéral qui enveloppe le cœur aussi appelé épicarde et le feuillet pariétal qui le recouvre et tapisse la face interne du péricarde fibreux. Ces deux feuillets délimitent une cavité virtuelle, la cavité péricardique, espace de glissement qui permet les mouvements cardiaques. La paroi cardiaque à proprement parler est constituée de l'endocarde, du myocarde et de l'épicarde.

-Le myocarde : constitue le muscle cardiaque, c'est un muscle strié autonome régulé par les systèmes sympathique et parasympathique. La paroi ventriculaire est plus épaisse que la paroi auriculaire car le myocarde y est plus important.

-L'endocarde : est une membrane endothéliale qui tapisse la face interne du myocarde et se prolonge par l'intima des gros vaisseaux. [33]

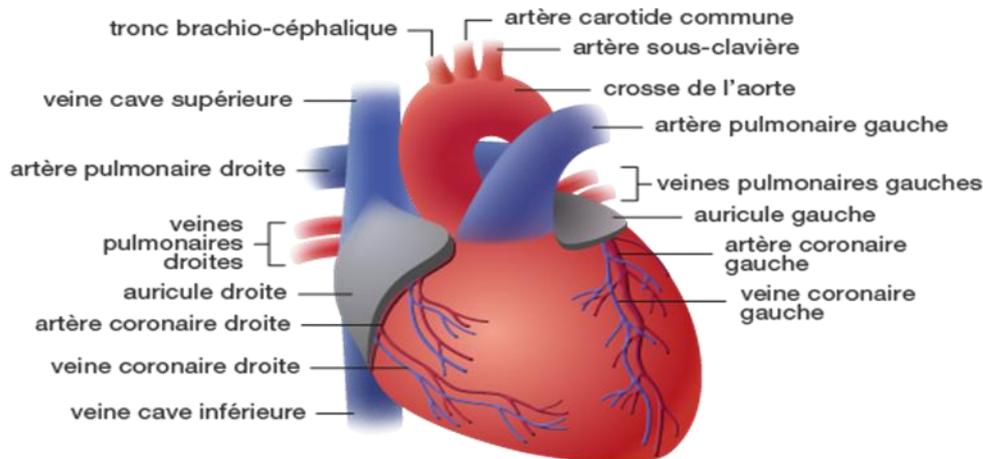


Figure 2 : Vue générale du cœur [34]

3-DEFINITIONS DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE (MALADIE D'OSLER):

Le terme endocardite signifie une inflammation de l'endocarde qui est la mince membrane endothéliale qui tapisse la face interne du cœur au niveau de la paroi, des cavités et valves cardiaques, dans la plupart du temps, elle est causée par une bactérie, rarement par des levures, ou des champignons. Ses présentations sont très variables, selon les manifestations cliniques initiales, la cardiopathie préexistante, le micro-organisme, la présence ou non de complications, et les caractéristiques du patient, pour cette raison, l'EI nécessite une approche collaborative, impliquant le cardiologue, le microbiologiste, le chirurgien, le réanimateur, le médecin généraliste et souvent d'autres médecins (neurologues, neurochirurgiens, radiologues, anatomopathologistes, etc.). Son diagnostic est retenu sur un faisceau d'arguments cliniques, microbiologiques et échographiques (critères de Duke modifiés). [5]

Les avancées considérables dans le traitement de cette affection (la conception de nouveaux antibiotiques, la mise en œuvre de la chirurgie précoce) restent insuffisantes dans la limitation de sa gravité. [5]

Les portes d'entrée des germes pathogènes sont multiples : bucco pharyngée, digestive, urinaire ou encore respiratoire. Ainsi, les chirurgies dentaires invasives

et les procédures chirurgicales d'une muqueuse préalablement infectée (bronches, tube digestif, arbre génito-urinaire) sont des gestes à haut risque d'endocardite infectieuse qui doivent être accompagnés d'une antibioprophylaxie chez les patients ayant une cardiopathie à risque. Les patients à risque doivent consulter sans délai en cas d'infection (notamment cutanée) et observer une stricte hygiène bucco-dentaire. [38]

3-1 Bactériémie :

Une bactériémie se définit comme étant le passage bref, unique et éphémère de germes dans le sang, sans mise en évidence de manifestations générales ni de localisation secondaire de foyer infectieux.

3-2 Septicémie :

A l'inverse de la bactériémie, la septicémie est une infection grave de l'organisme, due à une décharge importante et répétée de micro-organismes pathogènes provenant d'un foyer primaire et pouvant créer des foyers secondaires apparents. Elle est associée à une forte fièvre, une altération de l'état général et une hémoculture positive, l'endocardite est une septicémie dont le point de départ est l'infection de l'endocarde valvulaire.

4-Classification des endocardites :

4-1 Classification anatomique :

Parmi les classifications possibles celle citée par Moreillon et Que de 2011, en fonction de la localisation cardiaque de l'EI.

4-1-1 EI sur valve native du cœur gauche :

C'est l'EI la plus fréquemment observée (70%), avec un taux de mortalité de 15%. L'endothélium cardiaque sain, sous l'effet d'un flux sanguin agressif (Rhumatisme articulaire aigu, pathologie congénitale, lésions dégénératives très fréquentes chez les personnes âgées) va être fragilisé [35].

4-1-2 EI sur valve prothétique du cœur gauche :

C'est la forme la plus sévère mais reste rare, sa mortalité varie de 20 à 40%. En fonction du temps écoulé entre la chirurgie et le diagnostic de l'EI on met en évidence une forme d'EI précoce et d'EI tardive (observée après un délai de 12 mois), Les EI précoces apparaissent en général en péri-opératoire. Les EI tardives

se remarquent après endothelialisation de la prothèse valvulaire qui réagit alors comme une valve native [35].

4-1-3 EI du cœur droit :

Assez rare, elle fait suite à des cas particuliers. Le taux de mortalité est faible sauf quand il est associé à une séropositivité VIH. Au niveau étiologique, on relève :

- Les injections intraveineuses de drogues, adultes jeunes essentiellement, (association de facteurs de risques drogue, alcool, VIH).
- Les dispositifs médicaux intracardiaques (personnes âgées) [35].

4-2 Classification en fonction du mode de progression de l'EI : Selon la rapidité d'installation des manifestations on distingue :

4-2-1 Endocardite subaiguë : Forme classique de la maladie d'Osler, encore appelée endocardite lente, les signes sont d'installation progressive, sur plusieurs semaines, voire des mois, avant le diagnostic. Il est possible voire très probable que la forme lente subaiguë d'EI soit le plus souvent rencontrée à la suite d'une porte d'entrée bucco-dentaire en raison des bactéries en cause (*Streptococcus buccaux et commensaux*).

4-2-2 Endocardite aiguë : Installation rapide, en quelques jours, d'un tableau bruyant et grave associant un syndrome infectieux aigu et des complications périphériques.

Survenant sur un cœur en principe antérieurement sain, cette septicémie s'observe volontiers sur des terrains débilisés, par une cirrhose alcoolique par exemple. C'est une des grandes complications de la toxicomanie intraveineuse, généralement due à des germes virulents (*Staphylococcus aureus, Pseudomonas sp*) [35].

5-Présentation clinique :

L'histoire clinique de l'infection est hautement dépendante du type de germe, de l'existence d'une pathologie cardiaque sous-jacente et de la présence d'une valve prothétique ou d'un dispositif étranger [37].

Les principales manifestations cliniques sont :

5-1 Un syndrome infectieux :

Il peut s'agir d'une présentation clinique aiguë, caractérisée par un syndrome infectieux bruyant rapidement progressif pouvant aller jusqu'au choc septique, ou subaiguë voire chronique avec une symptomatologie qui se limite à une fièvre trainante avec ou sans frissons, la fièvre est présente dans près de 90% des cas, ils s'y associent souvent une altération de l'état général et une splénomégalie. Chez les sujets âgés, le syndrome infectieux n'est pas au premier plan et l'EI se présente sous la forme d'une altération de l'état général +/- associé aux manifestations périphériques décrites ci-après [36].

5-2 Des manifestations cardiaques :

L'apparition d'un souffle est décrite dans près de 85% des cas. Il s'agit le plus souvent d'un souffle de régurgitation valvulaire (destruction valvulaire), plus rarement d'un souffle éjectionnel (végétation obstructive) ou d'un souffle en rapport avec un shunt gauche/droit (fistule entre les cavités gauche et droite par destruction des tissus). Un tableau d'insuffisance cardiaque gauche, droite ou globale, aigu ou chronique peut alors survenir [36].

5-3 Des manifestations emboliques :

Le foyer infectieux valvulaire peut essaimer dans la circulation générale avec constitution de foyers infectieux secondaires (abcès tissulaires) et/ou être à l'origine d'embolies artérielles responsables de phénomènes ischémiques. Ainsi, dans 20 à 50 % des cas, il existe des signes cliniques extracardiaques conséquences d'embolies infectieuses. Il peut s'agir d'embolies cérébrales responsables d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) transitoires ou constitués, ischémiques et/ou hémorragiques ou d'embolies périphériques oculaires, spléniques, rénaux, pulmonaires, ostéo-articulaires ou de toute autre localisation...[36]

5-4 Des signes de vascularite :

La végétation est à l'origine d'une circulation d'antigènes favorisant la production d'immuns complexes circulants (facteur rhumatoïde positif) pouvant conduire à des phénomènes vascularitiques (glomérulonéphrite, purpura, érythème de Janeway...). Au sein de la paroi des artères, la conjonction de lésions de vascularite et d'embolies septiques dans les vasa

vasorum peut conduire au développement d'anévrismes dit mycotiques (terme consacré par Osler pour désigner l'origine infectieuse d'un anévrisme en raison de son aspect en forme de champignon) caractérisés par une paroi fine à l'origine d'hémorragies viscérales en cas de rupture. Les lésions de vascularite infectieuse sont rares mais polymorphes. Il peut s'agir de purpura (membres, conjonctives...) sans ou avec (en cas de splénomégalie) thrombopénie, de taches de Roth (hémorragies associées à des exsudats blanchâtres au fond d'œil), d'un érythème palmo-plantaire dit de Janeway, de nodosités digitales érythémateuses dites faux panaris d'Osler ou d'une insuffisance rénale aiguë par glomérulonéphrite [36].



Figure 3 : Placard érythémateux de Janeway [77]



Figure 4 : Faux panaris d'Osler [67]

6 -Complications de l'endocardite infectieuse :

6-1 Les complications cardiaques : Les plus fréquentes +++

Les lésions initiales de l'EI sont principalement valvulaires, et peuvent se compliquer d'une extension péri-valvulaire en l'absence de traitement adapté. La mise en évidence des atteintes cardiaques constitue un des critères majeurs du diagnostic de l'EI. L'échocardiographie (transthoracique et transoesophagienne) reste l'examen de référence pour préciser les lésions et leur retentissement. Le scanner cardiaque et l'imagerie fonctionnelle (PET scanner, scintigraphie aux leucocytes marqués) sont eux aussi très intéressants pour authentifier une atteinte cardiaque, notamment dans le cadre des EI sur matériel intracardiaque [80].

6-1-1 Insuffisance cardiaque :

C'est la complication la plus fréquente (50% des cas) et représente la première cause de mortalité au cours de l'EI et la première indication opératoire. Elle peut être gauche (la plus fréquente), droite (EI du cœur droit) ou globale comme elle peut être modérée ou sévère, d'installation progressive ou brutale. Elle est plus fréquente avec les EI sur valve aortique que sur valve mitrale. *Les Staphylocoques, les entérocoques* et le retard de prise en charge +++constituent les principales causes de survenue d'insuffisance cardiaque. [67]

6-1-2 Complications locales :

Abcès de l'anneau, infiltration de la paroi aortique (anévrisme du sinus de Valsalva, fistule auriculo-ventriculaire...). Leur diagnostic fait appel à l'échographie cardiaque +/- scanner /IRM cardiaque.[67]

6-1-3 Troubles de la conduction :

Leur survenue fait suspecter en premier un abcès du septum inter-ventriculaire notamment en cas d'atteinte aortique avec extension vers les tissus conductifs (essentiellement le faisceau de His). Le BAV de premier degré est le trouble conducteur le plus fréquent, mais il y a toujours un risque d'évolution vers un BAV de plus haut degré ou un bloc de branche. Ce risque impose une surveillance quotidienne par des ECG au cours de l'évolution des EI. La survenue d'un trouble conducteur majeur lors d'une EI pose un problème thérapeutique (nécessité d'implantation d'une sonde de stimulation qui peut constituer une source de réinfection). [67]

6-1-4 Abscès myocardiques :

Complication cardiaque la plus grave (responsable à elle seule de 20% de la mortalité des endocardites). Ces abcès sont secondaires à des embolies coronaires et surviennent surtout en cas d'EI à *Staphylocoques aureus* ou entérocoques. Leur diagnostic se fait à l'aide d'un scanner ou IRM cardiaque. [67]

6-1-5 Trouble de rythme cardiaque :

Essentiellement des troubles de rythme ventriculaire+++de mauvais pronostic, secondaires aux abcès myocardiques. [67]

6-1-6 Myocardite et péricardite aiguës :

Mécanisme immunologique.

Intérêt de l'échographie et de l'IRM cardiaque pour le diagnostic positif [67].

6-1-7 Syndromes coronariens aiguës :

Suite à la migration d'embolies septiques dans les coronaires ou par un abcès compressif.

Surviennent surtout avec les EI aortiques. Suspectés en cas de douleur angineuse avec des troubles de la repolarisation à l'ECG. [67]

6-2 Complications extracardiaques :

➤ 6-2-1 Complications neurologiques :

Surviennent dans 30% des cas, représentent la deuxième cause de mortalité après les causes cardiaques. Expression clinique variée : déficit moteur, convulsions, coma...

Mécanismes divers et parfois intriqués : emboliques, ischémiques, hémorragiques et infectieux :

AVC ischémique : le plus fréquent, survient généralement précocement, suite à une embolie septique, avec risque de transformation hémorragique. AVC hémorragique : par rupture d'anévrisme mycotique+++ (parfois hémorragie méningée).

Localisations secondaires : Méningite purulente (*pneumocoque*++ et *Staphylocoque*), abcès, méningo-encéphalite. Le dépistage de ces complications

fait appel à un examen neurologique minutieux couplé à l'imagerie (TDM / IRM cérébrale) ou à une ponction lombaire (méningite). [67]

➤ 6-2-2 Complications emboliques :

Elles sont rencontrées dans 30 à 50% des cas. Elles sont secondaires aux embolies septiques à partir des végétations et sont plus fréquentes avec les EI du cœur gauche (surtout mitrale). Le risque embolique est plus important au début de l'EI, surtout les 15 premiers jours (même après instauration du traitement antibiotique). Les embolies septiques peuvent toucher tous les viscères, à l'origine d'infarctus ou de localisations secondaires. [67]

➤ 6-2-3 Complications infectieuses :

Sont plus fréquentes avec les EI aiguës à germes virulents+++, sous forme de localisations secondaires (les abcès spléniques et rénaux sont les plus fréquents) voire même un état de choc septique.

➤ 6-2-4 Anévrysmes mycotiques :

Il s'agit d'une complication classique d'EI à *Streptocoques*+++, et peuvent rester longtemps asymptomatiques ou être à l'origine de complications graves. [67]

➤ 6-2-5 Complications rénales :

Glomérulonéphrite aiguë : complication rénale la plus fréquente. Elle est souvent de type focal. Son mécanisme est immunologique (complexes immuns). Elle est découverte lors d'une insuffisance rénale aiguë ou d'un syndrome néphrotique (protéinurie +/- hématurie).

Abcès rénal : suspecté en cas de persistance de la fièvre avec des signes rénaux.

Infarctus rénal : suite à une embolie septique : douleur lombaire + hématurie+++.
[80]

Insuffisance rénale aiguë : La survenue d'une insuffisance rénale aiguë au cours d'une EI peut être expliquée par plusieurs mécanismes :

- Mécanisme infectieux : un abcès rénal.
- Mécanisme embolique : un infarctus rénal.
- Mécanisme immunologique : une glomérulonéphrite.

- Mécanisme iatrogène : une néphrotoxicité des antibiotiques (aminosides) et du produit de contraste injecté lors de l'imagerie.

Le dépistage fait appel à la clinique (surveillance de la diurèse, douleur lombaire, masse lombaire), à la biologie (fonction rénale, protéinurie, hématurie) et à l'imagerie (échographie rénale, TDM / IRM abdominale : image arrondie en cas d'abcès et triangulaire en cas d'infarctus). [80]

➤ 6-2-6/Complications immunologiques :

Vascularites leucocytoclasiques. Arthrite par dépôts de complexes immuns : à différencier des arthrites septiques par localisation secondaire+++ . Le diagnostic repose sur l'examen des articulations, l'imagerie (échographie) et la ponction de l'articulation. [67]

➤ 6-2-7 Complications hématologiques :

Anémie inflammatoire ou hémolytique (surtout en cas de prothèse) Thrombopénie (surtout en cas de splénomégalie). CIVD (état de choc septique, défaillance multiviscérale). [67]

7-EPIDEMIOLOGIE :

L'EI est une maladie relativement rare mais mortelle. Dans un examen systématique du fardeau global de l'EI, l'incidence brute variait de 1,5 à 11,6 cas pour 100 000 années-personnes, la mortalité due à l'EI est uniforme. Même avec la meilleure thérapie disponible, les taux de mortalité contemporains de l'EI sont d'environ 25%.

Le profil épidémiologique de l'endocardite infectieuse (EI) s'est considérablement modifié au cours de ces dernières années.[1]

- Les facteurs de risque :

Presque tous les types de maladies cardiaques structurelles peuvent prédisposer à l'EI. La cardiopathie rhumatismale était la lésion sous-jacente la plus fréquente dans le passé, et la valve mitrale était généralement le site le plus impliqué.

Dans les pays développés, la proportion de cas de cardiopathie rhumatismale est tombée à 5 % ou moins au cours des 2 dernières décennies.

Cependant, dans les pays en développement, la cardiopathie rhumatismale demeure la maladie cardiaque prédisposant la plus fréquente.

Les valves prothétiques et les appareils cardiaques (stimulateurs cardiaques permanents et défibrillateurs cardiorespiratoires) sont des facteurs importants de risque pour l'EI. Les taux d'implantation de ces dispositifs ont augmenté dramatiquement au cours des dernières décennies. Par conséquent, les valves et les dispositifs prothétiques sont impliqués dans une proportion croissante des cas d'EI, par exemple, dans une cohorte récente de 2 781 chez les adultes de 25 pays où l'EI est avéré, 20% avaient une valve prothétique et 7 % un dispositif cardiaque.[1]

Les maladies cardiaques congénitales augmentent également le risque d'EI, dans la même étude mentionnée ci-dessus, 12 % des 2 781 patients atteints d'EI avaient une cardiopathie congénitale sous-jacente, parce que cette cohorte a été constituée en grande partie à partir de centres d'aiguillage avec des programmes de chirurgie cardiaque, cependant, ce taux surestime probablement l'association entre les maladies cardiaques congénitales et l'EI dans la population générale.

Le prolapsus de la valve mitrale a été signalée comme l'anomalie structurelle prédominante dans 7 à 30 % d'EI de la valve native dans les pays en développement, dans une étude cas-témoin, le prolapsus mitral était associée à l'IE avec des probabilités ratio de 8,2 (intervalle de confiance de 95 %, 2,4-28,4) , dans les pays développés, les lésions cardiaques dégénératives revêtent la plus grande importance chez les 30 à 40 % des patients atteints d'IE qui n'ont pas de maladie valvulaire connue , par exemple, dans une série d'autopsie, on a observé une calcification annulaire de valve mitrale chez 14 % des patients atteints d'IE âgés de plus de 65 ans, ce qui est un taux plus élevé par rapport à celui de la population générale .

Parmi les autres facteurs qui prédisposent à l'IE, mentionnons l'utilisation de drogues injectables (UDI), l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les contacts étendus avec le système de santé, l'IE associée aux soins de santé a augmenté au cours des dernières décennies, en particulier dans les pays développés, par exemple un tiers d'une étude récent , La cohorte multinationale de 1 622 patients atteints d'EI de la valve native et n'ayant aucun antécédent d'UDI était associée aux soins de santé .[1]

En Algérie , l'âge moyen jeune des patients (40,5 ans) est comparable à celui d'une étude tunisienne, estimé à 38,5 ans . Cet âge jeune s'explique par la

fréquence élevée de la cardiopathie rhumatismale aussi bien en Algérie que dans les autres pays en voie de développement . On a une prédominance masculine avec un ratio à 1,5, cette donnée est conforme à celle de la littérature [86].

L'épidémiologie bactérienne reste stable avec une prédominance des *Streptocoques oraux* et du *Staphylococcus aureus* 80%.[85]

Tableau 1: Micro-organismes responsables d'endocardites infectieuses [85]

Micro-organismes	Sur valve native (%)	Sur valve prothétique (%)
Streptocoques	40	20
Entérocoques	10	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	20
Staphylocoques à coagulase négative	10	15
Autres bactéries + levures	5	20

8- Problématique :

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie difficile à diagnostiquer , encore plus difficile chez les patients qui ont des hémocultures négatives , ils représentent environ 2% à 70% des cas d'EI selon les pays, cette variation géographique de l'incidence peut s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment : les différences dans les critères de diagnostic utilisés ; des facteurs épidémiologiques spécifiques, comme c'est le cas pour les agents zoonotiques exigeants ; les variations de l'utilisation précoce des antibiotiques avant l'échantillonnage sanguin ; différences entre les stratégies d'échantillonnage et d'analyse , et l'implication d'agents pathogènes inconnus ou d'étiologies non infectieuses [7 ,75].

La détection et l'identification rapides de l'agent pathogène causal sont essentielles pour assurer un traitement rapide, le diagnostic de l'EI est habituellement établi à l'aide d'une combinaison de critères cliniques, écho cardiographiques, histologiques et microbiologiques , cependant, IE, quand il y'a aucun microorganisme causal n'est cultivé à partir de cultures sanguines ou de tissus cardiaques malades par des méthodes de laboratoire standard, on parle de "L'endocardite négative à hémoculture négative" (EHN), demeure un défi diagnostique et thérapeutique [8] .

L'EHN peut être causé par des champignons ou des bactéries fastidieuses, notamment les bactéries intracellulaires obligatoires, l'isolement de ces micro-

organismes nécessite de les cultiver sur des milieux spécialisés, et leur croissance est relativement lente.[15]

Cependant, dans ce cas, faut-il s'acharner à poser le diagnostic bactériologique ou bien doit-on passer directement à l'antibiothérapie probabiliste, le but de ce travail est tenté d'identifier la conduite à tenir devant ce genre de pathologie.

CHAPITRE II :

ROLE DU LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

• **DIAGNOSTIC :**

Le diagnostic microbiologique repose principalement sur les hémocultures, la sérologie, la PCR effectuée sur sang EDTA, la culture de la valve et la PCR sur la valve [18], historiquement, et comme c'est probablement toujours le cas dans les environnements à ressources limitées, l'EI a été diagnostiqué cliniquement sur la base de résultats classiques de valvulite active (comme le murmure cardiaque, les manifestations emboliques et les phénomènes vasculaires immunologiques associés aux hémocultures positives), ces manifestations étaient les caractéristiques des infections subaiguës ou chroniques, le plus souvent chez les jeunes patients atteints de maladies cardiaques rhumatismales.[1]

La capacité d'exclure de manière fiable l'EI est également importante, à la fois pour éviter des parcours prolongés d'antibiotiques inutiles et pour concentrer les considérations de diagnostic sur d'autres possibilités, un diagnostic précoce et précis de l'endocardite infectieuse est crucial parce que le traitement tardif a un effet négatif sur le résultat [23]. Le diagnostic est basé sur les critères de Duke, élaborés en 1994 et adaptés en 2002 :

Critères majeurs	Hémocultures positives
	Micro-organisme typique d'une endocardite, isolé d'au moins deux hémocultures OU Hémocultures positives de façon persistante à plus de 12 heures d'intervalle OU Une hémoculture positive à <i>Coxiella burnetii</i>
	Démonstration de l'atteinte endocardique
	Échocardiographie montrant des lésions caractéristiques d'endocardite : végétation, abcès ou désinsertion prothétique OU Nouveau souffle de régurgitation valvulaire (l'aggravation ou la modification d'un souffle connu ne sont pas suffisantes)
Critères mineurs	Prédisposition : cardiopathie à risque ou toxicomanie intraveineuse Fièvre $\geq 38,0$ °C Complication vasculaire : cérébrale, embolie pulmonaire septique, anévrysme mycotique... Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, faux panaris d'Osler, taches de Roth... Arguments microbiologiques : hémocultures positives, mais ne vérifiant pas la définition ci-dessus, ou sérologie positive

Classification diagnostique des endocardites infectieuses (présentation simplifiée des critères de Duke) [9]

Endocardite certaine si deux critères majeurs ou un critère majeur et trois critères mineurs ou cinq critères mineurs selon les critères de Duke. [9] Les critères de la Duke University sont utiles pour la classification des EI, mais leur valeur est limitée dans certains sous-groupes (EI sur DEIC, EI sur prothèse valvulaire, EI à hémocultures négatives) et ils ne remplacent pas le jugement clinique. [9] L'échocardiographie et les hémocultures sont les pierres angulaires du diagnostic de l'EI. [9]

1-INDICATIONS DE L'ECHOCARDIOGRAPHIE DANS L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE :

L'ETT est recommandée comme première modalité en cas de suspicion d'EI. [9] La sensibilité de l'ETT varie de 45 % à 60 % et la qualité de l'étude n'est pas toujours adéquate (en particulier chez les patients obèses, les maladies pulmonaires obstructives ou après une chirurgie thoracique). [2] L'échocardiographie transoesophagienne (ETO) offre une meilleure qualité d'image et la sensibilité globale pour IE est de 90-100%. L'ETO est obligatoire lorsque des complications perivalvulaires ou une atteinte de la valve mitrale sont soupçonnées. [2]

- L'ETO est recommandée en cas de suspicion clinique d'EI avec ETT normale ou non diagnostique.

-L'ETO est recommandée en cas de suspicion clinique d'EI chez les patients qui ont une prothèse valvulaire ou un dispositif électronique intracardiaque.

- En cas d'examen initial négatif, il est recommandé de refaire l'ETT et/ou l'ETO dans les 7 à 10 jours s'il persiste une suspicion forte d'EI. Une échocardiographie doit être envisagée en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus*. L'ETO doit être envisagée chez la majorité des patients ayant une suspicion d'EI, même en cas d'ETT positive, sauf en cas d'EI du cœur droit isolée avec une ETT de bonne qualité et des données sans équivoque. [4]

- Suivi pendant le traitement :

Il est recommandé de refaire l'ETT et/ou l'ETO dès qu'une nouvelle complication de l'EI est suspectée (souffle nouveau, embolie, fièvre persistante, insuffisance cardiaque, abcès, bloc atrioventriculaire).

Il est recommandé de refaire l'ETT et/ou l'ETO durant le suivi d'une EI non compliquée, afin de détecter une nouvelle complication silencieuse et de surveiller

la taille des végétations. Le moment du nouvel examen et la modalité, ETT ou ETO, dépendent des données initiales, du type de micro-organisme et de la réponse initiale au traitement.[4]

- Échocardiographie peropératoire :

Elle est recommandée chez tous les patients opérés pour l'EI. [4]

- Après la fin du traitement :

L'ETT est recommandée au moment de la fin du traitement antibiotique afin d'évaluer la morphologie et le fonctionnement du cœur et des valves.[4] La valeur pronostique des données échocardiographiques concernant le risque embolique induit par les végétations a été discutée. Il est généralement admis que les végétations volumineuses (> 10 mm) et/ou mobiles comportent un risque embolique majoré. Le risque embolique accru des végétations localisées à la valve mitrale, admis par certains, est récusé dans d'autres études.[4]

Les indications de l'échocardiographie en cas de suspicion d'EI sont présentées dans la figure 5

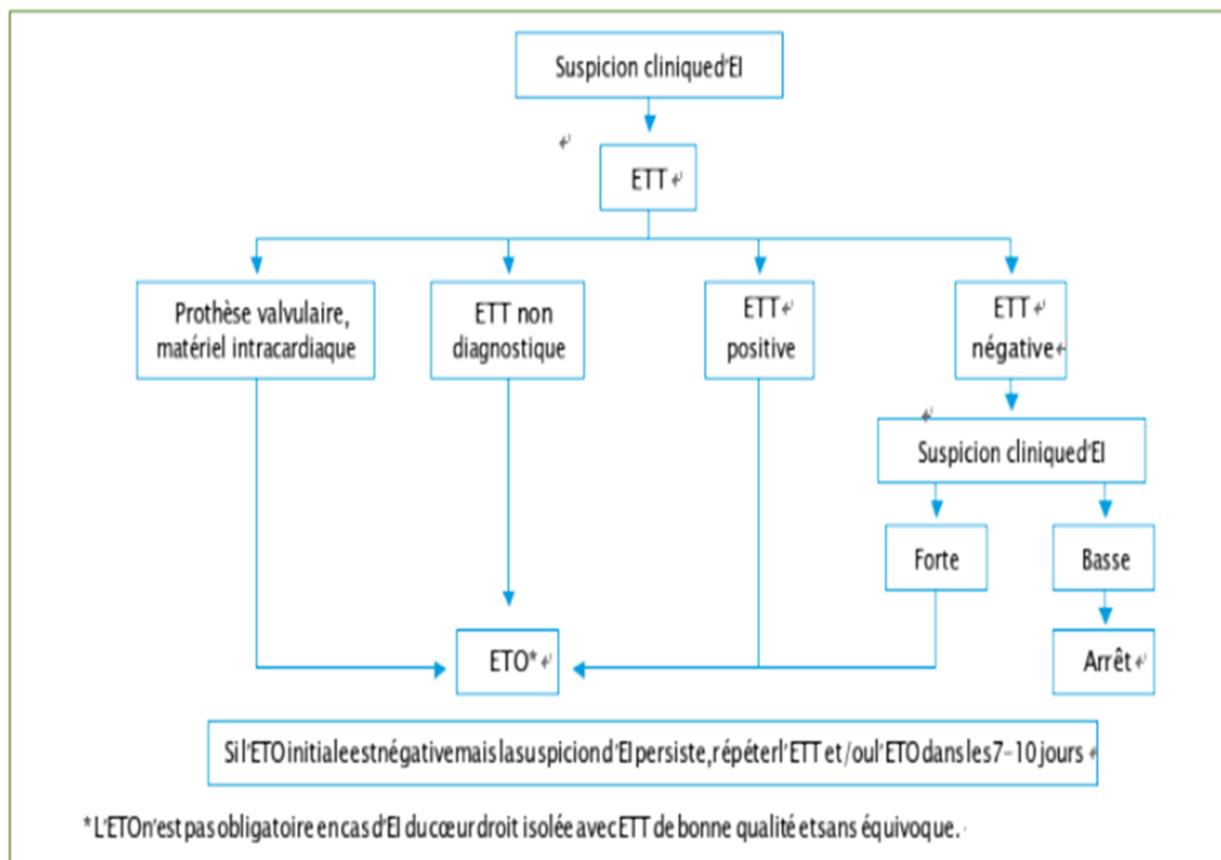


Figure 5 : Indications de l'échocardiographie en cas de suspicion d'EI.[4]

L'ETO et l'échocardiographie transoesophagienne (ETT) ratent les séquelles de l'endocardite infectieuse chez 30 % des patients, en particulier chez les patients présentant des prothèses intracardiques, dans laquelle l'incidence des complications perivalvulaires (anévrismes mycotiques et abcès) est particulièrement élevée, par conséquent, la sensibilité et la spécificité des critères modifiés de Duke sont d'environ 80 % pour l'endocardite natif de la valve (avec l'autopsie comme étalon or) et encore pire pour l'endocardite infectieuse liée au matériau de la prothèse intracardique, ce qui conduit à un sous-diagnostic et un sur diagnostic de proportions importantes de patients. [23]

- **Autres examens d'imagerie :**

L'OCT-Angiographie ou OCTA, F-fluorodeoxyglucose, l'ETO 3D, la scintigraphie aux leucocytes, L'IRM cardiaque, et la tomographie par émission monophotonique sont toutes des techniques d'imagerie prometteuses. [23]

L'objectif de cet examen systématique est de fournir aux médecins des orientations claires et fondées sur des données probantes par les techniques pour améliorer le diagnostic de l'endocardite infectieuse, sur la base des données disponibles et de l'avis d'experts multidisciplinaires, nous fournissons un organigramme diagnostique pour le travail des patients avec l'endocardite infectieuse suspectée. [23]

L'imagerie fonctionnelle par tomographie à émission de positons au 18-fluorodésoxyglucose couplée au scanner (18F-FDG PET-CT), ou par scintigraphie aux leucocytes marqués, est une alternative intéressante, plus particulièrement en cas d'EI sur prothèse (notamment aortique) ou sur dispositif intracardiaque (pacemaker), sa valeur prédictive négative est proche de 100%. La scintigraphie aux leucocytes marqués semble avoir une meilleure spécificité, mais reste une procédure fastidieuse. La fixation du 18F-FDG est observée non seulement en cas de processus infectieux, mais aussi en cas de thrombine actifs, de vascularite, de tumeur cardiaque, de métastases, ou d'inflammation post-chirurgicale. Le suivi de la réponse thérapeutique est également possible grâce au 18F-FDG PET-CT scanner. Cet examen permet aussi d'identifier les métastases infectieuses extracardiaques ou des lésions cancéreuses associées aux EIs (cancer colique, par exemple). Notons que la prise physiologique du traceur 18F-FDG au niveau cérébral empêche l'évaluation précise de ce site. Il en est de même au niveau myocardique [37].

2- L'HEMOCULTURE :

Un algorithme de diagnostic microbiologique est présenté sur la figure 6. [4]

2-1 Endocardite infectieuse à hémoculture positive :

L'hémoculture reste la meilleure méthode pour identifier les micro-organismes responsables de l'EI et elle est considérée comme un critère de diagnostic majeur. [4] Les hémocultures positives demeurent les pierres angulaires du diagnostic [15], les techniques de culture quantitatives montrent que le sang des patients atteints d'endocardite infectieuse contient de 1 à 10 bactéries par millilitre [11], Trois paires (un flacon aérobie et un flacon anaérobie) d'hémocultures, chaque flacon contenant 10 ml de sang [4], en raison de la corrélation approximative entre le rendement des bactéries provenant du sang et le volume de sang prélevé, il a été recommandé d'obtenir au moins 10 ml de sang pour chaque culture[11] , à partir d'une veine périphérique, dans des conditions d'asepsie stricte, sont presque toujours suffisantes pour identifier les micro-organismes habituels .

Les prélèvements à partir d'un cathéter veineux central doivent être évités du fait du haut risque de contamination. Évidemment, les hémocultures doivent être réalisées avant toute antibiothérapie, mais plusieurs études ont montré des manquements fréquents à cette règle. [4] Comme la bactériémie est virtuellement constante dans l'EI, il n'y a pas lieu de retarder le moment des hémocultures pour les faire lors des pic fébriles, et toutes ou presque toutes les hémocultures sont positives. Quand une seule hémoculture est positive, il faut envisager une contamination .[4]

L'intervalle entre les prélèvements peut être très court, de l'ordre de 5 minutes, si l'état clinique très grave du patient l'exige, notamment dans les formes très aiguës de l'EI, d'une façon habituelle il est d'une à douze heures [4] , une seule culture sanguine positive doit être considérée prudemment pour établir le diagnostic d'EI. [15]

Le laboratoire de microbiologie devrait être au courant de la suspicion clinique d'EI au moment de l'échantillonnage d'hémoculture, quand un micro-organisme a été identifié , les hémocultures doivent être répétées après 48-72 h pour vérifier l'efficacité du traitement , les machines automatisées effectuent une surveillance continue de la croissance bactérienne , ceci permet d'effectuer la rapidité , lorsqu'une bouteille d'hémoculture positive est identifiée, l'identification

présumée est basée sur la coloration Gram. Cette information est immédiatement donnée aux cliniciens afin d'adapter la thérapie antibiotique présumée. [15]

L'identification complète est habituellement réalisée dans les 2 jours, mais peut nécessiter plus de temps pour les organismes fastidieux ou atypiques. [15]

Vu que le délai entre l'échantillonnage des hémocultures et l'identification définitive de germe en cause et les tests de sensibilité aux antibiotiques est long, de nombreuses améliorations ont été proposées pour accélérer le processus de détection et d'identification, l'une des procédures les plus récentes est MALDI-TOF MS ' la désorption-ionisation laser assistée par matrice, cette technique a récemment démontré son utilité en microbiologie clinique . [15]

2-2 Endocardite infectieuse à hémoculture négative :

Les hémocultures sont négatives dans 2 à 40 % des cas d'endocardite, certaines études ayant signalé des taux allant jusqu'à 71 % [12].

En cas d'hémocultures initiales négatives, l'avis d'un infectiologue ou d'un microbiologiste est recommandé. Le plus souvent, les hémocultures sont négatives du fait d'une antibiothérapie. [10]

Les résultats négatifs des hémocultures peuvent se produire en raison de l'utilisation d'antibiothérapie précoce, à cause d'une infection d'origine fastidieux, ou autres organismes intracellulaires ou champignons. Une autre raison est qu'il s'agit d'un micro-organisme à la culture difficile [10], l'isolement de ces micro-organismes nécessite leur culture sur des supports spécialisés et leur croissance est relativement lente [15].

L'incidence d'EI négatif par culture sanguine peut diminuer avec l'utilisation croissante de nouvelles techniques de culture sanguine, qui permettent l'identification directe des espèces bactériennes par spectroscopie de masse et sont beaucoup plus rapides que les méthodes de culture standard, une approche de diagnostic rigoureuse des patients atteints d'EI à hémoculture négative permet d'identifier un organisme causal chez les deux tiers des patients [10].

Le temps d'incubation est l'un des principaux facteurs limitants de la récupération d'organismes fastidieux, dont plusieurs peuvent nécessiter un certain nombre de semaines de croissance, si les antibiotiques n'ont pas été administrés auparavant et que les cultures sanguines sont négatives, on devrait suspecter un organisme fastidieux. [11]

La plupart des organismes du groupe *HACEK* peuvent être isolés sur de la gélose au chocolat ou enrichie, à l'exception d'*Actino-bacillus* qui peut prendre jusqu'à 30 jours de croissance. *Abiotrophia spp*, anciennement connu sous le nom de *Streptocoques déficients nutritionnels*, peut être détecté dans la culture sanguine de routine en 2 ou 3 jours. [11]

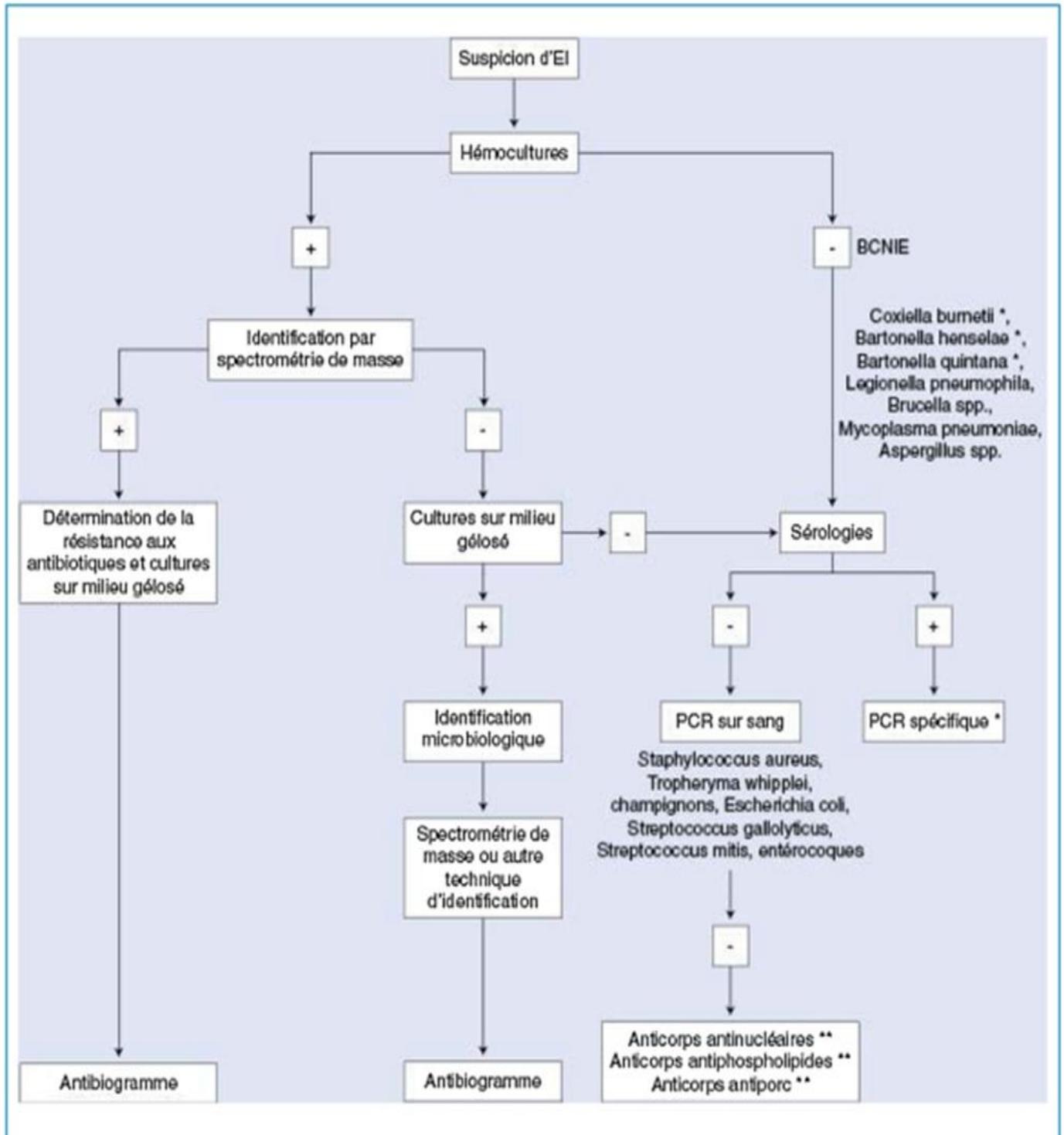


Figure 6 : Algorithme du diagnostic microbiologique [11]

Cependant, la sous-culture nécessite habituellement une supplémentation en gélose sanguine ou en bouillon avec du pyridoxalhydrochlorure ou de la L-cystéine. *Legionella spp* nécessite un extrait de levure de charbon de bois tamponné pour une croissance optimale. La plupart des *Mycobactéries spp*. Peut être isolé dans les systèmes d'hémocultures standard, mais l'utilisation du bouillon Middlebrook 7H13 doit être envisagée spécialement pour *Mycobacterium tuberculosis* [11]. La plupart des *Haemophilus spp*. Croître bien sur une gélose au chocolat classique mais exiger soit de l'hémine exogène (facteur X) ou du nicotinamide adénine dinucléotide (facteur V) [11].

Chez les patients qui n'ont pas reçu d'antibiotiques, les étiologies les plus courantes de l'endocardite à hémoculture négative sont les espèces *C. burnetii* et *Bartonella* [12] , ces bactéries intracellulaires (*Coxiella burnetii* et *Bartonella spp*) nécessitent une culture cellulaire , et la technique du flacon en coquille a été utilisée avec succès pour isoler *Treponema whipplei* et *Chlamydia pneumoniae* [11].

Les hémocultures et l'échocardiographie restent les moyens diagnostiques les plus importants. [14]

La sérologie et la biologie moléculaire prennent une place importante en cas d'endocardite à hémoculture négative. [14]

3-SEROLOGIE :

Pour les organismes qui ne poussent pas dans les milieux de culture de routine [12], les tests de la sérologie sont effectués dans ce cas pour : *Legionella pneumophila* , *Mycoplasma hominis* , *Chlamydia pneumoniae*, mais beaucoup plus pour *Brucella sp.*, *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*), et *Bartonella sp* [16] , des tests d'immunofluorescence indirectes pour détecter des niveaux significatifs d'anticorps contre la *C burnetii* (phase I IgG titre >1:800) , *Bartonella quintana*, *B henselae* (IgG \geq 1:800)), et *Legionella pneumophila* (titre d'anticorps total \geq 1:256) , des anticorps spécifiques de *Brucella melitensis* et *Mycoplasma pneumoniae* ont été détectés au moyen d'un test immunoenzymatique d'anticorps (titre \geq 1:200) [7], les critères sérologiques spécifiques pour le diagnostic de l'endocardite n'ont pas été intégrés dans les critères Duke modifiés, malgré que l'endocardite à *Bartonella* est souvent diagnostiquée par des tests sérologiques.[12] La dépendance à la détection par des anticorps pour le diagnostic étiologique de l'endocardite peut avoir des complications à cause d'une réaction croisée sérologique : notamment ,

Chlamydia/Chlamydophila , les essais sérologiques démontrent une forte réaction croisée avec les espèces de *Bartonella*, pouvant mener à des diagnostics erronés d'endocardite chlamydienne , une faible réaction croisée a été également démontrée entre *Bartonella et Coxiella*[12], une réaction croisée se produit aussi entre *Brucella, Yersinia et Francisella spp* [11] , cependant, les titres d'anticorps contre le "vrai" agent sont généralement plus élevés que ceux contre l'organisme à réaction croisée.[12]

La sérologie est la méthode la plus sûre et efficace pour diagnostiquer l'infection à *Brucella*, au moins deux tests sérologiques doivent être combinés pour éviter des résultats faux-négatifs, l'agglutination du sérum est d'abord utilisée pour le criblage et la fixation du complément confirmera ses résultats. Il n'est pas recommandé d'effectuer des tests sérologiques pour détecter les causes extrêmement rares d'endocardite (par exemple, les espèces de *Legionella*, de *Chlamydia* et de *Chlamydophila*) en raison de problèmes avec des résultats faussement positifs. [12]

4- DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE :

L'histopathologie peut confirmer le diagnostic en révélant une inflammation valvulaire, la végétation, les organismes ou d'autres changements compatibles avec l'endocardite, c'est un critère majeur de la classification de Duke. L'examen pathologique du tissu valvulaire réséqué ou des fragments d'embolies reste une référence importante pour le diagnostic de d'EI [11.15], tous les échantillons de tissus qui sont excisés au cours de l'ablation chirurgicale des valves cardiaques doivent être recueillis dans un récipient stérile sans un milieu de fixation ou une culture, l'ensemble de l'échantillon doit être envoyé au laboratoire de microbiologie pour la récupération et l'identification optimales des microorganismes. [15]

Diverses colorations spécifiques peuvent également être utilisées en fonction des indications cliniques , si le patient a des facteurs de risque d' une infection mycobactérienne , les valves doivent être tachées colorées avec la coloration de Ziehl-Nielsen pour les bactéries rapides acido-résistantes , la coloration de Gimenez permet de détecter des espèces de *C. burnetii* et de *Legionella* , la coloration de Kinyoun peut également détecter des espèces mycobactériennes , elle colore aussi les grands macrophages contenant des granules rouges foncés en cas d'endocardite à *Chlamydia*. [11] Pour la détection des champignons, la coloration argentée Gomori-Grocott fournit le meilleur contraste. [11]

5- LA BIOLOGIE MOLECULAIRE :

Dans les cas d'endocardites à hémocultures négatives, sur une valve, une PCR eubactérienne amplifiant le gène codant pour la sous-unité 16S de l'ARN ribosomal est effectuée. [18] L'algorithme d'un diagnostic moléculaire se fait généralement comme suivant : après obtention du prélèvement clinique (sang ou tissu cardiaque dans le cas présent), l'ADN total (cellules eucaryotes et procaryotes) est extrait et un gène cible (spécifique d'une espèce ou d'un genre bactérien ou non spécifique) est amplifié par PCR. L'identification de l'espèce bactérienne est ensuite réalisée soit par hybridation avec une sonde spécifique d'espèce, soit par séquençage du fragment d'ADN amplifié (amplicon). [19]

- Rappels sur le principe de la PCR :

La PCR est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser le brin complémentaire d'un ADN servant de matrice, le processus étant initié par un fragment d'ADN dont la séquence est complémentaire à celle du fragment à amplifier, appelé amorce ou primer. Une PCR est divisée en trois étapes qui se répètent successivement [19].

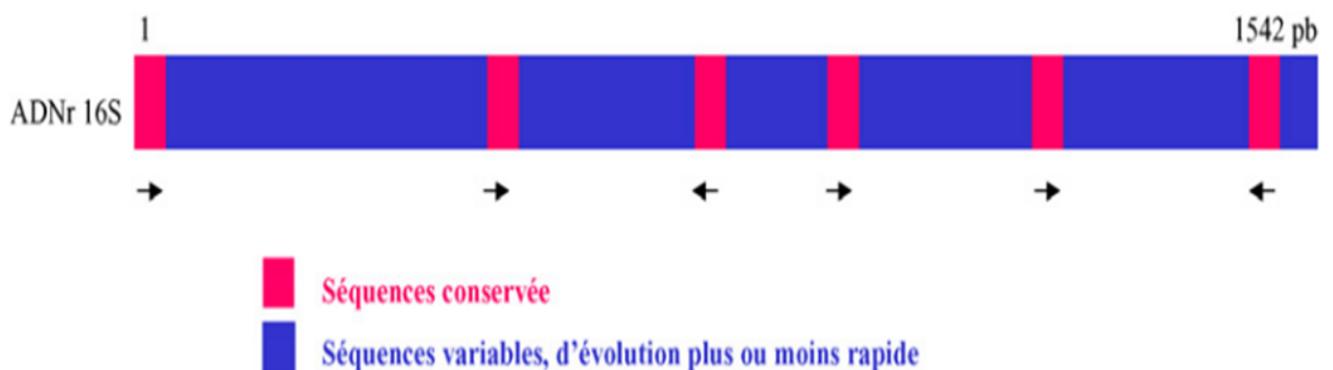
- La dénaturation thermique des deux brins d'ADN [19].
- L'hybridation des deux amorces (une sur chaque brin d'ADN déterminant ainsi les bornes de la séquence à amplifier) à une température adéquate avec leur composition en bases [19].
- L'élongation de ces amorces par une ADN polymérase thermostable (Taq polymérase) aboutissant à la synthèse d'un ADN double brin [19].

La technique de la PCR permet d'analyser les produits d'amplification au fur et à mesure de leur synthèse, elle est basée sur la détection d'un signal fluorescent émis par un fluorophore dont l'intensité d'émission est proportionnelle à la quantité des produits amplifiés pendant la PCR ; c'est ainsi qu'elle permet la quantification du produit amplifié et qu'elle raccourcit le temps de l'analyse. La technique de PCR en temps réel est dotée d'une grande sensibilité et d'une grande spécificité si l'on utilise des sondes d'hybridation spécifiques homologues au fragment d'ADN recherché [19]. La plupart des études moléculaires publiées à ce jour pour détecter et identifier l'agent causal d'une endocardite sont basées sur l'amplification de l'ADN ribosomal 16S. Chez les bactéries, il existe trois types d'ARN ribosomiaux : les ARN 5S et 23S font partie de la grande sous-unité du ribosome et l'ARN 16S qui fait partie de la petite sous-unité du ribosome.

Les gènes (ADNr 16S, 23S et 5S) qui codent pour les ARN ribosomiaux (16S, 23S et 5S) sont organisés en opéron (un opéron est un ensemble de gènes qui sont transcrits à partir du même promoteur). Le nombre de copies d'opéron ribosomal varie en fonction de l'espèce bactérienne. Par exemple, chez *Mycobacterium tuberculosis*, il n'existe qu'une seule copie d'opéron ribosomal par bactérie alors que chez *Escherichia coli*, il en existe sept. Le gène qui code pour l'ARN 16S est composé de séquences nucléotidiques particulièrement conservées chez toutes les bactéries connues à ce jour. Ces séquences encadrent des séquences plus variables dont certaines sont des signatures spécifiques d'espèce bactérienne. En localisant des amorces dans les régions conservées (amorces universelles), il est possible d'amplifier par PCR un fragment d'ADN à partir de l'ADN de n'importe quelle bactérie sans avoir d'indication préalable sur l'identité de l'espèce. [20]

L'analyse de la séquence du fragment amplifié permettra, après comparaison avec des séquences compilées dans des banques de données d'identifier l'espèce bactérienne (GenBank, BiBi Database, Ribosomal Data Project). Au cours de ces 30 dernières années, la taxonomie bactérienne a été revue (et continue de l'être) sur la base du séquençage de l'ADNr 16S. C'est en partie grâce à l'établissement d'une banque de données très fournie et représentant plus de cinq mille espèces bactériennes que la PCR universelle a un intérêt [19].

Dans certains cas, la séquence du fragment d'ADNr 16S amplifié n'est pas suffisamment discriminante pour permettre l'identification d'espèce. Par exemple, *Streptococcus mitis*, *S. oralis* et *S. pneumoniae* ne sont pas identifiables sur la base des séquences ADNr 16S. D'autres gènes, plus discriminants, peuvent alors être amplifiés et séquencés tels que *sodA* pour l'identification des *Streptocoques* et des *Staphylocoques à coagulase négative* [21].



Le diagnostic moléculaire permet d'améliorer la prise en charge du patient dans à peu près 20 % des cas, si l'on ne considère que les endocardites à hémocultures négatives, les techniques de biologie moléculaire permettent de trouver l'agent étiologique dans environ un tiers des cas [19]. Certains articles rapportent l'identification de l'agent étiologique de l'endocardite par amplification universelle de l'ADNr 16S directement à partir du sérum, comme décrit par Gastelis et al, La bactérie identifiée, *Cardiobacterium hominis*, avait toutefois été obtenue en culture après plusieurs jours d'incubation [22], de nos jours, pour des raisons techniques et d'interprétation, la PCR universelle est rarement réalisée sur des prélèvements de sang. Il faut rappeler qu'à ce jour, la PCR ADNr 16S ne peut être réalisée que sur des prélèvements chirurgicaux (emboles, tissus cardiaques tels que les valves, les végétations et les tissus prothétiques); elle ne peut donc pas être considérée comme une aide au diagnostic précoce d'endocardite. Tous les prélèvements (tissus, sang, sérum) doivent être conservés à - 80 °C, et si les techniques moléculaires ne peuvent être réalisées sur place, adressés (si possible dans de la carboglace pour les tissus) à un laboratoire spécialisé ayant les compétences nécessaires [19]. Il est important de rappeler que le matériel doit être acheminé d'abord au laboratoire de bactériologie qui repérera et découpera le tissu pathologique et adressera un fragment représentatif au laboratoire d'anatomopathologie. Cette attitude offre l'avantage de pouvoir corréler les résultats microbiologiques (incluant la PCR) avec ceux de l'histologie [19].

6-LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

6-1 Bilan initial systématique :

En cas de suspicion d'endocardite infectieuse, outre les hémocultures et l'échographie cardiaque, le bilan initial doit comprendre :

- Un ECG quotidien : afin d'éliminer la présence d'un bloc auriculo-ventriculaire évocateur de la constitution d'un abcès du manchon aortique.
- Une radiographie de thorax : afin d'étudier la silhouette cardiaque ou de rechercher un foyer de pneumopathie, une pleurésie, des signes d'embolie pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque [67].
- Une NFS : pouvant montrer :
 - Une anémie d'origine inflammatoire (75% des cas) ou hémolytique (surtout si prothèse valvulaire).

-Une hyperleucocytose (dans 25% des cas).

-Une thrombopénie, d'origine septique ou parfois traduisant une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dans les formes sévères [67].

6-2 Un bilan inflammatoire :

- Procalcitonine
- Une VS + CRP augmentées : excellents paramètres pour suivre l'évolution.
- Fibrinogène et gammaglobulines augmentées.
- ECBU + Protéinurie de 24 heures : faible protéinurie + hématurie+++ (fréquentes).
- Une fonction rénale et hépatique, un ionogramme sanguin.
- En cas de toxicomanie, d'autres explorations à la recherche d'une déficience immunitaire doivent être demandées, telle qu'une : sérologies VIH, hépatites B et C [67].

6-3 Recherche de la porte d'entrée :

- Un ECBU
- Un panoramique dentaire et un examen stomatologique.
- Radiographie des sinus avec un examen ORL.
- Une exploration uro-digestive en cas de signes d'appel ou germe à tropisme urinaire ou digestif (fibroscopie digestive, colonoscopie, cystoscopie...) [67].

6-4 Bilan immunologique :

- Complexes immuns circulants.
- Facteur rhumatoïde (Latex Waaler-Rose).
- Cryoglobulinémie.
- Baisse du complément (CH50) et de ses fractions C3, C1q.
- Fausse sérologie syphilitique positive : VDRL positif et TPHA négatif.
- Protéinurie + hématurie : en faveur d'une glomérulonéphrite aiguë.

Ces examens sont inconstamment positifs, mais d'autant plus fréquents que l'évolution est longue (50% de positivité si évolution > 1 mois) [67].

6-5 Bilan d'extension :

- Un scanner (ou IRM) cérébral et thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé (en l'absence d'allergie et si la fonction rénale du patient le permet).
- Scintigraphie osseuse + IRM du rachis lombaire (si spondylodiscite).
- Un fond d'œil en cas de suspicion d'endophtalmie.
- En présence de matériel implanté (valve prothétique, matériel de stimulation intracardiaque, dispositif d'assistance circulatoire), le PET-scan est un examen prometteur pour le diagnostic positif d'infection de matériel qui permet par ailleurs de dépister d'éventuels embolus septiques asymptomatiques extracrâniens.
- Si un *Streptocoque du groupe D* a été isolé, il faut compléter par une endoscopie colorectale à la recherche d'un cancer colorectal [67].

Le diagnostic de l'endocardite infectieuse reste difficile, vu que le nombre de patients présentant des prothèses implantées augmente, l'imagerie a un rôle central dans la gestion des patients atteints d'endocardite infectieuse pour établir le diagnostic, évaluer la propagation de l'infection et guider la chirurgie cardiaque. L'OCT-Angiographie ou OCTA, F-fluorodeoxyglucose, la scintigraphie aux leucocytes, et la tomographie par émission monophotonique présentent des avantages et ajoutent une valeur lorsqu'ils sont combinés avec les critères modifiés de Duke [23].

En fin de compte, cette approche pourrait améliorer le pronostic, éviter des traitements inutiles et réduire les coûts des soins de santé [23].

CHAPITRE III

LES GERMES EN CAUSE

Rappel :

Comme on a déjà cité précédemment , l'endocardite à hémoculture négative est une EI dans laquelle aucun micro-organisme causal ne peut être cultivé en utilisant les méthodes habituelles d'hémoculture [15], c'est une EI dont ,au moins trois hémocultures en aérobie et en anaérobie recueillies pendant plus de 48 heures demeurent négatives malgré une incubation prolongée (1 semaine), elle constitue un défi et est souvent associé à une morbidité et une mortalité plus élevées que l'endocardite à hémoculture positive [11].

1-ETIOLOGIE :

Les causes du EHN sont variées , Bien que la réception d'agents antibiotiques avant le prélèvement du sang est la cause la plus fréquente (35-40%), ça peut être aussi à cause des organismes fastidieux , et des organismes intracellulaires ou non cultivables, en outre, les étiologies non infectieuses telles que l'endocardite marantique et celles de maladies auto-immunes comme le lupus sont également incluses . [8]

2-LES GERMES EN CAUSES :

Organismes	Facteurs de risque, prédisposition	Diagnostic
<i>Bartonella henselae</i>	Valvulopathie préexistante, griffure/ morsure de chats et leurs puces	Sérologie (IgG > 1: 800), PCR, immunohistochimie, (culture prolongée)
<i>Bartonella quintana</i>	Conditions socio-économiques et hygiène de vie précaires (<i>Pediculus humanus</i>)	Sérologie, (culture prolongée)
<i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q)	Valvulopathie préexistante, prothèse valvulaire, contact avec bétail (surtout professionnel), Immunosuppression	Sérologie (IgG > 1: 800), PCR, immunohistochimie
<i>Brucella sp</i>	Produits laitiers contaminés, contact avec bétail (pas en Suisse)	Sérologie, culture
<i>Mycoplasma sp</i>	Valvulopathie préexistante, prothèse valvulaire, Immunosuppression	Sérologie, PCR
<i>Chlamydia sp</i>	–	Sérologie, PCR, culture, immunohistochimie
<i>Tropheryma whippelii</i>	–	PCR, histologie
<i>Legionnella sp</i>	Infection nosocomiale	Antigène urinaire, culture, sérologie, PCR
Champignons (surtout <i>Candida sp</i>)	Cathéter veineux central, antibiothérapie prolongée, toxicomanie i.v.	Culture, histologie

Tableau 2 : germe des EI à hémocultures négatives [67]

2-1 EIHN due aux Les bactérienne typique : (Cas d'Endocardite décapitée)

Selon l'une des plus grandes enquêtes récentes sur l'endocardite infectieuse, au cours de la dernière décennie, 29,7 % des EI étaient attribuables à *Staphylococcus aureus*, 17,6 % à *Streptococcus* par voie orale, 10 % en raison de *Staphylocoques à la coagulase négative* et 10% étaient dus à des entérocoques, les antibiotiques ont été utilisés avant les cultures de sang en 74% du temps, avec de nombreux patients [61].

La PCR du tissu de la valve dans les cas où un prétraitement a eu lieu a montré une prédominance de *Streptococcus oralis* (54%), *Streptococcus aureus* (7,7 %) et *Streptococcus gallolyticus* (anciennement *Streptococcus bovis*) 5,1 %. Cela reflète probablement la capacité de ces organismes à se fixer à l'épithélium endovasculaire et à être détectables par PCR [61].

2-1-1 EI à *Staphylocoques* :

Les grandes classes de bactéries impliquées sont principalement les *Staphylocoques* [64], ce sont des bactéries de type cocci à Gram positif, qui se retrouvent fréquemment chez les personnes en bonne santé, habituellement dans la muqueuse du nez. La bactérie peut ensuite coloniser d'autres régions, via les mains, et en particulier les parties humides du corps comme les aisselles ou la zone génitale [65], d'une manière générale, les EI à *Staphylococcus aureus* sont plus souvent graves ; celles à *S. coagulase négative* surviennent préférentiellement sur valves prothétiques, mais également sur valves natives. Il n'y a pas de clone de *S. aureus* spécifique d'endocardite par rapport à ceux observés dans les bactériémies ; en revanche, il existerait certains polymorphismes favorisant au niveau de l'hôte [64].

- *Staphylocoques aureus (dorés)* :

Sont les plus fréquents, responsables d'EI sur valve native +++ , gauche (sujet sain) ou droite (toxicomanes ++). La porte d'entrée est souvent cutanée : toxicomanes iv, mal perforant plantaire (diabétique, neuropathie..) [67].

-*Staphylocoques epidermidis (blancs ou coagulases négatives)* :

Sont moins fréquents mais plus graves et résistants aux antibiotiques, ce sont plutôt responsables d'EI sur valve prothétique +++ (dans ce cas, il s'agit d'EI précoce « < 12 mois », car le profil bactériologique des EI tardives sur prothèse « plus de 12 mois » rejoint celui des EI sur valve native. La porte

d'entrée est souvent iatrogène (dispositif intracardiaque+++ , cathétérisme, dialyse, chirurgie cardiaque, gynécologique), et parfois cutanée [67].

2-1-2 EI à *Streptocoques* :

Ce sont des cocci gram positifs souvent en chainettes, divisés en :

❖ *Streptocoques non groupables* :

- *Streptocoques alpha-hémolytiques* :

Ils restent les germes les plus fréquents. Ils sont non groupables par la méthode de Lancefield. Ils sont appelés aussi *Streptocoques viridans* (car donnent une hémolyse incomplète verdâtre sur gélose sanguine). Ce sont des germes peu virulents et responsables de la forme classique d'EI subaigüe ou maladie d'Osler. Il existe six variétés: *Streptocoque sanguis, pneumoniae, mitis, salivarius, mutans, milleri et déficient*. Leur porte d'entrée est souvent bucco-dentaire et sont souvent sensibles à la Pénicilline G.

❖ *Streptocoques groupables* :

- *Streptocoques du groupe D* :

- *Les streptocoques bovis* (les + fréquents, surtout de type *gallolyticus*++) et *foecalis* : porte d'entrée souvent digestive (cancer colorectal du sujet âgé+++ , cirrhose hépatique...), associés à un risque embolique majeur et des localisations secondaires splénique et articulaire fréquentes.

- *Streptocoques bêta-hémolytiques* :

Ils représentent 5% des EI et appartiennent aux groupes A (*pyogène*), B (*agalactiae*), C et G. Ils sont associés à un pronostic sombre.

NB : *Streptocoques déficients* :

Représentent 2 à 4% des EI. La porte d'entrée peut être buccale++, digestive ou génito-urinaire. Ils appartiennent au groupe des germes responsables d'EI à HC négatives (leur culture est difficile et longue) [67].

Pour le diagnostic il faut avoir recours à la biologie moléculaire (PCR ADNr 16s) sur sang ou sur valve [64].

2-1-3 Enterococcus spp :

Les *entérocoques* sont des bactéries anaérobies cocci à Gram positif, se présentant habituellement sous forme de chaînettes. Ce sont des pathogènes opportunistes causant des septicémies, pendant très longtemps, les entérocoques ont été classés au sein du genre *Streptococcus*, jusqu'en 1984, où une analyse du génome indiqua qu'il était plus approprié de créer le genre *Enterococcus*. Cet amalgame est notamment dû au fait que les entérocoques possèdent l'antigène de paroi D, partagé par des bactéries du genre *Streptococcus* (*Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus infantarius...*) [59]. Leur porte d'entrée est digestive ++ [67].

L'endocardite infectieuse causée principalement par *Enterococcus faecalis* (90 % des cas) et, plus rarement, par *Enterococcus faecium* (5 % des cas) ou d'autres espèces [15], les *entérocoques* sont le troisième agent causal le plus fréquent de l'endocardite infectieuse [58], ils sont responsables de 5 à 20 % des cas d'endocardite infectieuse à valvules natives [60].

Le diagnostic de l'EI causé par les *entérocoques* est presque toujours réalisé par les résultats d'hémoculture, cependant, les patients atteints d'EI *entérococcique* peuvent avoir des hémocultures négatives, des tests d'anticorps fluorescents et des immunoblots ont été utilisés pour tenter de détecter des anticorps contre divers antigènes des *entérocoques* [60].

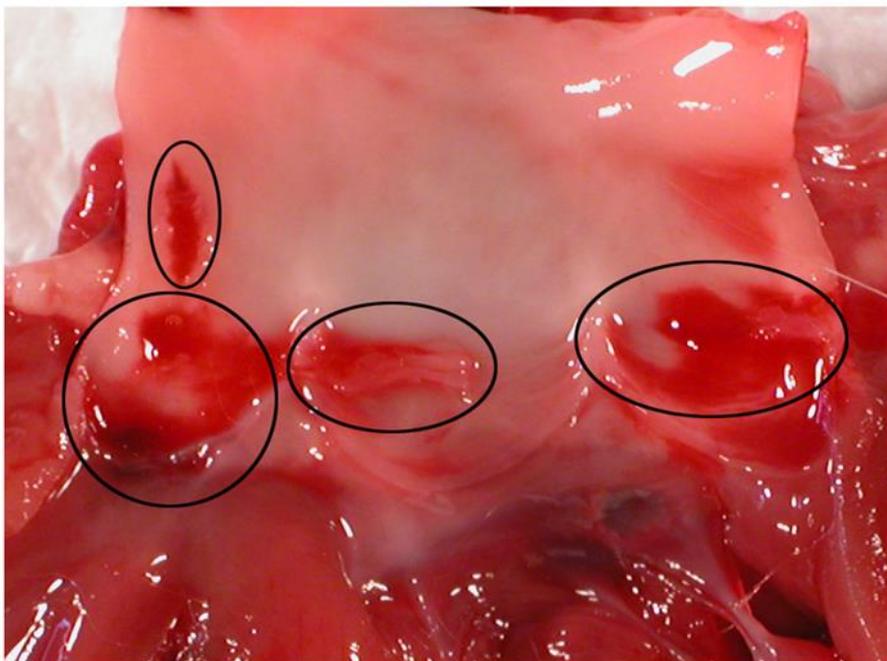


Figure 7 : végétations aortiques cas d'endocardite infectieuse à *Enterococcus faecalis*[66]

2-2/ *Bartonella* :

Ce sont de petites bactéries Gram-négatives facultatives [8.26] (bacille anaérobie fastidieux), qui ciblent les hématies et transmettent en général par des arthropodes hématophages [26], Il y a actuellement 23 espèces différentes de *Bartonella* [28].

Les deux suivants sont les plus dominants :

Bartonella quintana est responsable de la « fièvre des tranchées », actuellement dite « urbaine », La bactérie a pour unique réservoir l'homme et se transmet par les poux. Cette fièvre se caractérise par des accès fébriles qui se succèdent tous les 5 jours environ d'où son nom de fièvre quintane [26], de nos jours *B. quintana* est principalement associé à des populations alcoolisées et les populations sans-abri en milieu urbain [30].

B. henselae est l'agent de la maladie des griffes du chat (MGC 3 % des cas d'endocardite) [26], Cette maladie bénigne, caractérisée par une adénopathie localisée, est contractée le plus souvent par des enfants et des jeunes adultes qui guérissent spontanément en deux à six mois. Cinq à 20 % des patients immunocompétents développent une forme atypique : un syndrome oculoglandulaire de Parinaud, une bactériémie, une hépatosplénomégalie, une ostéomyélite, une rétinite ou des manifestations neurologiques centrales [27], cependant, les formes disséminées de MGC sont plus fréquentes chez les patients immunodéprimés (sida, alcoolisme chronique, traitement immunosuppresseur), avec des manifestations de type angiomasose bacillaire et péliohe hépatique [27]

Les deux espèces, et rarement d'autres espèces ; *B. elizabethae* et *B. vinsonii*, peut causer une EHN avec un pourcentage de 12% , dans ce cas le diagnostic est réalisé à l'aide d'une combinaison de sérologie, de séquençage PCR/ADN et d'examen histologique du tissu de valve cardiaque [8] , l'examen histologique des tissus atteints à l'aide des coloration telles que la coloration d'argent Warthin-Starry ou Giemsa peut aider à l'identification de *Bartonella*, mais ils ne sont pas spécifiques [31] .

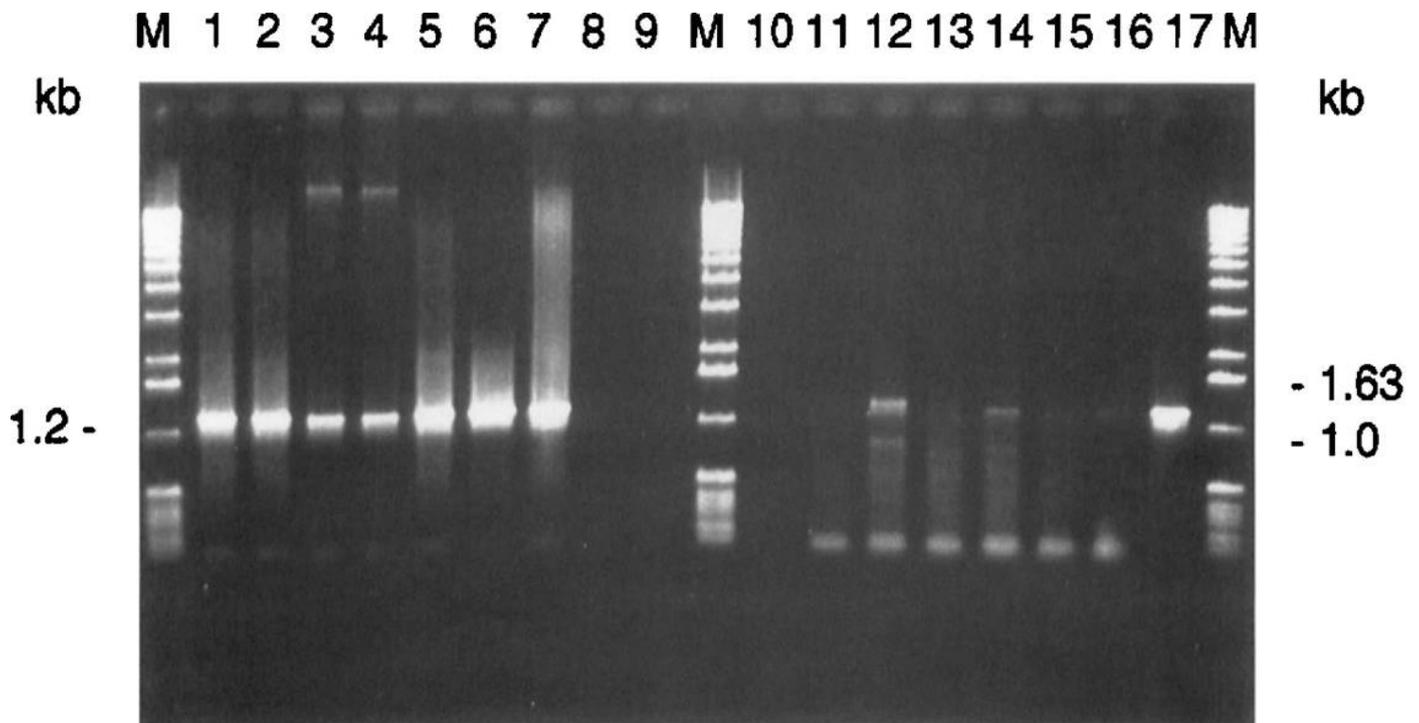


Figure 8. Exemples d'amplification spécifique de fragments d'ADNr 16s du sous-groupe alpha des protéobactéries: 1. *B. henselae* ; 2, (séquence *B. henselae*); 3, *B. quintana* ; 4, *B. vinsonii* ; 5, *B. elizabethae* ; 6 *A. felis* ; 7, *Br. melitensis* ; 8, *E. coli* ; 9, *C. xerosis* ; 10-16, spécimens provenant de cas suspects de MST ; 17, M, marqueurs de taille ADN.[46]

2-2-1 *Bartonella quintana* :

Une incubation prolongée de 6 semaines peut être nécessaire pour isoler *Bartonella quintana* dans les hémocultures , considérant que les laboratoires de microbiologie maintiennent régulièrement des hémocultures pendant 5 jours, il est essentiel de discuter des cas suspects de *B. quintana* avec le laboratoire de microbiologie afin de prolonger l'incubation et d'effectuer des techniques supplémentaires pour identifier les bactéries intracellulaires et améliorer le rendement, comme la centrifugation de lyse , des tests sérologiques peuvent révéler une exposition à *B. quintana* , un titre de IgG ≥ 800 correspondent à une endocardite , et l'infection chronique sans endocardite a des titres plus faibles , cependant ,la sérologie est sujette à la réaction croisée avec *B. henselae* , des tests moléculaires avec séquençage de l'ARNr 16S du tissu valvulaire permettent aussi de diagnostiquer l'endocardite de *B. quintana* , des niveaux élevés de similarité génétique entre certaines espèces de *Bartonella* puissent nuire à leur identification par le séquençage 16S, l'infection à *B. quintana* peut être diagnostiquée sans confirmation du niveau de l'espèce moléculaire lorsqu'aucun tissu de la valve n'est obtenu , la communication entre le clinicien et le microbiologiste est essentielle pour optimiser et accélérer les tests sérologiques et moléculaires dans la mesure possible [31].

B. quintana cultive mieux sur gélose au sang cuit (dite chocolat). Malgré ces contraintes techniques, le rendement de la culture est très faible, raison pour laquelle la culture n'est pas réalisée en routine dans les laboratoires de microbiologie médicale. La principale cause d'échec est la contamination des tubes de géloses expliquée par la lenteur de culture de *Bartonella* [47], cependant, la coloration de Giménez a montré de nombreux bacilles intracellulaires minces dans le foyer inflammatoire de la valve, alors que les colorations de Giemsa et de Gram sont négatives [45].

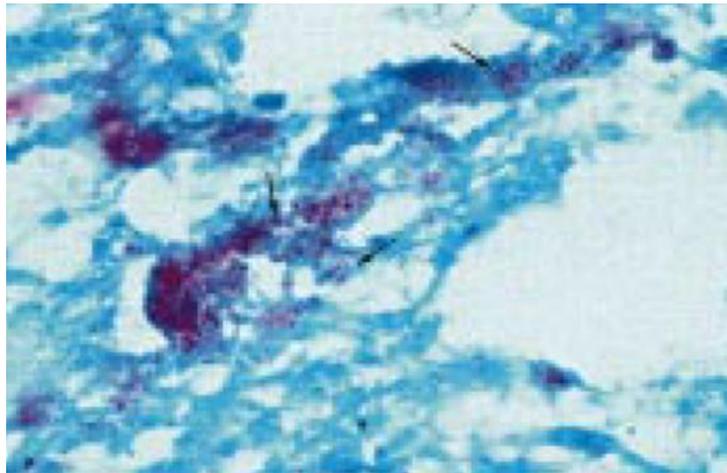


Figure 9 :Détection de *Bartonella Quintana* à l'aide de la coloration Giménez. Les bactéries (flèches) apparaissent comme de petites tiges intracellulaires colorées en rose/rouge [45]

2-2-2 *Bartonella henselae* :

Ce sont des cocobacilles à Gram négatif, non acido-alcool-résistants pouvant être légèrement incurvés d'environ 0,5 à 0,6 µm de diamètre sur 1 à 2 µm de longueur. Leurs caractères biochimiques sont nitraréductase, uréase négatives, oxydase et catalase négatives. *B. henselae* peut toutefois être faiblement catalase positive, la culture de *B. henselae* est rarement possible car laborieuse et très difficile, par ensemencement sur milieux spécifiques en laboratoire spécialisé (ensemencement réalisé sur un milieu enrichi avec du sang défibriné de mouton, de lapin ou de cheval). L'incubation doit se faire à une température entre 35 et 72 °C à teneur en humidité élevée avec 5 % de CO₂ [47].

Dans ces conditions les premières colonies peuvent apparaître en 8 jours mais la culture en cas de négativité doit être poursuivie pendant six à huit semaines. On obtient alors des colonies sèches ayant un aspect en chou-fleur de petites tailles grisâtres (Fig 10) [27].

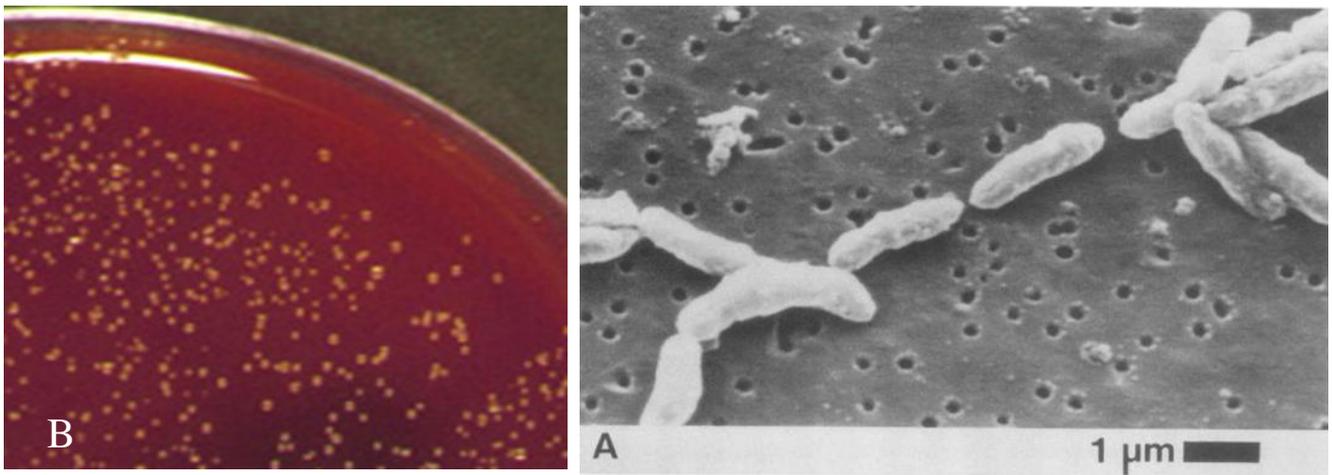


Figure 10 : A. *B. henselae* en microscopie à balayage/ B. Aspect de colonies de *B. henselae* [47]

2-3 *Coxiella burnetii* :

C'est une bactérie intracellulaire stricte à gram négatif, chez l'homme elle responsable de la fièvre Q, cette dernière fut décrite pour la première fois par le Dr Edward Derrick en 1937 après la survenue en août 1935 de maladies fébriles parmi des travailleurs d'abattoirs dans le Queensland en Australie (revu par Derrick 1983)., il nomma d'ailleurs cette maladie « Q fever » en référence à la première lettre du mot anglais « query » signifiant « question » [40,41].

La fièvre Q est une anthrozoonose contractée par voie aérienne ou digestive, elle se présente sous deux formes cliniques : une forme aiguë spontanément résolutive, caractérisée par des symptômes tels que fièvre, hépatite, pneumopathie et, plus rarement, méningo-encéphalite ; et une forme chronique, pouvant survenir des années après la primo-infection et dont la manifestation principale est une endocardite de pronostic sévère [40] , l'endocardite de la fièvre Q représente au moins 5 % de tous les cas d'EI et 45 % des cas d'hémoculture négative [43].

Une réponse immune à médiation cellulaire efficace rend compte du pronostic favorable de la forme aiguë de la fièvre Q , cependant , la forme chronique de la fièvre Q est, quant à elle, caractérisée par un déficit de la réponse à médiation cellulaire, avec en particulier une absence de prolifération lymphocytaire en réponse à l'antigène et l'incapacité à former des granulomes [40] .

Les principales cellules cibles de cette bactérie sont les macrophages (lymphe et ganglions lymphatiques, rate, foie, poumons...), les monocytes circulant du sang et les trophoblastes , son existence dans des amibes libres a également été décrite, ainsi que sa persistance dans les adipocytes murins, l'humain se contamine

essentiellement par voie aérienne, par inhalation d'aérosols au contact de mammifères nouveau-nés, de placentas ou de laines contaminées [41]. La division de *C. burnetii* est complexe et caractérisée par la présence de 2 formes morphologiques correspondant à différentes phases de développement :

Les variants de petite taille (en anglais « small cell variant »), mesurent de 0,2 à 0,5 μm , et sont denses en microscopie électronique. Ce sont les formes capables de résister dans l'environnement (agents chimiques désinfectants, pH, température, dessiccation, pression osmotique) et ils sont métaboliquement peu actifs, sous cette forme, *C. burnetii* peut survivre au moins 2 ans à 20 °C, au moins 7 jours dans l'eau ou le lait à température ambiante, 150 jours dans le sol et plusieurs années dans la poussière [40].

Les variants de grande taille, (en anglais « large cell variant »), sont représentés par de grosses cellules de forme allongée, mesurant de 0,7 à 2 μm , polymorphes, peu denses et exclusivement intracellulaires, métaboliquement très actifs mais très fragiles dans le milieu extracellulaire.

En plus des différentes formes cellulaires, *C. burnetii* présente une variation antigénique similaire aux variations lisses–rugueuses (« smooth–rough ») des entérobactéries [40].

2-3-1/Variation de phase :

Coxiella burnetii, comme les entérobactéries, peut faire varier la structure de son lipopolysaccharide (LPS), la phase I, virulente, présente un LPS lisse et la phase II, moins virulente, présente un LPS rugueux, contrairement aux entérobactéries, cette variation de phase n'est pas réversible. Par ailleurs, si on injecte une population mixte de *C. burnetii* phase I et phase II à un hôte immunocompétent (modèle animal), les bactéries en phase II, incapables d'infecter les cellules, sont éliminées. Ce qui laisse une population homogène de bactéries en phase I, à l'état naturel, lorsque la bactérie est isolée à partir de prélèvements chez les animaux ou les humains, *C. burnetii* exprime un antigène LPS de phase I, des anticorps contre le LPS de phase II sont également induits lors d'une infection. La raison pour laquelle ces types d'anticorps sont aussi produits en grosse quantité est encore inconnue, cette variation antigénique est importante en sérologie et vient en support au diagnostic pour la différenciation entre la fièvre Q aiguë et chronique chez l'humain, dans la phase I, la bactérie synthétise un LPS qui contient, dans sa chaîne O-spécifique des sucres caractéristiques (D-mannose) de cette structure bactérienne mais également des

sucres spécifiques : le virenose (Vir,6-deoxy-3-C-methyl-D-gulose) et le dihydroxystreptose (Strep,3-C-(hydroxymethyl)-L-lyxose) . D'après l'analyse des liens glycosidiques, il est prédit que les Vir, Strep et D-mannose (Man) soient localisés en position terminale de la chaîne O-spécifique du LPS I [41].

Ces 2 sucres n'ont pas été retrouvés dans le LPS d'autres bactéries et sont considérés comme des biomarqueurs uniques de *C. burnetii*, dans la phase II, le LPS tronqué ne contient pas les sucres de chaîne O-spécifique. L'analyse du LPS II a démontré la présence de 3 résidus Kdo (acide 2-kéto-3-déoxyoctulonique) avec un arrangement structural similaire à celui présent dans le LPS de la plupart des entérobactéries , la transition de la phase I à la phase II est souvent associée à une large délétion chromosomique contenant des gènes prédits comme impliqués dans la biosynthèse du LPS , en effet, la comparaison des génomes des souches Nine Mile phase I RSA493 (NMI) et Nine Mile phase II RSA493 (NMII) confirme que la seule différence majeure entre les 2 clones est la délétion de 20 ORF (cadres de lecture ouverts) associés à la production du LPS ,ceci indique que la perte de virulence est associée à un LPS plus court et non à un défaut de production d'autres facteurs de virulence[41].

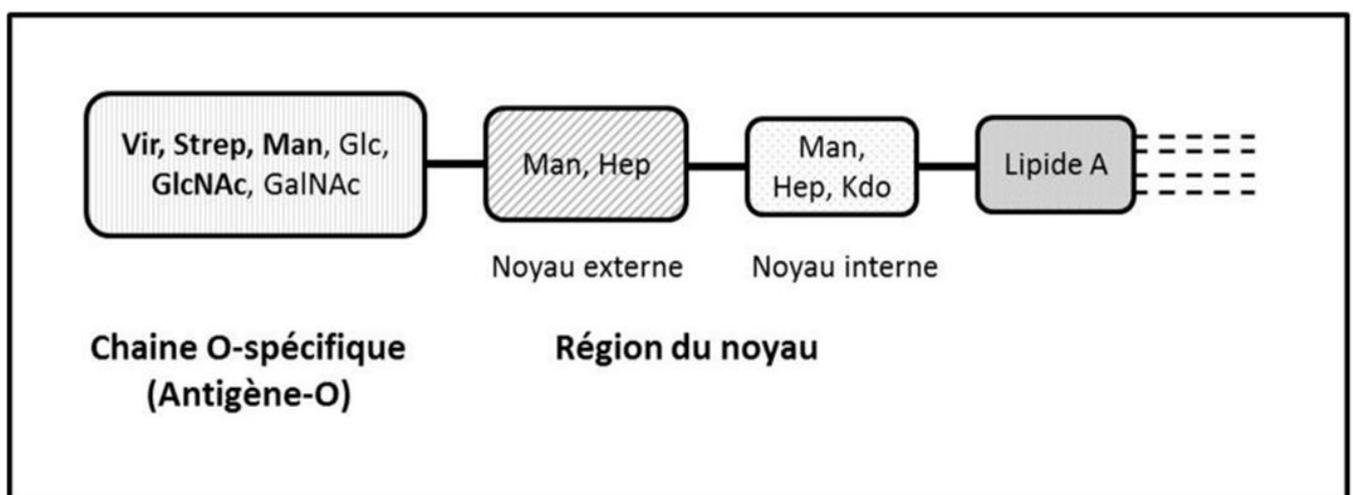


Figure 11 : Représentation schématique de l'arrangement structural des résidus de sucres dans le lipopolysaccharide (LPS) en phase I , GalNAc, N-acétyl-D-galactosamine; GlcNAc, N-acétyl-D-glucosamine; Glc, D-glucose; Hep, D-glycéro-D-manno-heptose; Kdo, acide 2-kéto-3-déoxyoctulonique; Man, D-mannose; Strep, dihydroxystreptose (3-C-(hydroxymethyl)-L-lyxose); et Vir, virenose (6-deoxy-3-C-methyl-D-gulose). Les sucres en gras sont les plus fréquents dans la chaîne O-spécifique.[41]

Il est intéressant de noter que le clone variant « crazy » RSA514 (NMC), qui produit un LPS de longueur intermédiaire, présente une délétion un peu plus grande que celle du clone NMII, dont le LPS est réduit, suggérant que d'autres mutations ponctuelles présentes dans d'autres régions pourraient être responsables de la réduction de la taille du LPS observée pour le clone NMII , de

plus, l'isolat australien QD (Au) qui possède un LPS en phase II, ne présente pas les délétions habituelles, ce qui indique que la compréhension de la biosynthèse du LPS chez *C. burnetii* est encore incomplète [41].

2-3-2/Cycle intracellulaire et facteurs de virulence :

Lors de l'infection, *C. burnetii* se lie aux macrophages, ce qui déclenche la phagocytose de la bactérie par un mécanisme actine-dépendant. La bactérie va ensuite détourner la phagocytose à son profit, la vacuole contenant des *Coxiella* (VCC) naissante acquiert la GTPase RAB5 dès 5 min après internalisation. Cette GTPase stimule la fusion de la VCC avec les endosomes précoces, résultant en une acidification jusqu'à un pH 5,4 et l'acquisition de la protéine marqueur endosomal précoce, EEA1; ce qui est caractéristique d'un développement phagosomal normal. Néanmoins, contrairement aux phagosomes, la VCC acquiert aussi les marqueurs autophagosomiaux LC3 (microtubule-associated protein light-chain 3). La maturation de la VCC lui fait perdre RAB5 et EEA1 et acquérir la GTPase RAB7 ainsi que la glycoprotéine membranaire associée au lysosome, LAMP1, 40 à 60 min après l'internalisation, il en résulte une acidification jusqu'à un pH de 5. Ces phénomènes sont également caractéristiques d'un développement phagosomal normal, deux heures après internalisation, les enzymes lysosomales, incluant la cathepsine D, commencent à s'accumuler dans la VCC et le pH baisse encore jusqu'à environ 4,5. Ce processus est significativement retardé par rapport à l'acquisition phagolysosomale normale de la cathepsine D. Le délai dans le développement de la VCC semblerait permettre la conversion des variants de petite taille en variants de grande taille. De 8 h à 2 jours après l'internalisation, la VCC s'élargit pour occuper un espace de plus en plus important dans le cytoplasme de la cellule hôte. Ce processus est dépendant de la synthèse de protéines par la bactérie et implique le recrutement de la GTPase RHO et RAB1B à la membrane de la VCC. La GTPase RHO est vraisemblablement impliquée dans la maintenance de cette large vacuole, alors que le recrutement de RAB1B en provenance du réticulum endoplasmique semble faciliter l'acquisition de membranes supplémentaires pour créer cette VCC spacieuse, celle-ci est observée lors de la photographie de cellules Vero infectées en boîte de culture au microscope inversée en contraste de phase [41].

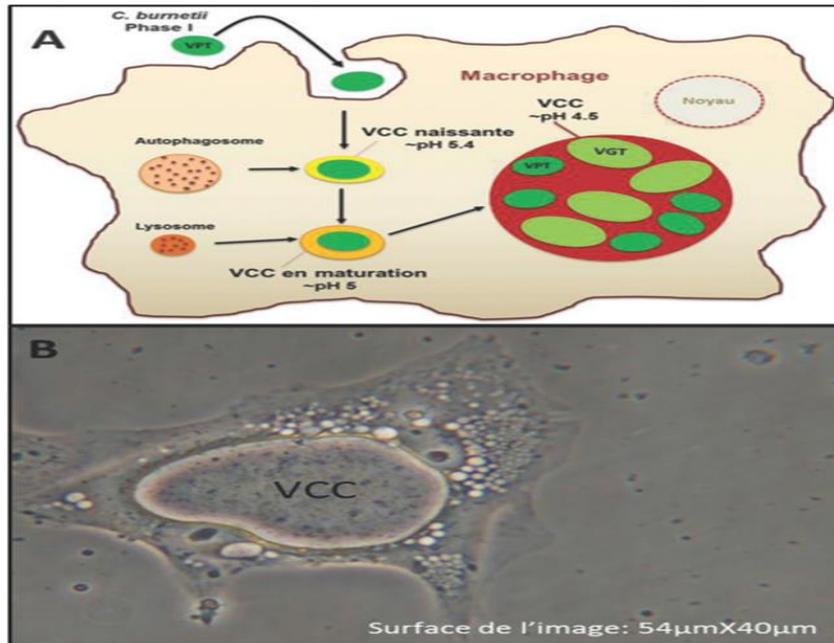


Figure 12. (A) Représentation schématique du cycle intracellulaire de *Coxiella burnetii* et (B) photographie au microscope inversé en contraste de phase d'une cellule Vero infectée par *C. burnetii*. VCC, vacuole contenant des *Coxiella*; VGT, variant grandetaille; VPT, variant petite taille [41].

2-3-3/Diagnostic :

Le diagnostic peut être difficile en raison des symptômes non spécifiques et les résultats de laboratoire tels que l'augmentation de l'ESR et de la CRP, et souvent un ETT négatif [42], la culture de *C. burnetii* à partir des hémocultures ou de valves cardiaques affectées peut être tentée dans des laboratoires spécialisés et n'est pas effectuée systématiquement dans le laboratoire de diagnostic, la coloration spéciale de Gimenez est souvent utilisée pour faciliter le diagnostic histologique des tissus infectés par *C. burnetii* [8] (Fig13).

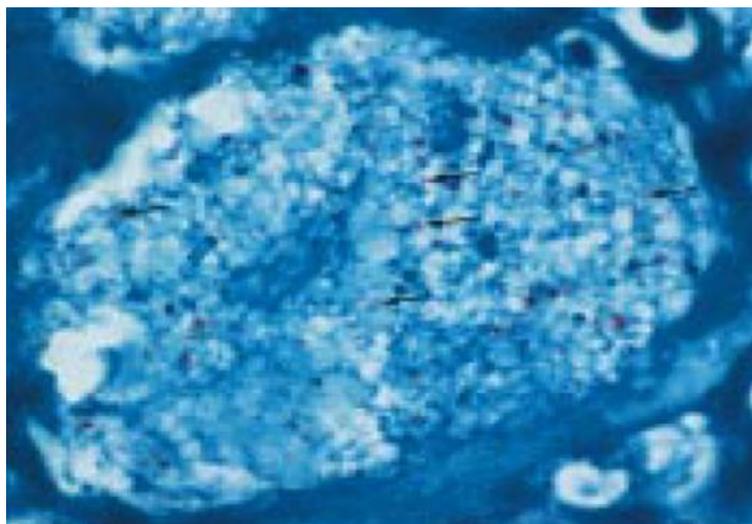


Figure 13 : L'identification de *Coxiella burnetii* dans le gonflement inflammatoire à l'aide du coloration GIMENEZ [45]

Il est recommandé d'effectuer une sérologique par immunofluorescence indirecte (IFA) pour établir le diagnostic, cela détecte les anticorps IgM et IgG des antigènes de phase I et de phase II de *C. burnetti*, les résultats de la PCR et de l'échocardiographie, le TEP-TDM (Tomographie par Emission de Positons) s'est également révélé être un outil potentiellement utile pour aider à identifier les infections endovasculaires [42].

2-4- Legionella :

Legionella sp est un bacille à Gram négatif, aérobie stricte, non sporulé, non acidorésistant, non capsulé, de 0,3-0,9 µm de large sur 2-20 µm de long, rarement visible à la coloration de Gram dans les produits pathologiques. Cette bactérie nécessite pour sa croissance la présence de fer, de l-cystéine, une atmosphère riche en CO₂, un pH à 6,9 et enfin une température de 35 °C. Seuls des milieux spécifiques buffered charcoal yeast extract (BCYE) permettent la croissance des légionelles [48].

Ces caractéristiques résument les difficultés diagnostiques au laboratoire de microbiologie. En effet en l'absence d'orientation diagnostique clairement énoncée par le clinicien, il sera difficile d'isoler cette bactérie dans les produits pathologiques, dans la mesure où les milieux spécifiques ne sont pas systématiquement utilisés, la croissance est lente nécessitant de trois à dix jours. Cette bactérie est à développement intracellulaire facultatif. Son réservoir propre est le milieu hydrique. Elle fait partie de la flore aquatique et est isolée en eaux douces. À ce jour plus de 50 espèces ont été décrites dont 15 sont mises en cause en pathologie humaine. *Legionella pneumophila* est l'espèce la plus fréquemment isolée des cas de pneumopathies et plus spécifiquement *L. pneumophila* de séro groupe I. Elle est responsable de plus de 80 % des cas de légionellose [48], et on considère actuellement que les organismes *Legionella* causent moins de 1 % de tous les types d'infections cardiaques bactériennes [49], son mode de transmission est par l'inhalation et l'instillation directe de gouttelettes contaminées aérosolisées et plus rarement l'aspiration d'eau colonisée [48].

2-4-1/ La clinique et facteurs de risque :

- Fièvre 70 - 100%
- Frissons 48 - 72,1%
- Toux 66,2 – 79,1%
- Dyspnée 39,5 – 70,9%

- Arthromyalgies 28 – 72,1%
- Douleur thoracique 9 – 32,6%
- Diarrhées 18 - 39%
- Nausées/vomissements 20,9 - 28%
- Céphalées 12 - 41%

Les patients atteints d'infection à *Legionella* présentent souvent au moins un facteur de risque tel(s) que un âge avancé, le sexe masculin, le tabagisme y compris sévère, l'éthylisme, le diabète, les maladies respiratoires chroniques, l'insuffisance cardiaque ou rénale, les pathologies hématologiques et l'immunodépression [50].

2-4-2 /Méthodes diagnostiques :

L'arrivée de l'antigénurie a facilité le diagnostic sans toutefois résoudre la difficulté engendrée par les cas dus à *L. pneumophila* de séro-groupe autre que ceux du groupe I et aux autres espèces de légionelles. [48]

À l'heure actuelle nous disposons de quatre techniques diagnostiques :

❖ La culture :

La culture qui reste la technique de référence. Elle se fait sur milieu spécifique BCYE et nécessite de trois à sept jours. Sa sensibilité varie selon les études de 10-80 % et sa spécificité est de 100 %.[48]

❖ La sérologie :

La sérologie est réalisée, soit par immunofluorescence indirecte, soit par méthode Elisa. Il existe des réactions croisées notamment avec *Chlamydia sp*, *Mycoplasma sp*, et *Coxiella sp*. La difficulté de cette technique réside dans le fait que la séroconversion si elle est constante, survient fréquemment de façon tardive allant dans certains travaux jusqu'à 12 semaines après l'épisode infectieux. De ce fait cette technique ne peut être utilisée que pour faire des diagnostics a posteriori. Sa sensibilité est estimée entre 40 et 70 % alors que sa spécificité est supérieure à 95 %. [48]

❖ L'antigénurie :

L'antigénurie est de réalisation simple. Selon la technique, le résultat est rendu en 15 minutes ou deux heures. Elle ne permet de détecter que l'antigène de *L. pneumophila* de séro-groupe I. Dans cette indication sa sensibilité est de plus de

90 % et sa spécificité de plus de 95 %. Il est important de noter que les antigènes apparaissent entre un à trois jours après le début des symptômes et leur élimination est lente pouvant persister jusqu'à 42 jours, voire dans certains cas particuliers jusqu'à un an. [48]

❖ L'immunofluorescence directe :

L'immunofluorescence directe est une technique qui peut être utilisée sur des prélèvements respiratoires. Des anticorps monoclonaux ou polyclonaux sont utilisables. Il existe de nombreuses réactions croisées avec *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Francisella tularensis*. La sensibilité de cette technique est de 33-70 % selon les études et sa spécificité de 95 %. [48]

Enfin une dernière méthode diagnostique est en cours de développement et consiste à une amplification génique par PCR, trois gènes sont à l'heure actuelle utilisables pour faire le diagnostic : le gène mip, l'ARN 16-S et l'ARN 5-S. La sensibilité de cette technique est variable et dépend du type de prélèvement étudié. Elle atteint 80-100 % pour les prélèvements respiratoires avec une spécificité de plus de 90 %. [48]



Figure 14 : Croissance de *Legionella pneumophila* sur le milieu d'enrichissement tamponné à l'extrait de charbon et de levure (BCYE) [51]

2-5 /Le groupe HACEK :

Le groupe de bactéries HACEK (espèces *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella*) sont des bacilles Gram-négatifs fastidieux reconnus depuis longtemps comme une cause d'endocardite infectieuse, l'incidence déclarée d'EI causée par ces bactéries est de 1,3 % à 10 %, les agents pathogènes les plus couramment signalés dans le groupe HACEK sont *Haemophilus spp*, cependant, la taxonomie de ce groupe a récemment été mise à jour, et aujourd'hui, le genre *Aggregatibacter spp* comprend également des sous-espèces classiquement connues sous les noms d'*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus* et *Haemophilus segnis*. Avec la classification actuelle, *Aggregatibacter spp* est l'étiologie dominante de l'IE liée au HACEK [52]. La méthode automatisée d'hémoculture implique l'utilisation d'un milieu qui ne contient pas de nutriments spécifiques (comme l'hème), et il est recommandé d'allonger le temps d'incubation de 3 semaines pour séparer le groupe HACEK et les autres bactéries à Gram négatif, Cependant, dès 1993, il est devenu clair qu'il n'était plus nécessaire de prolonger le temps d'incubation pour isoler ces bactéries, dans la plupart des cas, une incubation standard de 5 à 7 jours est suffisante pour l'identification des bactéries. [61]

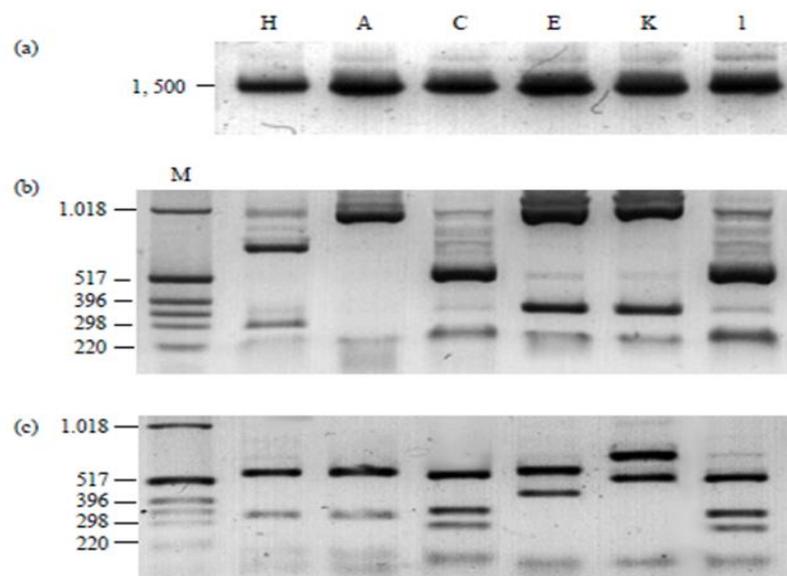


Figure 15 : Analyse PCR-RFLP des gènes de l'ARNr 16S. a) Les gènes de l'ARNr 16S des bactéries du groupe HACEK ont été amplifiés à partir d'ADN bactérien génomique purifié et d'un isolat clinique. Les produits PCR ont été séparés par électrophorèse sur un gel d'agarose à 0,9% et purifiés. Ensuite, les aliquotes des produits PCR purifiés ont été digérés avec 4 U de (b) *HinfI* et (c) *MspI*. Voie H : A. (*H.*) *aphrophilus* (ATCC 33389), voie A : A. *actinomycetemcomitans* (ATCC 33384), voie C : C. *hominis* (ATCC 12826), voie E : E. *corrodens* (ATCC 23834), voie K : K. *kingae* (ATCC 23330), voie I : Isolat clinique non identifié par une trousse d'identification biochimique, M (marqueur) : échelle 1 kb. Les nombres à gauche sont dans les paires de base [54]

L'identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF, largement répandue actuellement dans les laboratoires de microbiologie clinique, a permis une identification relativement aisée de cette bactérie dans le cas de notre patiente. Par ailleurs, lors d'une forte suspicion clinique d'endocardite et des hémocultures dont la sous-culture est fastidieuse, le séquençage du ADNr 16S après amplification par PCR est une alternative rapide et fiable, mais coûteuse et, en pratique, rarement utilisée, dans les avancées diagnostiques, le PET/CT au FDG fait désormais partie des critères de DUKE et de l'algorithme de diagnostic de l'endocardite infectieuse, en particulier lorsqu'il s'agit de patients porteurs de valve prothétique[53].

2-6/ Les bactéries anaérobies :

L'endocardite infectieuse (EI) causée par les bactéries anaérobies est une maladie rare et mal caractérisée qui a représenté 2 à 16% de tous les cas d'EI au cours des dernières décennies [55], la maladie peut être graves et mortelles [56]. Les anaérobies sont les composants prédominants de la flore bactérienne, de la peau humaine normale et des muqueuses, donc, elles sont une cause commune d'infections bactériennes d'origine endogène [57], leur fréquence exacte est difficile à déterminer en raison de l'utilisation incohérente de méthodes adéquates pour les isoler et les identifier [56].

Les bactéries anaérobies sont une cause rare mais importante d'endocardite, la plupart des cas d'endocardite à *b.anaérobie* est causé par par les coques anaérobies, *Propionibacterium acnes* et le groupe *Bacteroides fragilis* [57].

Les facteurs prédisposants et les signes et symptômes de l'endocardite causée par les bactéries anaérobies sont semblables à ceux observés chez l'endocardite avec les bactéries anaérobies facultatives, sauf dans les cas suivants : une incidence plus faible de cardiopathie valvulaire préexistante, une incidence plus élevée d'événements thromboemboliques et un taux de mortalité plus élevé avec l'endocardite anaérobie, si plusieurs cultures sont obtenues et qu'une seule est positive, le diagnostic d'endocardite est incertain. L'échocardiographie est une technique diagnostique importante pour l'imagerie des végétations, la précision du diagnostic se sont améliorées grâce à l'utilisation de l'échocardiographie Doppler [57].

Les patients présentent généralement un malaise, une anorexie et une perte de poids, des douleurs thoraciques, une arthralgie, une fièvre et des symptômes d'insuffisance cardiaque, la nature subtile des symptômes de l'endocardite due

aux anaérobies peut retarder le diagnostic de plusieurs mois ,l' EI devrait être soupçonné chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale avec une fatigue inexplicée (ou une anémie), chez les personnes de tous âges qui ont de la fièvre et qui ne sont pas touchées par les antibiotiques qui ont une faible couverture contre les bactéries anaérobies (c.-à-d, macrolides, glycopeptides, aminoglycosides, pénicillines, céphalosporines, sauf la cefoxitine et le cefotétan et la ciprofloxacine) , chez les patients atteints d'une infection anaérobie à n'importe quel site, et chez ceux qui ont un début soudain de septicémie ou de lésions vasculaires dans leurs tissus mous ou muqueuses [57].

L' EI à *B fragilis* est associé à la formation de grandes végétations de la valve et à l'embolisation périphérique ,l'embolie septique est présente chez 60 à 70 % des patients atteints de *B. Fragilis* , les tests de laboratoire peuvent appuyer le diagnostic d'EI, bien qu'il n'y ait aucun signe pathognomonique, le taux de sédimentation des érythrocytes est généralement élevé, et le facteur rhumatoïde sérique et l'hématurie sont présent chez seulement 25 à 50% des patients ,l'hématurie et un faible complément sérique se retrouvent chez 5 à 40% des patients , l'examen de spécimens pathologiques par réaction en chaîne de la polymérase augmente la sensibilité et la vitesse de détection des acné Propionibacterium , La tomодensitométrie (CT) est utile pour localiser les abcès. La tomодensitométrie est également utile pour détecter les embolies cliniquement silencieuses, qui peut représenter 20 à 30% de tous les événements emboliques. Le cathétérisme cardiaque peut être utile pour déterminer le degré de dommages valvulaires [56].

La détection des anaérobies est loin d'être uniforme dans les services de microbiologie clinique, Aujourd'hui, le micro-organisme responsable est identifié dans environ 90% des épisodes, et la nouvelle méthode de spectrométrie de masse MALDI TOF s'est avérée être un outil très fiable pour l'identification des isolats anaérobies dans le laboratoire de microbiologie [55].

2-7/Les champignons :

L'endocardite fongique est une maladie rare de mauvais pronostic, sa prévalence se situe entre 1 et 10 % de toutes les endocardites infectieuses avec une mortalité supérieure à 50 % . Elle se manifeste par quatre entités principales : la valve native, la valve prothétique, l'endocardite de surface endocardique et l'endocardite associée aux dispositifs cardiaques, malheureusement, l'incidence de l'endocardite fongique continue d'augmenter dans cette ère moderne en raison de

l'utilisation accrue de dispositifs externes, allant des valves cardiaques prothétiques aux cathéters veineux centraux, nous avons l'intention de fournir un examen concis de l'endocardite fongique en intégrant les récentes recommandations et les avis d'experts [69], les endocardites fongiques affectent désormais principalement des patients immunodéprimés, et/ou porteurs d'une voie veineuse centrale, sous antibiothérapie prolongée à large spectre ou nutrition parentérale [68]. Les champignons étiologiques les plus couramment observés sont les espèces *Candida et Aspergillus* [70].

Candida sp est responsable de 50 à 80 % des endocardites fongiques, *C. albicans* restant le plus fréquent (30 à 40 % de toutes les endocardites fongiques), tandis que les endocardites à *Aspergillus sp* représentent 20 à 30 % des endocardites fongiques [68].

Les patients peuvent présenter de la fièvre, des nouvelles murmures cardiaques ou en évolution, des douleurs thoraciques, et une dyspnée. Le phénomène embryonnaire peut toucher n'importe quelle partie du corps, y compris les extrémités, le cerveau, les poumons et le tractus gastro-intestinal, la plupart des patients présentent également des symptômes constitutionnels tels que frissons, fatigue, nausées, vomissements, faiblesse, perte de poids et anorexie. L'endocardite fongique se présente habituellement sous forme d'endocardite subaiguë avec des fièvres prolongées (2 semaines ou plus) [69].

Le diagnostic de l'endocardite fongique est généralement retardé en raison de la présence de champignons à faible croissance, et dont l'isolement de la culture sanguine prend du temps. Bien que les hémocultures ne soient positives que chez 50% des patients atteints d'endocardite fongique, elles demeurent l'indication la plus importante de l'endocardite. La sensibilité de la détection de *Candida spp* dans les hémocultures est environ 50 à 75% alors que, pour l'*Aspergillus* est estimé à seulement 4 %, l'identification des hémocultures dépend du taux de croissance des organismes in vitro, qui est influencé par divers paramètres tels que le nombre d'organismes circulant dans le sang périphérique, parfois, le diagnostic de l'endocardite fongique n'est effectué qu'à l'examen histopathologique de la valve explantée ou de l'emboli périphérique. Plus de la moitié (63 %) des grands emboli périphériques étaient d'origine fongique par examen histopathologique, 1,3 β -D-Glucan est un polysaccharide présent dans la paroi cellulaire de presque tous les champignons. Sa détection dans le sérum est un test prometteur pour le diagnostic de l'endocardite fongique [69].

La grande spécificité du 1,3 β -D-Glucan en fait un complément diagnostique équitable pour les maladies fongiques invasives chez les patients ayant une probabilité de test préalable et un syndrome clinique suggestif. Cependant, contrairement au test d'anticorps mannan et anti mannan, l'exposition du patient aux antifongiques ne diminue pas les niveaux de 1,3 β -D-Glucan. Le galactomannane est un constituant important de la paroi cellulaire d'*Aspergillus*. L'antigène galactomannan est libéré pendant sa prolifération et peut être détecté avec le 1,3 β -D-Glucan dans l'endocardite d'*Aspergillus* et peut faciliter le diagnostic, l'indice Galactomannan (IMG) supérieur ou égal à 0,5 est un indicateur de l'infection par *Aspergillus*. Chez les patients à haut risque d'*Aspergillus* endocarditis (tels que les patients présentant une neutropénie prolongée ou ayant subi une post-transplantation), sa sensibilité et sa spécificité sont de 100% et de 97,5% respectivement. Il y a plusieurs facteurs qui affectent la précision de l'antigène Galactomannan. Les causes de faux résultats positifs sont les suivantes: infection par d'autres champignons qui réagissent de manière croisée avec le galactomannan, contamination du sang par le coton et alimentation entérale avec certaines protéines. Le traitement par des antifongiques réduit la sensibilité de l'antigène galactomannan. Compte tenu de la difficulté à diagnostiquer *Aspergillus*, les avantages de l'utilisation de ce test peuvent l'emporter sur les risques de résultats faux positifs lorsqu'ils sont utilisés dans des contextes cliniques appropriés [69].

Les méthodes moléculaires contribuent à l'identification rapide des organismes en quelques heures même à partir d'un petit nombre d'organismes dans le sang. La détection de l'ADN fongique dans le sang et le matériel cardiaque explanté est une méthode innovante, qui utilise des techniques biologiques moléculaires en utilisant la réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour la détection d'organismes fongiques, plusieurs cas rapportés soutiennent l'utilisation de méthodes de détection de PCR dans l'endocardite fongique, en particulier dans la culture d'endocardite infectieuse négative (*Candida albicans* et *Aspergillus spp*). Les diagnostics moléculaires sont très complexes, coûteux et ont leurs propres limites inhérentes, donc; ne sont pas disponibles dans la plupart des laboratoires de diagnostic [69].

2-8 /Autres germes :

2-8-1/Chlamydia sp :

Les *Chlamydia sp* sont des organismes intracellulaires obligatoires qui ne poussent pas en milieu d'hémoculture acellulaire. Le diagnostic d'endocardite à *Chlamydia* se fait par sérologie. C'est essentiellement *Chlamydia psittaci* qui est impliqué, des réactivités croisées avec *Bartonella sp* peuvent poser problème [62].

2-8-2/Tropheryma whipplei :

La maladie de Whipple est une maladie chronique multi systémique causée par la bactérie *Tropheryma whipplei*, elle se manifeste par une myriade de symptômes, y compris la perte de poids, la diarrhée, l'arthralgie et la douleur abdominale, les présentations atypiques peuvent inclure l'implication du cœur, des poumons ou du système nerveux central. L'endocardite est rare et touche le plus souvent les hommes plus âgés de race blanche, le diagnostic exige un indice élevé de suspicion, en combinant des approches histologiques et non culturelles pour confirmer la cause d'EI [8]. Des échantillons de biopsie montrent une lamina propria remplie de macrophages avec des bacilles intracellulaires par la coloration de PAS (Fig 16) [74] .

Le développement relative récent dans le domaine du diagnostic moléculaire a permis de mieux comprendre comment *T. whipplei* affecte les humains et d'accroître la compréhension de l'épidémiologie et du traitement de la maladie de Whipple [74].

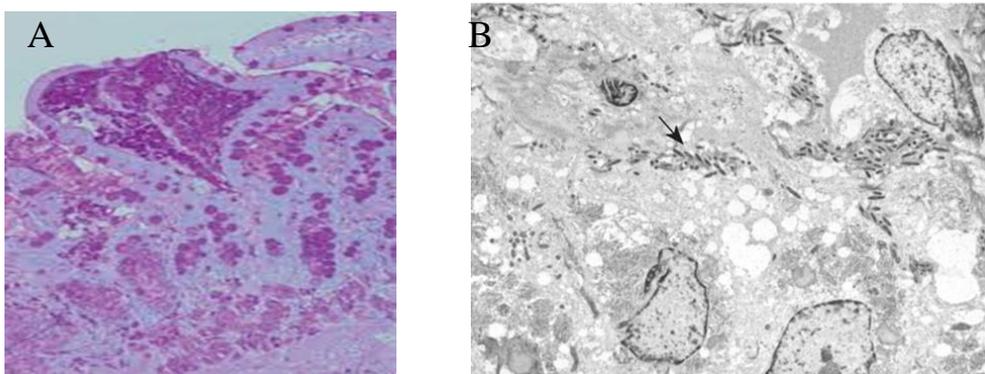


Fig 16 :A. Photomicrographie avec des inclusions périodiques positives à l'acide-Schiff («PAS-positif») avec des macrophages en mousse colorés pourpre caractéristiques.B . Image de microscopie électronique de transmission de la biopsie duodénale (x10400). De petites bactéries en forme de tige de *Tropheryma whipplei* (flèche).[74]

2-8-3 Mycobacteries :

L'endocardite infectieuse due à des mycobactéries est principalement causée par des mycobactéries non tuberculeuses dont la croissance rapide est plus fréquente que les mycobactéries non tuberculeuses à croissance lente, des endocardites dues à *M. tuberculosis* n'ont été rapportées que dans une poignée de cas , la plupart du temps, l'apparition des symptômes et la progression de l'endocardite mycobactérienne sont insidieuses à cause du diagnostic tardif. Les facteurs de risque comprennent les dispositifs d'accès veineux centraux précédents, y compris les cathéters d'hémodialyse, les procédures chirurgicales telles que la mammoplastie, l'arthroplastie et les opérations cardiothoraciques, et l'immunodépression sous-jacente, y compris le VIH, malignants hématologiques, transplantation d'organes solides ou patients sur des blocages de facteur de nécrose tumorale Les taux de des hémocultures positivite pour l'endocardite mycobactérienne varient selon que l'endocardite valvulaire native est plus susceptible de donner des hémocultures positives , Le diagnostic est généralement posé par une combinaison de méthodes fondées sur la culture, histologiques et moléculaires[8].

2-8-4 Listeria sp :

La coccobacille intracellulaire facultative Gram-positive .

Le diagnostic de *Listeria* peut être difficile, le scanner PET-CT 18F-FDG peut être utile . [73].

2-8-5 Brucella sp :

Les *Brucella sp* sont responsables de 1 à 4% des endocardites. Leur distribution est répandue largement dans le monde, cependant la bactérie a été éliminée de la plupart des pays industrialisés. Les abcès myocardiques sont fréquents. On recommande une incubation prolongée pour les hémocultures, mais les systèmes d'hémocultures modernes permettent dans la grande majorité des cas une croissance durant la première semaine. Le diagnostic peut aussi se faire par sérologie et on observe des réactions croisées avec *Yersinia sp*. [81]

2-8-6 Streptocoques déficients :

Les *Streptocoques déficients* (*Abiotrophia spp* et *Granulicatella spp*) sont responsables de rares endocardites potentiellement difficiles à traiter et souvent méconnues des cliniciens [82], elles se présentent comme des cocci gram positifs

et sont responsable de 3% à 5% de cas d'endocardite infectieuse avec un taux de mortalité de 20% [83]. Ces organismes poussent difficilement dans les milieux de culture de routine , comme la gélose de sang de mouton. Ils nécessitent une supplémentation en L-cystéine ou HCl de pyridoxal. Le diagnostic repose sur l'amplification de l'ADN ribosomal 16S . [84]

CHAPITRE IV

TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique de l'EI relève de deux volets thérapeutiques: curatif et préventif. [67]

1-Traitement curatif : il s'agit d'un traitement médical systématique avec ou sans chirurgie, et il comprend le traitement combiné ; Du germe en cause. , de la porte d'entrée, et des complications (y compris les localisations secondaires) [67].

1-1 Traitement médical :

1-1-1 Traitement antibiotique :

- Principe :

Le traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse doit répondre aux critères suivants :

- ✓ Il doit se faire en milieu hospitalier.
- ✓ Il doit être démarré rapidement, idéalement après isolement du germe.
- ✓ Il doit être rapidement bactéricide (ou fongicide).
- ✓ Le recours à une association d'antibiotiques est la règle.
- Les antibiotiques sont administrés par voie parentérale et à forte dose afin de favoriser la pénétration dans le biofilm, les valves cardiaques et dans les zones potentiellement embolisées (cerveau, os, œil...)
- La durée du traitement doit être prolongée : La durée habituelle de traitement des endocardites sur valve native est de 4 à 6 semaines selon le germe et sa sensibilité aux antibiotiques. Les endocardites sur valve prothétique et liées au *staphylocoque* nécessitent un traitement plus prolongé d'au moins 6 semaines [67].
- Le choix des antibiotiques est déterminé selon plusieurs critères : l'agent microbien en cause et sa sensibilité, les caractéristiques de l'endocardite infectieuse (valve native, valve prothétique) mais également les caractéristiques du patient (comorbidités, contre-indications)[67].
- Il doit être guidé par des informations complémentaires aux tests microbiologiques usuels (CMI de la Pénicilline G pour *streptocoques et entérocoques*, CMI des glycopeptides pour les *staphylocoques résistants à la méthicilline..*).

- Certains antibiotiques nécessitent une surveillance de leur taux sérique (Gentamicine+++)[67].

❖ **Antibiothérapie probabiliste :**

Il arrive fréquemment qu'au moment du diagnostic positif de l'EI, le micro-organisme responsable ne soit pas encore identifié. Dans la plupart de ces cas, la situation du patient permet d'attendre quelques heures le résultat des hémocultures et l'identification du micro-organisme et il n'est pas nécessaire de débiter une antibiothérapie probabiliste en urgence. Dans les situations où une antibiothérapie est considérée comme urgente, il convient de prendre en compte de nombreux paramètres (terrain, porte d'entrée, évolutivité) et le choix de l'antibiothérapie doit se faire dans le cadre de concertation multidisciplinaire impliquant un infectiologue, les recommandations européennes proposent une aide pour orienter ce choix, Cette antibiothérapie probabiliste doit ensuite être rapidement adaptée aux résultats microbiologiques et n'a pas vocation à être poursuivie au-delà de quelques jours. En l'absence de documentation microbiologique, il convient de se rapporter à la conduite à tenir devant une EI à hémocultures [79].

Antibiotiques	Posologies	Niveaux d'évidence
Endocardite infectieuse sur valve native ou prothétique implantée depuis plus de 12 mois		
Ampicilline + (Flu)cloxacilline/oxacilline + gentamicine	12 g/jr IV en 4 à 6 doses 12 g/jr IV en 4 à 6 doses 3 mg/kg/jr IV/IM en 1 dose	IIa C
En cas d'allergie à la pénicilline: Vancomycine + gentamicine	30 à 60 mg/kg/jr IV en 2 à 3 doses 3 mg/kg/jr IV/IM en 1 dose	IIb C
Endocardite infectieuse sur valve prothétique implantée dans un délai de 12 mois, ou associée à un contexte nosocomial ou liée aux soins de santé		
Vancomycine + gentamicine + rifampicine	30 mg/kg/jr IV en 2 doses 3 mg/kg/jr IV/IM en 1 dose 900-1200 mg IV/PO en 2 à 3 doses	IIbC

Tableau 3 : Régime thérapeutique proposé pour le traitement initial d'une endocardite infectieuse, avant l'identification du pathogène. IV : intraveineuse ; IM : intramusculaire ; PO : per os .[78] (recommandations ESC 2015).

❖ Principaux schémas d'antibiothérapie dans les EI documentées microbiologiquement :

Le tableau II présente les options thérapeutiques de première intention pour le traitement des EI dues aux principaux microorganismes responsables d'EI. Ces options résultent d'une harmonisation entre les recommandations européennes et les recommandations américaines. Pour plus de précisions, notamment les doses à utiliser, il convient de se reporter à ces recommandations [79].

✓ EI à *Streptocoques* :

Streptocoques sensibles à la Pénicilline (CMI < 0.1 mg/l) :

- Protocole conventionnel : Monothérapie pendant 4 semaines (à privilégier pour les patients d'âge > 65 ans ou ayant une insuffisance rénale ou une atteinte du nerf VIII « vestibulo-cochléaire »). [79]

Pénicilline G iv : 12 – 24 millions UI/j (200.000 – 300.000 UI/Kg/j) 4 à 6 prises/j ou en perfusion continue. [79]

- Ou Amoxicilline iv : 100 – 200 mg/Kg/j, 4 à 6 prises/j.
- Ou Ceftriaxone iv ou im: 2 g/j (1 seule dose). (**4 semaines**).
- Si EI sur prothèse valvulaire : 6 semaines de traitement.
- Protocole optionnel: Bithérapie courte pendant 2 semaines, si et seulement si l'endocardite est sur valve native et non compliquée, et la fonction rénale est normale :

Pénicilline G ou **Amoxicilline** ou **Ceftriaxone**, mêmes doses décrites ci-dessus(2semaines) + **Gentamicine** iv ou im: 3 mg/Kg/j, 1 à 3 prises par jour (2 semaines) [79]

➤ **Si allergie aux bêtalactamines :**

Vancomycine iv :30 mg/kg/j, 2 prises/j pendant 4 semaines.

➤ **Si EI sur prothèse valvulaire :** 6 semaines de traitement.

- **Doses pédiatriques :**
- ✓ **Pénicilline G** : 200.000 UI/Kg/j, iv, 4 – 6 doses/j.
- ✓ **Amoxicilline** : 300 mg/j, iv, 4 – 6 doses/j.
- ✓ **Ceftriaxone** : 100 mg/Kg/j, iv ou im en 1 seule dose/j.
- ✓ **Gentamicine** : 3 mg/Kg/j, iv ou im, 1 à 3 doses/j.
- ✓ **Vancomycine** : 40 mg/Kg/j, iv en 2 à 3 doses/j. [79]

❖ **Streptocoques résistants à la Pénicilline (CMI 0.250 – 2 mg/l) :**

- Protocole conventionnel : Bithérapie associant :

Pénicilline G iv : 24 millions UI/j (200.000 – 300.000 UI/Kg/j), 4 à 6 prises /j ou en perfusion continue. Ou **Amoxicilline** iv: 200 mg/Kg/j, 4 à 6 prises/j. Ou **Ceftriaxone** iv ou im: 2 g/j (1 seule dose). (4 semaines) + **Gentamicine** iv ou im : 3 mg/Kg/j en 1 seule dose « Dose à adapter sur les dosages de taux résiduel et le pic durant les 5 premiers jours » (2 semaines) . [79]

- **Si EI su prothèse valvulaire** : 6 semaines de traitement (dont 2 semaines de bithérapie)
- **Si allergie aux bêtalactamines** : **Vancomycine** iv: 30 mg/kg/j, 2 prises/j (4 semaines) + **Gentamicine** iv ou im: 3 mg/Kg/j, 1 prise par jour (2 semaines).
- **Si EI su prothèse valvulaire** : 6 semaines de traitement (dont 2 semaines de bithérapie). [79]

✓ **EI à staphylocoques :**

Staphylocoques sensibles à la Méthicilline :

- Protocole conventionnel : **Oxacilline** ou **(Flu)cloxacilline** iv : 12 g/j, 4 – 6 doses/j pendant 4 à 6 semaines.
- **Si prothèse valvulaire :**

Oxacilline ou **(Flu)cloxacilline** iv : 12 g/j, 4 – 6 doses/j (\geq 6 semaines) + **Rifampicine** iv ou orale : 900 – 1200 mg/j, 2 à 3 doses/j (\geq 6 semaines) + **Gentamicine** iv ou I : 3 mg/Kg/j, 1 à 2 doses/j (2 semaines). [79]

Staphylocoques résistants à la Méthicilline ou allergie à la Pénicilline :

Vancomycine iv : 30 mg à 60mg/Kg/j en 2 à 3 prises pendant 4 à 6 semaines.

- **Si prothèse valvulaire** : **Vancomycine** iv : 30 mg à 60 mg/Kg/j en 2 à 3 prises (\geq 6 semaines) + **Rifampicine** iv ou orale : 900 – 1200 mg/j, 2 à 3 doses/j . Commencée après 3 – 5 jours (\geq 6 semaines) + **Gentamicine** iv ou im : 3 mg/Kg/j, 1 à 2 doses/j (2 semaines). [79]

✓ **EI à entérocoques :**

Amoxicilline iv : 200 mg/Kg/j en 4 à 6 doses (Ou **Vancomycine** iv 30 mg/Kg/j , si résistance ou allergie à la Pénicilline (6 semaines) + **Gentamicine** 3 mg/Kg/j en 1 dose/j (Ou **Streptomycine** iv 15mg/Kg/j en 2 prises si résistance à la Gentamicine) (2 à 6 semaines). [79]

❖ Antibiothérapie des EI à hémocultures négatives

Il s'agit d'une situation clinique délicate qui nécessite une démarche diagnostique rigoureuse en collaboration étroite avec le laboratoire de bactériologie. [79]

- **EI à *Coxiella burnetii*** : **Doxycycline** (vo, 200 mg/j) + **Hydroxychloroquine** (vo, 200 à 600 mg /j) pendant au moins 18 mois.
- **EI à *Bartonella*** : **Doxycycline** (vo, 100 mg/j) pendant 4 semaines + **Gentamicine** (3 mg/Kg/j, iv ou im) pendant 2 semaines.
- **EI à *Legionella*** : **Levofloxacin** (vo ou iv, 500 mg x 2/j) + Rifampicine (vo ou iv, 300 à 1200 mg/j) pendant au moins 6 semaines.
- **EI à *Mycoplasma spp*** : **Levofloxacin** (vo ou iv, 500 mg x 2/j) pendant au moins 6 mois.
- **EI à *T. whipplei*** : **Doxycycline** (vo, 200 mg/j) + **Hydroxychloroquine** (vo, 200 à 600 mg /j) pendant au moins 18 mois.
- **EI du groupe *HACEK*** : **Ceftriaxone** iv 2g/j pendant 4 semaines.
- **EI à *Brucella*** : **Doxycycline** (vo, 200 mg/j) + **Cotrimoxazole** (vo, 960 mg x 2 /j) + Rifampicine (vo, 300 à 600 mg /j) pendant au moins 3 à 6 mois.

1-1-2 Autres traitements médicaux :

Traitement médical de l'insuffisance cardiaque : oxygénothérapie, diurétiques, dérivés nitrés... Dobutamine en cas d'EDC cardiogénique. [67]

Anticoagulation préventive et pas l'anticoagulation curative, car celle-ci est contre indiquée en cas d'anévrisme mycotique, sauf en cas de prothèse valvulaire (traitement par héparine non fractionnée dans ce cas précis). Traitement de la porte d'entrée et des localisations secondaires.[67]

1-1-3 Antibiothérapie ambulatoire et par voie orale :

Dans les EI à *streptocoques*, qui sont associées à un risque moindre de complications, des alternatives au traitement par perfusions intraveineuses hospitalières de b-lactamines ont été validées .Des critères d'éligibilité à un traitement ambulatoire tels qu'une évolution favorable sous traitement intraveineux, une absence de décompensation cardiaque, une EI non documentée à *S. aureus* et une absence d'indication de chirurgie valvulaire ont été proposés . À la lumière des résultats de l'essai POET, on peut désormais étendre aux EI à *S. aureus*, l'indication d'un traitement de relais oral à domicile. Ce relais oral ne peut s'envisager qu'en cas de bonne réponse clinique et biologique après 2 semaines d'antibiothérapie intraveineuse et en l'absence de dégâts valvulaires nécessitant un geste chirurgical et il doit s'accompagner de la poursuite d'une surveillance étroite par « l'Endocarditis team » hospitalière. En raison d'une biodisponibilité orale

satisfaisante, les fluoroquinolones, la rifampicine, le cotrimoxazole et le linézolide [79]

1-2 traitement chirurgical :

Le traitement chirurgical a considérablement amélioré le pronostic de l'EI. Les recommandations internationales en précisent les indications. Ces indications sont de trois ordres, hémodynamique, infectieux et embolique. Si chez certains patients, l'indication chirurgicale est indiscutable, certaines situations sont plus complexes, à la fois en termes d'indication et en termes de choix du moment optimal pour la réalisation de la chirurgie [79]. Ce traitement chirurgical est requis chez approximativement la moitié des patients dans les indications suivantes :

- La décompensation cardiaque aiguë, complication la plus fréquente touchant 40 à 60 % des patients, avec une prédominance de l'EI de la valve aortique. [78]
- L'infection non maîtrisable, définie par la formation d'abcès, de faux anévrisme, de fistule et de large végétation. [78]

Celle causée également par les infections fongiques, les germes multi résistants ou les EPV à *S. doré* ou du *groupe non HACEK*. La persistance d'hémocultures positives malgré un traitement adéquat est également un facteur péjoratif. [78]

- Les embolies : jusqu'à 25 % des patients souffrent déjà de complications emboliques au moment du diagnostic (cérébrales, spléniques et pulmonaires). Le risque d'embolisation dépend, principalement, de la taille de la végétation (significatif > 10 mm, majeur > 30 mm), de sa mobilité, de sa localisation (valve mitrale) et de l'origine infectieuse (*staphylococcique*). Bien qu'une intervention chirurgicale réalisée dans la phase active soit risquée sur le plan vital, face à ce type de manifestations, elle devra être exécutée de façon urgente (dans les 24 heures) ou semi-urgente (dans la semaine). Dans les autres cas, il est préférable de la postposer une à deux semaines après l'initiation du traitement. Le risque opératoire peut être évalué selon certains scores spécifiques, mais se base globalement sur le status clinique du patient, ses comorbidités et la chirurgie en tant que telle. Les deux principales approches sont la réparation ou le remplacement valvulaire. La première option sera préférée pour les EI mitrales peu délabrantes et dans des centres hautement expérimentés tandis que la seconde sera indiquée pour les EI aortiques [78].

❖ **L'impact de la chirurgie sur le pronostic de l'EI :**

La démonstration de l'efficacité du traitement chirurgical repose sur de faibles niveaux de preuve. Jusque récemment aucune étude randomisée n'avait été conduite sur le sujet. Les données disponibles sont principalement issues d'études observationnelles analysées a posteriori. Selon le type d'analyse, utilisant ou non des scores de propension, prenant ou non la variable chirurgicale comme dépendante du temps, et selon la durée du suivi, les résultats sont ou non en faveur d'un bénéfice de la chirurgie sur la mortalité. Néanmoins, plusieurs études ont montré que la chirurgie précoce était associée à une plus faible mortalité, et que les patients qui bénéficient le plus de la chirurgie sont ceux qui ont le score de propension à être opérés le plus élevé. Ainsi, les patients avec EI aortique, abcès intracardiaque et insuffisance cardiaque ont une meilleure survie s'ils sont opérés, et inversement, ceux qui ont un score de propension bas ont un taux de survie meilleur s'ils reçoivent un traitement uniquement médical. Une seule étude randomisée a comparé traitement conventionnel et chirurgie ultra précoce (< 48 h) chez des patients atteints d'endocardite du cœur gauche avec végétation de grande taille sans indications de chirurgie en extrême urgence. Elle démontre un bénéfice significatif à 6 semaines et à 6 mois de la chirurgie ultra précoce sur un critère combinant mortalité et événement embolique, essentiellement lié à une diminution des accidents emboliques. Enfin, il faut souligner que les patients non opérés malgré la présence d'une indication théorique ont un plus mauvais pronostic à 1 an que les opérés [79].

❖ **Situations particulières :**

Les *EPV* touchent entre 1 à 6 % des patients porteurs de valves prothétiques, représentant un tiers des cas d'EI et affectant de façon égale les valves mécaniques et biologiques. Le taux de mortalité hospitalière s'élève jusqu'à 40 %.²² Comme décrit plus haut, le traitement médical est similaire à celui des valves natives, à l'exception des *EPV* à *S. doré* pour lesquelles la durée est prolongée (> 6 semaines), associant un aminoglycoside et la rifampicine. La meilleure option thérapeutique est toujours débattue, mais il semblerait qu'une chirurgie précoce soit recommandée lorsqu'il s'agit d'une *EPV staphylococcique* associée à une dysfonction valvulaire sévère ou une décompensation cardiaque. [78]

L'infection des stimulateurs cardiaques implantables représente une complication sévère, avec une incidence s'élevant à 1,9 pour 1000 dispositifs implantés par an, et touche principalement les défibrillateurs. Les *Staphylocoques* et spécialement les *SCN*, de type *SARM*, sont les germes les plus fréquents, justifiant une antibiothérapie adaptée (vancomycine), l'extraction complète du

dispositif (percutanée pour la plupart des patients ou chirurgicale si l'infection est trop délabrante et la végétation > 20 mm) et un traitement de longue durée (4 à 6 semaines avec 2 semaines postexplantation si les hémocultures reviennent négatives à 4 semaines dans le cas contraire). La daptomycine semble être une molécule prometteuse pour ce type d'infection. La réimplantation d'un tel dispositif sera discutée au cas par cas, reportée de 72 heures à 14 jours des dernières hémocultures négatives. [78]

Les endocardites du cœur droit représentent 5 à 10 % des cas d'EI. Elles apparaissent, principalement, chez les patients immunodéficients, toxicomanes, aux antécédents de cardiopathie congénitale et porteurs d'un dispositif intracardiaque (cathéter central, pacemaker). Le *S. doré* est le germe le plus fréquent, surtout de type *SARM*, mais les formes polymicrobiennes augmentent également. Les traitements médical et chirurgical dépendent du micro-organisme, du statut immunitaire du patient, de la taille de la végétation (critique > 20 mm), des métastases infectieuses (notamment pulmonaires), de la défaillance ventriculaire droite et de l'association à une atteinte du cœur gauche. Le régime thérapeutique peut s'étendre d'une antibiothérapie simple (2 semaines) à une antibiothérapie plus complexe (4 à 6 semaines), associé à une intervention chirurgicale. [78]

2-Traitement préventif :

Le traitement préventif occupe une place primordiale dans la prise en charge de l'EI. Il est basé sur 2 volets :

- Des règles d'hygiène : applicables chez tous les patients à risque d'EI quel que soit le niveau de ce risque : hygiène bucco-dentaire, consultation stomatologique régulière pour les valvulaires, carte de prophylaxie d'EI... [67]
- Une antibioprofylaxie : reste à ce jour uniquement recommandée en cas de soins dentaires invasifs, touchant la gencive ou la région périapicale de la dent, chez les patients à haut risque, Ceci concerne les patients porteurs de valve prothétique, ceux qui ont des antécédents d'EI et ceux porteurs d'une cardiopathie congénitale (cyanogène ou autres cardiopathies congénitales réparées avec du matériel prothétique jusqu'à 6 mois après la procédure ou à vie s'il persiste un shunt résiduel ou une régurgitation valvulaire). Néanmoins, tant les patients à haut risque que ceux à risque intermédiaire doivent

bénéficier à vie de mesures hygiéniques buccodentaires et cutanées [78].

❖ **Modalités de l'antibioprophylaxie :**

Amoxicilline 2 grammes, prise unique, par voie orale ou iv 1 heure avant l'acte des soins dentaires.

- ✓ **Si allergie aux bêta-lactamines : Clindamycine** 600 mg, prise unique, par voie orale ou iv 1 heure avant l'acte des soins dentaires. [79]

CHAPITRE V

CONDUITE A

TENIR

Le plus souvent, tout signe neurologique fébrile ou toute fièvre chez un cardiaque doit faire évoquer le diagnostic d'endocardite infectieuse et conduire à la réalisation d'hémocultures.

❖ **Points importants dans la prise en charge d'une EI :**

En cas de suspicion d'endocardite infectieuse, en pratique

- Bilan diagnostique initial
 - ✓ Examen clinique
 - ✓ Hémocultures
 - ✓ Echographie cardiaque
 - Recherche de critère de gravité : insuffisance cardiaque non maîtrisée par un traitement bien conduit, choc hémodynamique , choc septique
 - Recherche de localisations extracardiaques sur point d'appel, voire systématiquement :
 - ✓ Scanner thoraco-abdominopelvien .
 - ✓ IRM cérébrale .
 - Prise en charge de la porte d'entrée si elle est évidente et au 1er plan (ex : abcès dentaire, infection sur cathéter...)
- Le diagnostic repose sur des arguments cliniques, bactériologiques et d'imagerie (principalement échocardiographie).
- Le *Staphylocoques* (*Staphylococcus aureus* principalement) et *Streptocoques* sont responsables de 80% des cas d'endocardites infectieuses. La porte d'entrée de l'agent infectieux causal doit être recherchée et traitée.
- L'identification de l'agent infectieux responsable est cruciale pour le diagnostic et le traitement :
- Les hémocultures aéro-anaérobies doivent être prélevées avant toute antibiothérapie en cas de suspicion d'EI.

Dans le cas **d'une endocardite à hémoculture négative** , la clé réside dans l'anamnèse et l'examen clinique qui permettent d'identifier les facteurs de risques et éventuellement les signes cliniques évocateurs de germes spécifiques, Il faut penser essentiellement aux germes communs décapités par une antibiothérapie préalable, à *Bartonella sp*, *Coxiella burnetii*, *Brucella sp*, *Chlamydia sp* et à *Tropheryma whippelii* .

Les méthodes utilisées dans le cas d'EHN sont les suivants :

- ✓ **Des examens échographiques** pour visualiser les lésions et les végétations provoquées par la multiplication des bactéries.
- ✓ **Culture prolongée** : *Bartonella henselae* , *Bartonella quintana* sur gélose au sang cuit (dite chocolat). Champignons,(surtout *Candida sp*) , group HACEK, *Brucella sp* ... etc
- ✓ **Culture enrichie** : Elle nécessite habituellement une supplémentation en gélose sanguine ou en bouillon avec du pyridoxalhydrochlorure ou de la L-cystéine. *Legionella spp* nécessite un extrait de levure de charbon de bois tamponné pour une croissance optimale. Les Mycobactéries spp nécessite l'utilisation du bouillon Middlebrook 7H13 spécialement pour *Mycobacterium tuberculosis* . La plupart des *Haemophilus spp.* Croître bien sur une gélose au chocolat classique mais exigent soit de l'hémine exogène (facteur X) ou du nicotinamide adénine dinucléotide (facteur V).
- ✓ **Sérologie** : Les tests d'immunofluorescence indirectes pour détecter des niveaux significatifs d'anticorps contre la *C burnetii* (phase I IgG titre >1:800), *Bartonella quintana*, *B henselae* (IgG \geq 1:800) , et *Legionella pneumophila* (titre d'anticorps total \geq 1:256) , des anticorps spécifiques de *Brucella melitensis* et *Mycoplasma pneumoniae* ont été détectés au moyen d'un test immunoenzymatique d'anticorps (titre \geq 1:200) , *Chlamydia sp* , *Legionella sp* sont aussi détectés par la sérologie .
- ✓ **Histologie** : La coloration de Gimenez permet de détecter des espèces de *C. burnetii* et de *Legionella* , la coloration d'argent Warthin-Starry ou Giemsa peut aider à l'identification de *Bartonella* également mais ils ne sont pas spécifiques , la coloration de Kinyoun peut également détecter des espèces mycobactériennes , elle colore aussi les grands macrophages contenant des granules rouges foncés en cas d'endocardite à *Chlamydia* . Pour la détection des champignons, la coloration argentée Gomori-Grocott fournit le meilleur contraste, la coloration PAS (Periodic Acid Schiff) détecte *Tropheryma whipelii* ...etc
- ✓ **Biologie moléculaire** : PCR eu bactérienne amplifiant le gène codant pour la sous-unité 16S de l'ARN ribosomal est effectuée pour *Bartonella henselae* , *Coxiella burnetii* , *Mycoplasma sp* , *Chlamydia sp* , *Tropheryma whipelii* , *Legionella sp* .

- Les complications cérébrales et cardiaques sont les complications les plus fréquentes et les plus graves.

- La prise en charge d'un patient atteint d'endocardite infectieuse est hospitalière et doit faire intervenir une équipe multidisciplinaire expérimentée.

- **Traitement** : antibiothérapie parentérale

Prolongée ± chirurgie valvulaire.

- Les indications de l'antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse sont restreintes aux procédures dentaires invasives chez des patients porteurs de prothèses valvulaires et/ou ayant des antécédents d'endocardite infectieuse et/ou une cardiopathie congénitale cyanogène avec shunt persistant.

CONCLUSION :

Les endocardites à hémocultures négatives (EHN) représentent environ 5% de toutes les endocardites, elle est une maladie potentiellement mortelle , son diagnostic peut être difficile et son traitement retardé, avec des conséquences néfastes sur le pronostic. La cause principale d'EHN est l'antibiothérapie introduite avant le prélèvement des hémocultures, les autres causes fréquentes comprennent les germes fastidieux, à croissance lente, et les micro-organismes non cultivables. L'identification d'un agent étiologique est cruciale dans la prise en charge des EHN , certaines bactéries peuvent être détectés par une incubation prolongée , autres exigent des milieux enrichies , la sérologie et les tests moléculaires (PCR) à large spectre du gène de l'ARNr 16S suivi du séquençage direct, ainsi que la PCR spécifique à un pathogène sont des outils diagnostics précieux dans le diagnostic des EHN. Certains auteurs ont proposé d'inclure ces techniques parmi les critères majeurs de Duke pour le diagnostic de l'endocardite infectieuse.

Puisque le traitement doit être adapté au pathogène impliqué, l'identification rapide de l'agent étiologique est critique dans la prise en charge de chaque patient.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Holland, T. L., Baddour, L. M., Bayer, A. S., Hoen, B., Miro, J. M., & Fowler, V. G. (2016). Infective endocarditis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16059. doi:10.1038/nrdp.2016.59
- 2- Martinez, G., & Valchanov, K. (2012). Infective endocarditis. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 12(3), 134–139. doi:10.1093/bjaceaccp/mks005
- 3 - Wang A. The changing epidemiology of infective endocarditis: the paradox of prophylaxis in the current and future eras. *J Am Coll Cardiol* 2012 May 29;59(22):1977–8.
- 4- Delahaye, F., & De Gevigney, G. (2019). Diagnostic de l'endocardite infectieuse. *La Presse Médicale*. doi:10.1016/j.lpm.2019.04.016
- 5 - <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/endocardite-infectieuse.html>
- 6 - Osler, W. (1885). The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *BMJ*, 1(1262), 467–470. doi:10.1136/bmj.1.1262.467
- 7 - Pierre-Edouard Fournier, MD, PhDa,b,*, Frédérique Gouriet, MD, PhDa,b, Jean-Paul Casalta, MD, Hubert Lepidi, MD, PhDa, Hervé Chaudet, MD, PhDa, Franck Thuny, MDc, Frédéric Collart, MD, PhDd, Gilbert Habib, MD, PhDe, Didier Raoult, MD, PhDa,b
- 8- Subedi, S., Jennings, Z., & Chen, S. C.-A. (2017). Laboratory Approach to the Diagnosis of Culture-Negative Infective Endocarditis. *Heart, Lung and Circulation*, 26(8), 763–771. doi:10.1016/j.hlc.2017.02.009
- 9- F. DELAHAYE Service de Cardiologie, CHU, LYON. Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur l'endocardite infectieuse
- 10 - Cahill, T. J., Baddour, L. M., Habib, G., Hoen, B., Salaun, E., Pettersson, G. B., ... Prendergast, B. D. (2017). Challenges in Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(3), 325–344. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.066
- 11- Katsouli, A., & Massad, M. G. (2013). Current Issues in the Diagnosis and Management of Blood Culture-Negative Infective and Non-Infective Endocarditis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 95(4), 1467–1474. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.10.044
- 12 - Rachael M. Liesman, a Bobbi S. Pritt, a,b,c Joseph J. Maleszewski, c Robin Patela, b
- 13- Harriet Hurrell, Ross Roberts- Thomson, Bernard D Prendergast
- 14- Matta, M., & Mainardi, J.-L. (2009). Endocardite infectieuse : du diagnostic au traitement. *EMC - Traité de Médecine AKOS*, 4(1), 1–6. doi:10.1016/s1634-6939(09)51333-6
- 15- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorni, M. G., Casalta, J.-P., Del Zotti, F., ... Zamorano, J. L. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*, 36(44), 3075–3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
- 16 - Ebato, M. (2018). Blood Culture-Negative Endocarditis. *Advanced Concepts in Endocarditis*. doi:10.5772/intechopen.76767
- 17- Robert J. H. Miller¹, Barbara Chow², Dylan Pillai³ and Deirdre Church^{3*}
- 18- Gilbert Greub^{1,2}, Julie Delaloye³ Le rôle du laboratoire de microbiologie dans le diagnostic de l'endocardite

- 19- PODGLAJEN, I., & MAINARDI, J. (2007). Apport des techniques de biologie moléculaire dans le diagnostic des endocardites infectieuses. *Réanimation*, 16(3), 193–199. doi:10.1016/j.reaurg.2007.03.001
- 20- Yang, S., & Rothman, R. E. (2004). PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *The Lancet Infectious Diseases*, 4(6), 337–348.
- 21- C Poyart 1, G Quesne, S Coulon, P Berche, P Trieu-Cuot
- 22 - Gatselis, N., Malli, E., Papadamou, G., Petinaki, E., & Dalekos, G. N. (2006). Direct Detection of *Cardiobacterium hominis* in Serum from a Patient with Infective Endocarditis by Broad-Range Bacterial PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(2), 669–672.
- 23 - Anna Gomes 1, Andor W J M Glaudemans 2, Daan J Touw 3, Joost P van Melle 4, Tineke P Willems 5, Alexander H Maass 4, Ehsan Natour 6, Niek H J Prakken 5, Ronald J H Borra 2, Peter Paul van Geel 4, Riemer H J A Slart 7, Sander van Assen 8, Bhanu Sinha 9
- 24- John L. Bruschi, BS, MD *Infect Dis Clin N Am* 31 (2017) 69–80 <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.10.006>
- 25 - Vithiya Ganesan, Shunmuga Sundaram Ponnusamy, Raja Sundaramurthy . Velammal Medical College Hospital and Research Institute, Microbiology and Interventional Cardiology, Velammal Village, Tuticorin Ring Road, Anuppanadi, Madurai, TN, India *Cardiology in the Young* (2017), 27, 1481–1487
doi:10.1017/S1047951117000506
- 26 - <https://microbiologiemedicale.fr/diagnostic-laboratoire-endocardites-hemoculture>
- 27 - A. de La Blanchardière P.-E. Fournier, E. Haustraete a, D. du Cheyron, O. Lepage Verdon , Unité des maladies infectieuses, CHU Côte-de-Nacre, avenue Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France
- 28- Skalweit, M. J. (2016). Culture Negative Endocarditis: Advances in Diagnosis and Treatment. *Contemporary Challenges in Endocarditis*. doi:10.5772/64920
- 29- Carl Boodman MD, Terence Wuerz MD MSc (Epi), Philippe Lagacé-Wiens MD , *CMAJ* 2020 December 7;192:E1723-6. doi: 10.1503/cmaj.201170
- 30- Carl Boodman MD, Terence Wuerz MD MSc (Epi), Philippe Lagacé-Wiens MD, Cite as: *CMAJ* 2020 December 7;192:E1723-6. doi: 10.1503/cmaj.201170
- 31- David Ryan Kleinman MD¹, John C Lam MD, FRCPC², Julinor Bacani MD, FRCPC³, Gregory Tyrrell PhD, , Shannon Lee Turvey , *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* : doi:10.3138/jammi-2020-0013
- 32 - Coeur - Anatomie, pathologies et traitements : www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=coeur
- 33 - Bases de la cardiologie ; <http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologie/enseignement/cardiologie/site/html/cours.pdf>
- 34- Anatomie et physiologie du cœur : www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/coeur/anatomie-et-physiologie
- 35 - Thèse de fin d'études : Epidémiologie et Microbiologie des Endocardites Infectieuses Diagnostiquées en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie présentée par : Mlle BELBOUL Khaoula et Mlle BENZID Bouthaina Belkis Juin 2019
- 36- CEEA, Endocardite infectieuse (juin 2017) : Dr Fabrice CAMOU, CHU de Bordeaux

- 37- Recommandations européennes sur la prise en charge de l'endocardite infectieuse : A. Iovino (1), S. Marchetti (1), R. Dulgheru (2), C. Oury (3), I.A. Piérard (4), P. Lancellotti (5) 2016
- 38- Endocardite infectieuse 16 octobre 2015/ par Pierre M.
- 39- Edouard, S., & Raoult, D. (2010). *Bartonella henselae*, un agent d'infections ubiquitaires. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 40(6), 319–330. doi:10.1016/j.medmal.2009.11.004
- 40 - Mottola, G., & Ghigo, E. (2013). *Coxiella burnetii*, l'agent de la fièvre Q, bloque la formation du phagolysosome. *Médecine/sciences*, 29(5), 455–457. doi:10.1051/medsci/2013295004
- 41 - Boarbi, S., Fretin, D., & Mori, M. (2016). *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q. *Canadian Journal of Microbiology*, 62(2), 102–122. doi:10.1139/cjm-2015-0551
- 42 - Jandhyala, D., Farid, S., Mahmood, M., Deziel, P., Abu Saleh, O., Raoult, D., & Beam, E. (2018). Unrecognized pre-transplant disseminated *Coxiella burnetii* infection diagnosed in a post-transplant heart-kidney recipient. *Transplant Infectious Disease*, e12962. doi:10.1111/tid.12962
- 43- Jang, Y.-R., Song, J. S., Jin, C. E., Ryu, B.-H., Park, S. Y., Lee, S.-O., ... Kim, S.-H. (2018). Molecular detection of *Coxiella burnetii* in heart valve tissue from patients with culture-negative infective endocarditis. *Medicine*, 97(34), e11881. doi:10.1097/md.00000000000011881
- 44- Bruschi, J. L. (2017). Legionnaire's Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*, 31(1), 69–80. doi:10.1016/j.idc.2016.10.006
- 45- Bruneval, P. (2001). Detection of fastidious bacteria in cardiac valves in cases of blood culture negative endocarditis. *Journal of Clinical Pathology*, 54(3), 238–240. doi:10.1136/jcp.54.3.238
- 46- Duga, C., Miras, I., & Grimont, P. A. D. (1996). Identification of *Bartonella henselae* and *B. quintana* 16S rDNA sequences by branch-, genus- and species-specific amplification. *Journal of Medical Microbiology*, 45(3), 192–199. doi:10.1099/00222615-45-3-192
- 47 - THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE
Présentée et soutenue publiquement par Lucas RICCO Le 21 Avril 2017
- 48 - ZAHAR, J., & KOUATCHET, A. (2008). Les légionelloses : mise au point. *Réanimation*, 17(3), 206–212. doi:10.1016/j.reaurg.2008.01.003
- 49 - Bruschi, J. L. (2017). Legionnaire's Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*, 31(1), 69–80. doi:10.1016/j.idc.2016.10.006
- 50- Actualités sur les infections à *Legionella* *Legionella* spp: an update. Auteurs : S. Cattana, *, G. Thizy, *, A. Michon, J.-B. Arlet, F. Lantermier, D. Lebeaux, S. Jarraud, J. Pouchot, E. Lafont
- 51- Basic Science : Traditional Cultivation and Identification <https://clinicalgate.com/traditional-cultivation-and-identification/>
- 52 - Ambrosioni, J., Martínez García, C., Llopis, J., García de la María, C., Hernández-Meneses, M., Tellez, A., ... Miró, J. M. (2018). HACEK infective endocarditis: epidemiology, clinical features outcome: A case-control study. *International Journal of Infectious Diseases*. doi:10.1016/j.ijid.2018.08.013
- 53 - B. Deleixhe (1), F. Fripiat (2), P. Léonard (2), N. Withofs (3), C. Meex (4), I. Piérard (5), M. Moutschen (6) ENDOCARDITE À AGGREGATIBACTÉRIOPHILUS SUR PROTHÈSES VALVULAIRES
- 54 - Identification of HACEK Group Bacteria from Blood Samples of Patients with Infective Endocarditis by PCR-RFLP of the 16s rRNA Gene Taichi Ishikawa, Yu Shimoyama, Yoshitoyo Kodama, Shihoko Tajika, Shigenobu Kimura and Minoru Sasaki

- 55 - Kestler, M., Muñoz, P., Marín, M., Goenaga, M. A., Idígoras Viedma, P., de Alarcón, A., ... Bouza, E. (2017). Endocarditis caused by anaerobic bacteria. *Anaerobe*, 47, 33–38. doi:10.1016/j.anaerobe.2017.04.002
- 56- Brook, I. (2008). Infective endocarditis caused by anaerobic bacteria. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 101(10), 665–676. doi:10.1016/j.acvd.2008.08.008
- 57- Brook, I. (2002). Endocarditis due to Anaerobic Bacteria. *Cardiology*, 98(1-2), 1–5. doi:10.1159/000064684
- 58- Pericàs, J. M., Cervera, C., Moreno, A., Garcia-de-la-Mària, C., Almela, M., ... Falces, C. (2018). Outcome of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis according to the length of antibiotic therapy: Preliminary data from a cohort of 78 patients. *PLOS ONE*, 13(2), e0192387. doi:10.1371/journal.pone.0192387
- 59- Entérocoque - Définition et Explications : <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Enterocoque.html>
- 60- Megran, D. W. (1992). Enterococcal Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 15(1), 63–71. doi:10.1093/clinids/15.1.63
- 61- Culture Negative Endocarditis: Advances in Diagnosis and Treatment : Marion J. Skalweit Additional information is available at the end of the chapter <http://dx.doi.org/10.5772/64920>
- 62- Rev Med Suisse 2005 F.Wälli C. Chuard C. Regamey : Endocardites à hémocultures négatives : un défi diagnostique
- 63 - Chlamydiale endocarditis: a report on ten cases J. ETIENNE*, D. ORYf, D. THOUVENOT§, F. EB||, D. RAOULTU, R. LOIRE]r, J. P. DELAHAYEf AND J. BEAUNEF *Laboratoire de Microbiologie; ^Unites de Cardiologie; \Laboratoire d'Anatomopathologie, Hopital Louis Pradel
- 64- Émile, C. (2020). Actualités sur le diagnostic étiologique des endocardites. *Option/Bio*, 31(623-624), 26–27. doi:10.1016/s0992-5945(20)30237-3
- 65- Les Staphylocoques www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=staphylocoques
- 66- Schlievert, P. M., Chuang-Smith, O. N., Peterson, M. L., Cook, L. C. C., & Dunny, G. M. (2010). *Enterococcus faecalis* Endocarditis Severity in Rabbits Is Reduced by IgG Fabs Interfering with Aggregation Substance. *PLoS ONE*, 5(10), e13194. doi:10.1371/journal.pone.0013194
- 67- Cour commu de Résidanat Juillet 2019 , L'endocardite infectieuse, N° Validation : 0825201935
- 68- Fillâtre, P., Revest, M., & Tattevin, P. (2016). Les endocardites fongiques : mise au point. *Réanimation*, 25(3), 348–360. doi:10.1007/s13546-016-1199-y
- 69- Pasha, A. K., Lee, J. Z., Low, S.-W., Desai, H., Lee, K. S., & Al Mohajer, M. (2016). Fungal Endocarditis: Update on Diagnosis and Management. *The American Journal of Medicine*, 129(10), 1037–1043. doi:10.1016/j.amjmed.2016.05.012
- 70- Yuan, S.-M. (2016). Fungal Endocarditis. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. doi:10.5935/1678-9741.20160026
- 71- Sharara, S. L., Tayyar, R., Kanafani, Z. A., & Kanj, S. S. (2016). HACEK endocarditis: a review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 14(6), 539–545. doi:10.1080/14787210.2016.1184085
- 72- Kumaraswamy, M., Do, C., Sakoulas, G., Nonejuie, P., Tseng, G. W., King, H., ... Nizet, V. (2018). *Listeria monocytogenes* endocarditis: case report, review of the literature, and laboratory evaluation of potential novel antibiotic synergies. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 51(3), 468–478. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.12.032

- 73-Valckx, W. J. A. R. M., Lutgens, S. P. M., Haerkens-Arends, H. E., Barneveld, P. C., Beutler, J. J., & Hoogeveen, E. K. (2017). *Listeria Endocarditis: A Diagnostic Challenge*. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 5(2), 232470961769899. doi:10.1177/2324709617698995
- 74- Tsarfati, E., & Sutherland, R. (2016). Whipple's disease. *British Journal of Hospital Medicine*, 77(6), C82–C85. doi:10.12968/hmed.2016.77.6.c82
- 75- Le Bot, A., Jégo, P., Donal, E., Flécher, E., Revest, M., & Tattevin, P. (2018). Les endocardites non infectieuses. *La Revue de Médecine Interne*. doi:10.1016/j.revmed.2018.03.020
- 76- Ramiandrisoa, L. R., Raveloson, H. F. R., Rakotoniaina, D. M., Rabearivony, N., & Rakotoarimanana, S. (2019). Endocardite de Libman-Sacks surinfectée: à propos d'un cas. *Pan African Medical Journal*, 33. doi:10.11604/pamj.2019.33.97.9597
- 77- Endocardite infectieuse (lésions de Janeway)
www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/v27405881_fr
- 78 - Actualités thérapeutiques dans l'endocardite infectieuse : Drs STELLA MARCHETTA a, ALESSANDRA IOVINO a, Prs PATRIZIO LANCELLOTTI a et LUC PIÉRARD a *Rev Med Suisse* 2016 ; 12 : 1358-61
- 79- Hoen, B., Elfarra, M., Huttin, O., Goehringer, F., Venner, C., & Selton-Suty, C. (2019). Traitement de l'endocardite infectieuse. *La Presse Médicale*. doi:10.1016/j.lpm.2019.04.015
- 80 - Selton-Suty, C., Goehringer, F., Venner, C., Thivilier, C., Huttin, O., & Hoen, B. (2019). Complications et pronostic de l'endocardite infectieuse. *La Presse Médicale*. doi:10.1016/j.lpm.2019.04.002
- 81- F.Wälli ; C. Chuard ; C. Regamey Endocardites à hémocultures négatives : un défi diagnostique *Revue Médicale Suisse* –www.revmed.ch–12octobre2005
- 82- Drs FRÉDÉRIC BAROZ , PRISCILE CLÉMENT , MONICA LEVY et HERVÉ DUPLAIN : Endocardite à germe inhabituel.
- 83 - lin cH, Hsu rB. Infective endocarditis caused by nutritionally variant Streptococci. *Am J Med sci* 2007;334:235-9.
- 84- Endocarditis Caused by Abiotrophia and Granulicatella Species : Gul Madison, Reshma Golamari and Priyanka Bhattacharya Additional information is available at the end of the chapter .
- 85- Endocardites infectieuses E. MONTASSIER , E. BATARD, N. GOFFINET, D. BOUTOILLE, J.P. GUEFFET, T. SENAGE, J. CAILLON1, G. POTEL
- 86- Endocardite infectieuse : expérience du service de cardiologie de l'établissement hospitalo-universitaire Oran Infectious endocarditis: Experience of a cardiology department at Oran university hospital N.F. Benatta a,*, D.D. Batouche a, S. Benouaz b, M.A. Djazouli a