

BAMMERT, ANTOINE . – 10 ANS D’ENDOCARDITES INFECTIEUSES AU CHU DE NANTES (1994-2003)

1. DONNEES GENERALES SUR L’ENDOCARDITE INFECTIEUSE	4
1.1. DEFINITION	4
1.2. HISTORIQUE	4
1.3. PATHOGENIE	5
1.3.1. Développement de l’infection	5
1.3.2. Pathogénie des phénomènes immunologiques de la maladie	11
1.3.3. Les facteurs de risque de l’EI	12
1.3.4. Schéma général	13
1.4. ANATOMOPATHOLOGIE	14
1.4.1. Macroscopie	14
1.4.2. Microscopie	22
1.5. LES GERMES DE L’EI	25
1.5.1. Les germes principaux de l’EI	25
1.5.2. Les Autres germes	26
1.6. EPIDEMIOLOGIE	28
1.6.1. Incidence	28
1.6.2. Cardiopathie sous jacente	28
1.6.3. Age et sexe	29
1.6.4. Localisation de l’EI	30
1.6.5. Porte d’entrée	30
1.6.6. Germes	31
1.6.7. Tendances évolutives	31
1.7. DIAGNOSTIC	33
1.7.1. Clinique	33
1.7.2. Microbiologie	36
1.7.3. Echocardiographie	42
1.7.4. Anatomopathologie	47
1.7.5. Classifications et formes cliniques	48
1.7.6. Retard diagnostique	50
1.7.7. Diagnostic différentiel	50
1.7.8. Critères diagnostiques	51
1.8. COMPLICATIONS	54
1.8.1. Complications cardiaques	54
1.8.2. Complications extracardiaques	55
1.8.3. Fièvre prolongée	59
1.8.4. Récidive	59
1.9. TRAITEMENT	60
1.9.1. Traitement médical	60
1.9.2. Traitement chirurgical	63
1.9.3. Traitement préventif	68
1.10. PRONOSTIC	70
2. MISE AU POINT SUR LES ENDOCARDITES A HEMOCULTURES NEGATIVES	72
2.1. EPIDEMIOLOGIE	72
2.2. VALIDITE DES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L’EI	72
2.3. ETIOLOGIE DES EHN	73
2.3.1. Classification	73
2.3.2. Hémocultures négativées par une antibiothérapie préalable	74
2.3.3. Endocardites à hémocultures négatives « vraies »	75
2.4. EXAMENS BIOLOGIQUES DE SECONDE INTENTION	81
2.4.1. Techniques de culture	81
2.4.2. Sérologies	82
2.4.3. Histologie	82
2.4.4. Immunohistologie	82
2.4.5. Microscopie électronique	83

2.4.6. PCR	83
2.5. PRONOSTIC DES EHN	86
2.5.1. EHP et EHN	86
2.5.2. Critères pronostiques au sein des EHN.....	87
3. PATIENTS, MATERIEL ET METHODE.....	88
3.1. POPULATION ETUDIEE	88
3.2. DONNEES RECUEILLIES.....	88
3.2.1. Données administratives.....	88
3.2.2. Terrain.....	88
3.2.3. Données cliniques.....	89
3.2.4. Echocardiographie	89
3.2.5. Données biologiques.....	90
3.2.6. Anatomopathologie.....	91
3.2.7. Porte d'entrée.....	91
3.2.8. Evolution.....	91
3.2.9. Antibiothérapie.....	91
3.2.10. Traitement chirurgical.....	91
3.2.11. Evolution ultérieure.....	91
3.3. CRITERES DIAGNOSTIQUES	92
3.4. ANALYSES STATISTIQUES	92
4. RESULTATS.....	93
4.1. DONNEES DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	93
4.1.1. Cas retenus	93
4.1.2. Caractéristiques épidémiologiques.....	93
4.1.3. Eléments du diagnostic	94
4.1.3. Localisation de l'EI	94
4.1.4. Distribution des germes et porte d'entrée	95
4.1.5. Constatations échographiques.....	96
4.1.6. Traitement.....	96
4.1.7. Evolution.....	97
4.2. CARACTERISTIQUES DES EI SUR PROTHESE	98
4.3. ENDOCARDITES A HEMOCULTURES NEGATIVES	101
4.3.1. Données épidémiologiques	101
4.3.2. Diagnostic positif.....	102
4.3.3. Porte d'entrée.....	103
4.3.4. Constatations échographiques.....	103
4.3.5. Diagnostic microbiologique	104
4.3.6. Evolution et pronostic.....	107
5. DISCUSSION.....	109
5.1. LIMITES DE L'ETUDE	109
5.1.1. Caractère rétrospectif de l'étude.....	109
5.1.2. Hémodcultures positives tardives	110
5.1.3. Biais de sélection.....	110
5.2. ANALYSE DES RESULTATS	111
5.2.1. Ensemble des 270 cas.....	111
5.2.2. Cas particuliers des EHN.....	115
5.3. PROPOSITIONS DE PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DE L'EHN	119
5.3.1. Anamnèse et clinique.....	119
5.3.2. Conduite des examens biologiques.....	120
6. CONCLUSION.....	123
7. BIBLIOGRAPHIE.....	125

Objectifs Généraux

L'endocardite infectieuse est une pathologie grave dont la prévalence ne semble pas diminuer.

Cette étude poursuit plusieurs buts.

Le premier est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, bactériologiques, l'évolution et la prise en charge des patients atteints de cette pathologie hospitalisés dans les services de cardiologie et de chirurgie cardiaque du CHU de Nantes au cours des dix dernières années.

Nous nous intéressons ensuite au cas particulier des endocardites infectieuses à hémocultures négatives et comparons leurs caractéristiques à celle des endocardites à hémocultures positives.

Enfin nous proposons une stratégie diagnostique face aux endocardites à hémocultures négatives après avoir passé en revue les techniques les plus récentes mises à notre disposition.

1. Données générales sur l'endocardite infectieuse

1.1. Définition

L'endocardite infectieuse (EI) se caractérise par la greffe d'un micro-organisme (bactérie ou mycose) sur l'endocarde valvulaire ou mural (EI sur valves natives, EI murales), sur une prothèse intracardiaque (EI sur prothèse) ou l'endothélium des gros vaisseaux thoraciques responsable de lésions ulcéro-végétantes.

Longtemps, on a parlé d'endocardite bactérienne, mais la liste des micro-organismes responsables d'EI s'est enrichie d'agents non strictement bactériens.

Comme nous le verrons, il s'agit d'une maladie à triple expression : cardiaque, infectieuse et immunologique.

1.2. Historique

La maladie a été décrite initialement en 1852 par Senshouse Kirkes¹ qui établit le lien entre les lésions ulcéro-végétantes de l'endocarde et les complications infectieuses et emboliques de la maladie. En 1885, William Osler² introduit la notion d'*endocardite lente*, devenue depuis *maladie d'Osler*. Au milieu du 20^e siècle, alors que le pronostic spontané de cette maladie était constamment fatal, l'utilisation de la pénicilline laisse entrevoir l'espoir de stériliser la greffe infectieuse, à condition que la maladie soit diagnostiquée précocement.³

Depuis le début des années 60, on a recours à la chirurgie en pleine phase septique, en cas de destruction valvulaire sévère, ce qui a bouleversé le pronostic de la maladie.

D'année en année, le développement des techniques microbiologiques permettant la mise en évidence de nouveaux pathogènes et le développement des techniques d'imagerie notamment l'échographie cardiaque ont révolutionné le diagnostic de l'EI et de ses complications.

Depuis 20 ans, les études consacrées à l'EI se multiplient pour établir des stratégies de prise en charge. Ces stratégies font aujourd'hui l'objet de consensus. Elles sont basées sur des critères pathologiques, cliniques, biologiques et échographiques qui permettent d'affirmer le diagnostic positif, de décider du traitement antibiotique et du recours à la chirurgie dans des conditions optimales.

1.3. Pathogénie

1.3.1. Développement de l'infection

1.3.1.1. Lésions cardiaques sous-jacentes

La notion qu'une anomalie valvulaire congénitale ou acquise est à l'origine de la majorité des endocardites infectieuses est connue depuis des années.

A. Les lésions de l'endocarde

Elles jouent un rôle physiopathologique majeur dans la survenue de l'EI car l'endocarde normal n'est pas thrombogénique et il est pauvre en récepteurs pour la plupart des bactéries. On décrit des lésions mécaniques (érosion) et inflammatoires (activation) de l'endocarde.

Lésions mécaniques de l'endocarde.

En 1972 Durack⁵, montre chez le lapin que 8 inoculations de 10^9 streptocoques ne permettent d'infecter que le quart des animaux, alors que si un cathéter est venu léser l'endothélium valvulaire préalablement à l'inoculation bactérienne, tous les animaux sont infectés après une seule inoculation de 10^8 streptocoques.

Cette observation est à l'origine du concept pathogénique proposé pour l'EI : l'érosion de l'endothélium valvulaire conduit rapidement à un dépôt de plaquettes et de fibrine, ce petit caillot ou *endocardite thrombotique non bactérienne*⁶ constitue le point de départ de la maladie, car elle devient ensuite une cible majeure de colonisation pour des micro-organismes circulants.

La majorité des cardiopathies valvulaires s'accompagne de lésions mécaniques de l'endocarde : maladies valvulaires dégénératives ou myxoïdes, séquelles d'endocardite rhumatismale ou infectieuse.

La force du flux dénude un endothélium irrégulier ce qui favorise l'agrégat de fibrine et de plaquettes. Ce phénomène s'auto entretient.⁶

Lésions inflammatoires de l'endocarde.

En dehors de ces phénomènes mécaniques, il peut se produire un *stress endothélial exogène*, activant l'endocarde vers un phénotype inflammatoire.

Ce phénomène est décrit dans de nombreuses situations cliniques : les infections systémiques sévères (états de choc septiques, toxicomanie IV), l'exposition au froid ou la proximité de corps étrangers (sondes de pace maker, cathéters centraux) expliquant certaines endocardites sur valves antérieurement saines ou au cours des cancers (endocardites marastiques), des connectivites (endocardites de Liebman-Sacks) et chez les insuffisants rénaux hémodialysés.

Au cours de cet état, l'endocarde expose de nombreuses molécules d'adhésion comme les intégrines β_1 qui ont la capacité de se lier à la fibronectine.

B. Cas particuliers des prothèses valvulaires

Il en existe de nombreux types: prothèses mécaniques, bioprothèses (xéno greffes, stentées ou non), homogreffes, et matériels utilisés pour la réparation des valves natives : anneaux et « patchs ». Ces infections s'intègrent dans le cadre plus général des infections d'implants chirurgicaux.

Il existe deux modes de contamination bactérienne : soit l'infection survient lors de la pose avec un point de départ local, soit comme pour les valves natives, la prothèse est colonisée secondairement au cours d'un épisode de bactériémie, à partir d'un foyer périphérique.

Les prothèses mécaniques, constituées de matériaux anorganiques (métal, pyrolyte...) n'offrent normalement pas d'adhérence aux micro-organismes tant qu'elles sont libres de matériel thrombotique.⁸ Les infections sur ces prothèses se greffent sur des microthrombi qui se forment à proximité de l'anneau au niveau de zones de micro-fuites ou au niveau de sa zone d'insertion.

Pour les prothèses formées de tissus devitalisés (bioprothèses, homogreffes, patchs), la pathogénie est plus voisine des infections sur valves natives, mais elles offrent vis-à-vis des micro-organismes une susceptibilité beaucoup plus importante (endothélialisation retardée et incomplète, inflammation péri opératoire, micro-fuites).

La présence d'une prothèse valvulaire cardiaque, qu'il s'agisse d'une prothèse mécanique, d'une bioprothèse ou d'une homogreffe constitue un facteur prédisposant majeur à la survenue de l'EI.

1.3.1.2.. Circulation et adhérence des germes: naissance de la végétation

A. Bactériémie

De nombreuses procédures médico-chirurgicales sur des sites non stériles peuvent provoquer une bactériémie. De telles bactériémies sont généralement de faible intensité et courtes (1-100 CFU/ml et <10 min dans le cas d'une extraction dentaire). Cependant, elles peuvent entraîner une EI chez un patient présentant des lésions valvulaires préexistantes.

Des épisodes de bactériémie transitoire peuvent aussi se produire durant le brossage des dents, la mastication et d'autres activités normales.⁹

Des foyers infectieux quiescents (de toutes origines) peuvent aussi être à l'origine d'épisodes de bactériémies.

B. Colonisation de la valve

2 modes de colonisation sont possibles selon les lésions initiales de l'endocarde.¹⁰

Sur un endocarde ulcéré.

L'excoriation de l'endothélium entraîne un contact direct entre le sang et le compartiment sous endothélial de l'hôte comprenant les protéines de la matrice extracellulaire notamment la thromboplastine et le facteur tissulaire qui initient la coagulation (cf. fig. 1 : A). Le caillot ainsi formé, riche en fibrine, fibronectine et plaquettes constitue une *végétation thrombotique non bactérienne* dont sont avides les principaux micro-organismes responsables d'EI.

La fibronectine semble jouer un rôle central en se liant aux intégrines β_1 à la surface des cellules endocardiques. Elle possède des domaines fonctionnels multiples et peut se lier dans le même temps à la fibrine, au collagène, aux cellules endothéliales et aux bactéries. Les bactéries fixées attirent et activent les monocytes circulants qui vont libérer du facteur tissulaire et des cytokines. Ces cytokines et facteurs procoagulants vont contribuer à l'élargissement du caillot initial en déclenchant la cascade de la coagulation et en activant les cellules endothéliales à proximité, ainsi que les plaquettes. Ce caillot devient alors véritablement une végétation.

Sur un endocarde inflammatoire.

Dans ce cas, l'endocarde est intact mais il est activé (fig. 1 : B). Il change son phénotype et répond à l'inflammation par l'expression à sa surface de diverses molécules comme les intégrines β_1 qui forment un continuum entre le cytosquelette et la surface endothéliale et sont capables de se lier à la fibronectine.

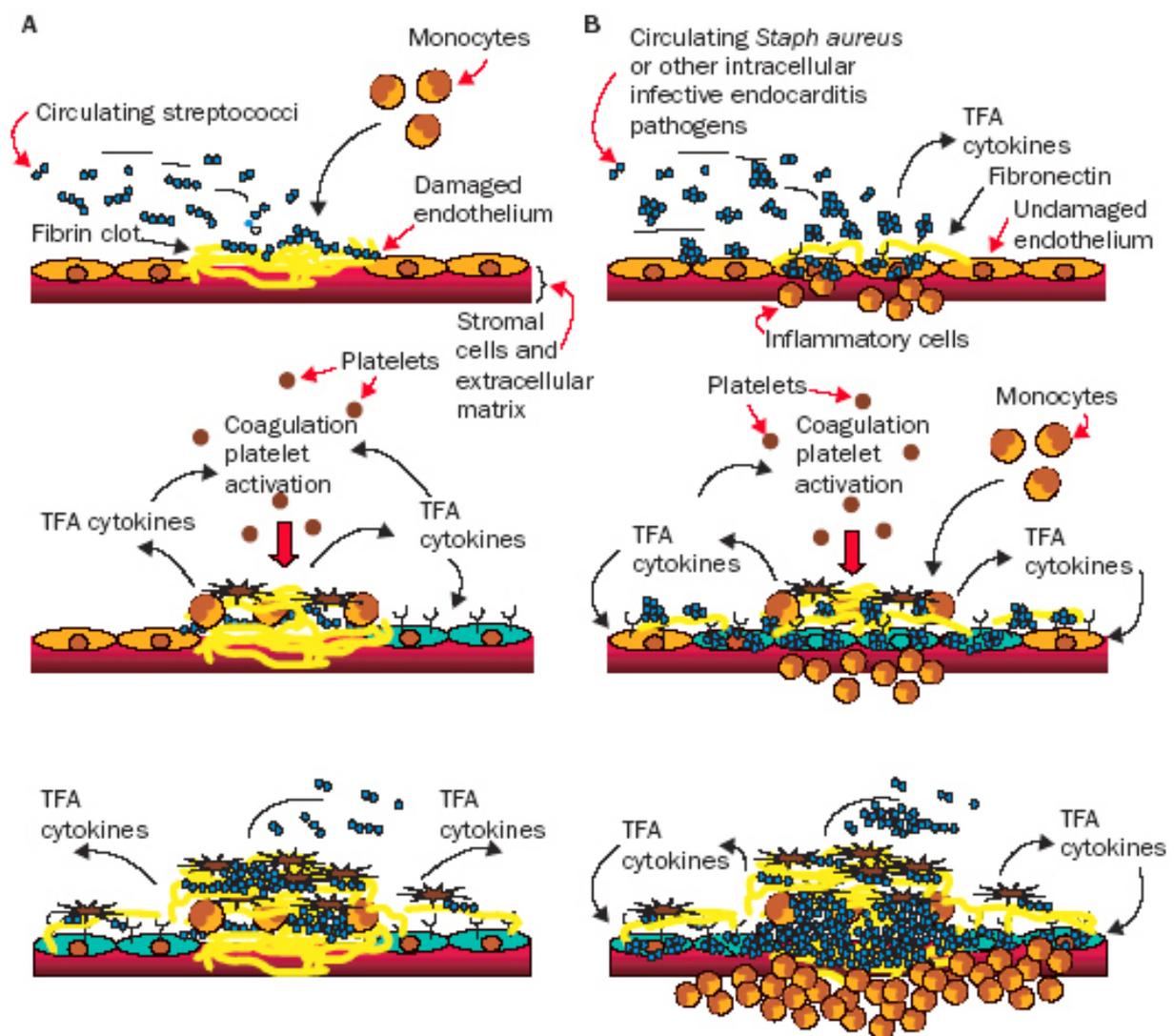


Figure 1 : Etapes précoces de la colonisation bactérienne d'une valve.¹¹ (A) Colonisation d'un endocarde ulcéré : Adhésion de streptocoques circulants à des caillots de fibrine (panneau du haut); activation des monocytes de l'hôte par les germes fixés (panneau central) ; développement de la végétation par activation des plaquettes et des cellules endothéliales adjacentes (panneau du bas). **(B) Colonisation d'un endocarde inflammatoire :** Adhésion des bactéries sur les cellules endocardiques activées (panneau du haut); déclenchement de la cascade de coagulation et formation d'une végétation (panneau central); internalisation des bactéries, lyse endothéliale et croissance de la végétation (panneau du bas).

La fibronectine constitue une véritable amarre pour la majorité des agents bactériens circulants responsables d'EI, qui possèdent de leur côté des protéines de surface spécifiques capables de se lier à la fibronectine.

Une fois arrimées, les bactéries peuvent initier de façon active le développement de la végétation et leur internalisation en utilisant les cellules de l'hôte.

C. Facteurs liés aux micro-organismes infectants

Il existe un lien entre la capacité d'adhérence d'un micro-organisme sur une matrice fibrino-plaquettaire et sa capacité à produire une endocardite.

Les micro-organismes les plus fréquemment responsables d'EI sont ceux qui sont le plus à même d'adhérer aux valves lésées.¹¹ Ainsi, ensemble, les streptocoques, les entérocoques et les staphylocoques, sont généralement responsables de plus de 80 % des EI.¹⁴ Ces bactéries possèdent des protéines de surface spécifiques destinées à leur adhésion (adhésines).

Le staphylocoque doré possède par exemple des molécules spécifiques de liaison au fibrinogène appelées *clumping factor* (facteur d'ancrage) et à la fibronectine impliquées dans la colonisation des microthrombi.¹⁵ Les streptocoques utilisent des adhésines de surface, des facteurs d'activation plaquettaires (PAF) et des exopolysaccharides.

Une invasion endothéliale peut parfois survenir dans les cas rares d'endocardites liées à des pathogènes à développement intracellulaire comme *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q, *Chlamydiae*, *Legionella* et *Bartonella* mais ces phénomènes sont mal connus.

1.3.1.3. Croissance de la végétation et persistance bactérienne in situ

Après avoir colonisé la valve, les micro-organismes doivent éviter les défenses de l'hôte pour survivre. La maturation de la végétation va leur permettre de persister car ils s'y enveloppent totalement.

Les germes ont la capacité de déclencher la production de facteur tissulaire par les monocytes locaux et d'induire l'activation et l'agrégation des plaquettes afin d'élaborer une véritable coque externe protectrice. Les plaquettes sont un des constituants principaux de la végétation bactérienne.¹⁶

Au sein du nidus central, la densité bactérienne est forte (10^9 à 10^{10} bactéries par gramme de tissu) pouvant entraîner le ralentissement du métabolisme bactérien les rendant moins sensibles au traitement antibiotique.¹⁷

Les cellules phagocytaires ainsi que les agents anti-infectieux pénètrent mal dans ce site protégé permettant ainsi la survie et la croissance des germes.

Les végétations récentes sont donc constituées d'un agrégat de bactéries, de plaquettes, de fibrine et de quelques leucocytes à la surface de la valve.

1.3.1.4. Invasion tissulaire locale

L'invasion tissulaire, l'abcédation et la dissémination sont trois stades d'évolution de l'EI.

A partir de la végétation, l'infection va se propager dans le tissu valvulaire selon des modalités variant selon la localisation de la lésion initiale et le type de germe.

Les ulcérations des valves sont dues à la fragilisation du tissu valvulaire consécutives à la nécrose de ses constituants (collagène essentiellement) par les toxines bactériennes, les agents protéolytiques des polynucléaires neutrophiles et les cytokines des monocytes.

Le staphylocoque doré par exemple entraîne des destructions importantes car il produit des exoenzymes qui transforment le tissu local de l'hôte en nutriments nécessaires à sa croissance.

1.3.1.5. Dissémination de l'infection

La végétation est le point de départ de l'infection à partir duquel l'infection se généralise et va gagner d'autres organes par deux phénomènes : la bactériémie et le phénomène embolique.

La bactériémie au cours de l'EI a la spécificité d'être constante mais son intensité est généralement faible de l'ordre de 1 à 30 bactéries par millilitre de sang.²⁵

Cette bactériémie entraîne l'activation du système immunitaire et engendre un syndrome inflammatoire généralisé. Elle n'entraîne que rarement de répercussions hémodynamiques (sepsis sévère, choc septique).

L'extrême fragilité et le caractère friable de la végétation soumise à des flux sanguins importants et aux mouvements des valves sur lesquelles elle est implantée est à l'origine du phénomène embolique. Il peut s'agir de micro-embolies ou de macro-embolies entraînant une symptomatologie variable : tantôt à prédominance ischémique (AVC, ischémie aiguë de membre), tantôt à prédominance infectieuse lorsque l'infection s'est propagée dans l'organe embolisé (abcès rénal, spondylodiscite ...).

1.3.2. Pathogénie des phénomènes immunologiques de la maladie

Toute production d'anticorps s'accompagne de la présence dans le sang de complexes immuns circulants (CIC). Ils sont constitués d'un mélange en proportion variable d'immunoglobulines et d'antigènes correspondants. Ils entraînent une activation du complément.

Dans l'EI, les patients développent généralement des titres élevés de CIC et l'activation du complément intervient par la voie classique.

Dans tout processus infectieux, l'activation du complément est nécessaire pour une réponse immune et inflammatoire correcte, mais quand cette activation est trop importante, elle peut causer des dégâts tissulaires. Certains CIC peuvent se révéler pathogènes et induire des lésions diverses dans les vaisseaux et les tissus : cf. fig. 2. Ces phénomènes sont formellement incriminés dans la constitution de lésions rénales (glomérulonéphrite post-infectieuse), des signes articulaires (polyarthralgies) et de la plupart des manifestations cutanées spécifiques de l'EI (érythème de Janeway, faux panaris d'Osler...), mais aussi probablement dans la genèse de certaines complications vasculaires.

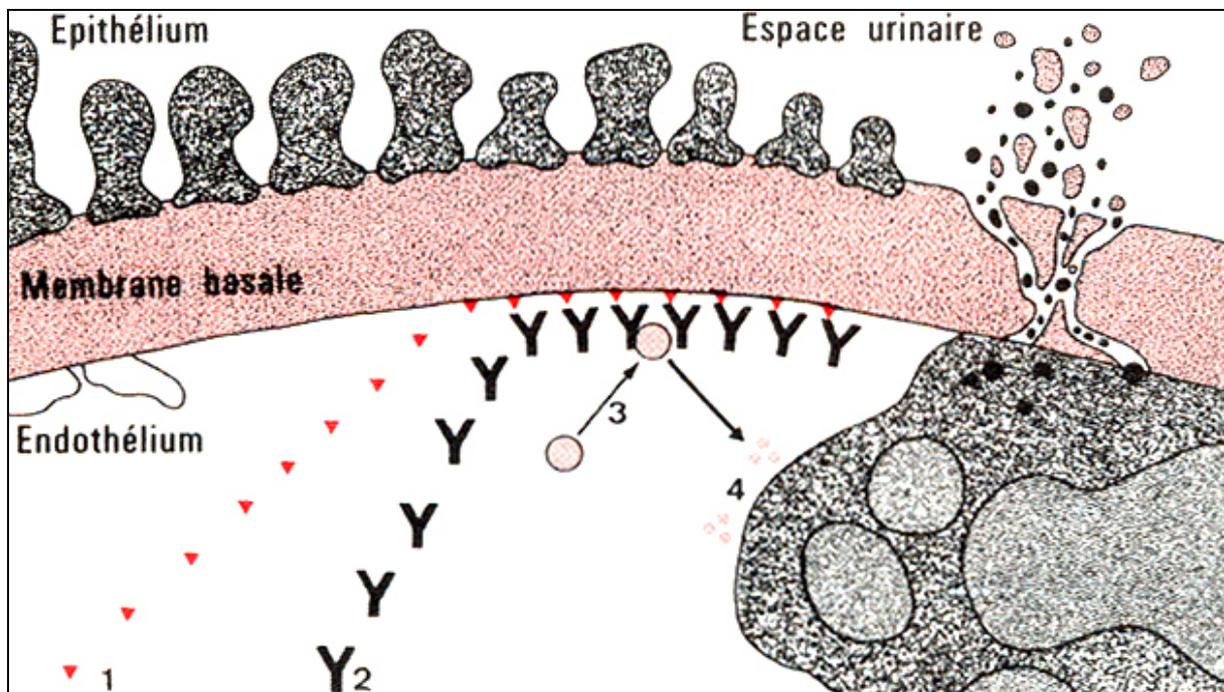


Figure 2 : Glomérulonéphrite par dépôts de complexes immuns.

1. L'antigène se fixe sur la membrane basale glomérulaire; 2. L'anticorps se lie à l'antigène; 3. Le CI ainsi formé active le complément; 4. Celui-ci attire les polynucléaires qui libèrent leurs enzymes lysosomiales.

1.3.3. Les facteurs de risque de l'EI

1.3.3.1. Cardiopathies à risque

Toutes les cardiopathies ne sont pas à risque d'EI et parmi celles qui le sont, toutes ne présentent pas le même risque de greffe infectieuse. La stratification de ce risque permet de guider la prévention de l'EI lorsqu'un geste risquant de produire une bactériémie est nécessaire. Le tableau 1 présente la classification de la société de pathologie infectieuse de langue française.¹³

La présence d'une prothèse valvulaire, les cardiopathies congénitales cyanogènes et un antécédent d'EI sont à très haut risque d'EI.

Classiquement, les fuites valvulaires sont plus à risque que les sténoses et les valvulopathies aortiques sont plus à risque que les valvulopathies mitrales.

Il faut noter que le cas du rétrécissement mitral (RM) isolé est sujet à discussion, la classification de la société européenne de cardiologie⁴⁴ l'inclut par exemple dans le groupe des cardiopathies à risque modéré, car les cas d'EI sur RM sont rares mais existent.

Concernant les stimulateurs cardiaques, on estime que le risque est essentiellement lié à la pose (qui doit être encadrée systématiquement d'une antibioprofylaxie) mais que ce matériel ne constitue pas en soi une cardiopathie à risque.

Tableau 1: Stratification du risque d'EI en fonction de la cardiopathie sous-jacente.¹³

Risque élevé (groupe 1)	Risque moyen (groupe 2)	Risque faible (groupe 3)
Prothèses valvulaires (mécaniques, bioprothèses, homogreffes)	Valvulopathies : IA, IM, RA	Pacemaker
Cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées et dérivations chirurgicales	PVM avec IM et/ou épaissement valvulaire	Cardiopathies réparées sans shunt résiduel ni anomalie valvulaire ni matériel prothétique
Antécédent d'endocardite infectieuse	Bicuspidie aortique	Shunts opérés depuis plus de 6 mois
	Cardiopathies congénitales non cyanogènes sauf CIA	Petites CIV trabéculées apicales
	Cardiomyopathie hypertrophique obstructive	Souffles innocents et fonctionnels
		CIA
PVM : prolapsus valvulaire mitral IA : insuffisance aortique IM : insuffisance mitrale	RA : rétrécissement aortique CIA : communication inter-auriculaire CIV : communication inter-ventriculaire	

1.3.3.2. Terrain prédisposant

L'âge avancé, les syndromes inflammatoires chroniques prédisposant aux végétations non thrombotiques, l'immunodépression, la mauvaise hygiène buccale, la toxicomanie IV, l'hémodialyse et le diabète sont aussi considérés comme des facteurs de risque d'EI.¹⁵

L'infection à VIH ne semble pas augmenter la fréquence de l'EI en cas de toxicomanie IV.⁵⁰

1.3.4. Schéma général

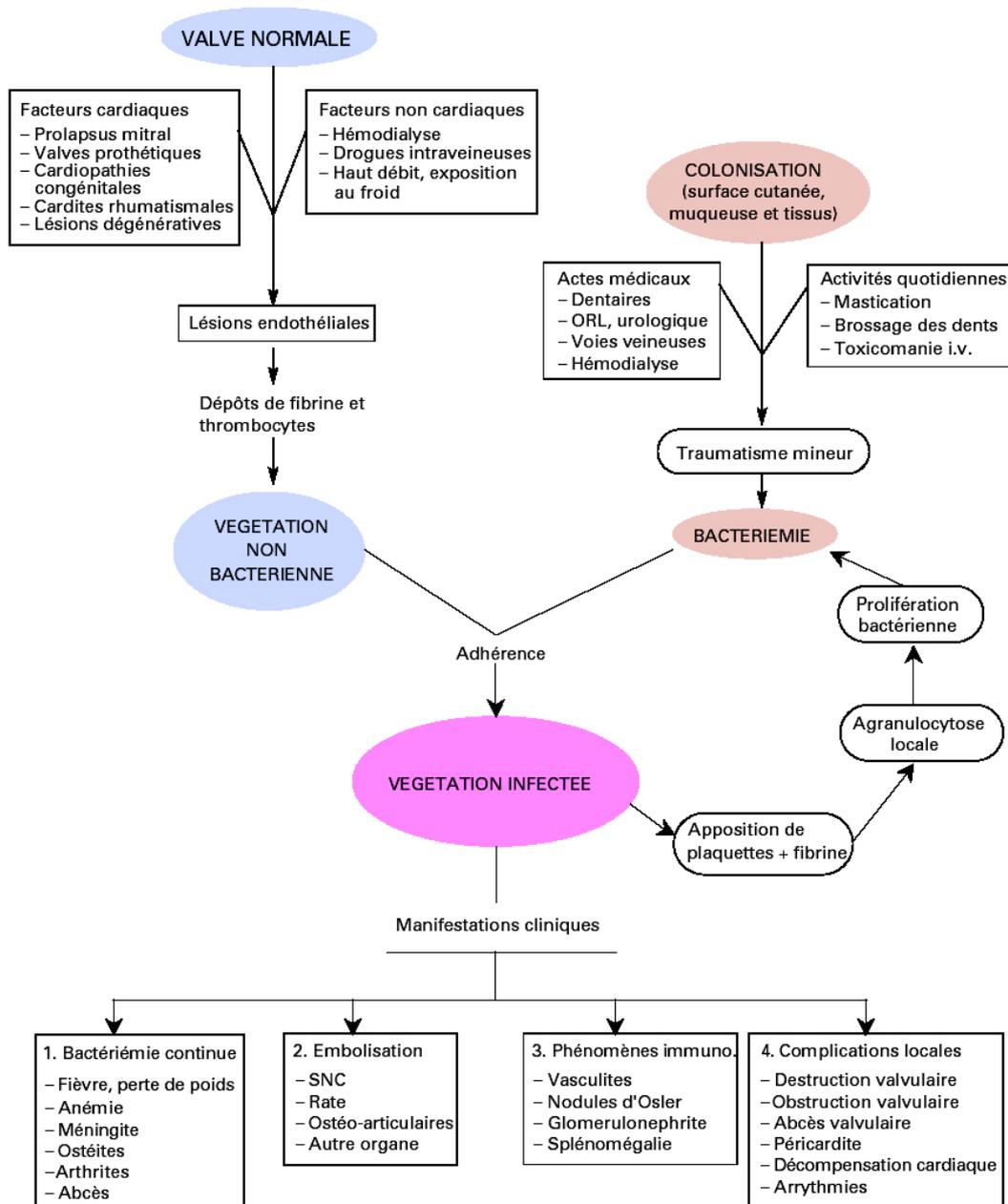


Figure 3 : Schéma général de la pathogénie de l'EI.

1.4. Anatomopathologie

1.4.1. Macroscopie

1.4.1.1. Lésions orificielles

A. Lésions ulcérovégétantes

Les ulcérations sont plus ou moins étendues, se limitant parfois à une simple échancrure du bord libre, allant jusqu'à la perforation valvulaire de diamètre variable, arrondie à l'emporte-pièce ou à contours déchiquetés. Parfois, la résorption du tissu valvulaire va jusqu'au tissu fibreux de l'anneau.

Les végétations débutent généralement sur une ligne d'occlusion. Leur morphologie est variable selon le type d'agent infectant et l'activité de la maladie. D'abord minimes, d'aspect miliaire, elles peuvent augmenter considérablement de taille aboutissant à des masses sessiles largement implantées sur la valve ou pédiculées, mobiles dans le courant sanguin pouvant atteindre 4 à 5 cm de long (fig. 4 et 5).



Figure 4: Enormes végétations de la valve aortique



Fig. 5 : Végétations friables et ulcérations destructrices de la valve mitrale.

Le risque de détachement et de migration des végétations pédiculées est beaucoup plus élevé que celui des végétations sessiles.

Les dysfonctions valvulaires engendrées par les lésions ulcéro-végétantes sont fonction de l'état de l'orifice avant la greffe infectieuse et de l'importance des dégâts induits par celle-ci à la valve.

Certaines petites ulcérations ou certaines végétations de petite taille n'entraînent qu'une dysfonction valvulaire minimale.

La fibrose des lésions stérilisées par l'antibiothérapie permet de parler de guérison anatomique.

Beaucoup plus fréquentes sont les mutilations importantes, génératrices de dysfonctions valvulaires sévères qui conduisent à l'insuffisance cardiaque et imposent dans nombre de cas, le recours à une chirurgie valvulaire non différée.

B. Selon la localisation

L'aspect des lésions varie en fonction de leur localisation.

L'endocardite aortique entraîne souvent une perforation d'un ou plusieurs nids sigmoïdiens, les végétations pédiculées peuvent être très longues, avec plusieurs conséquences possibles : fracture de la partie distale de la végétation avec migration du fragment libre vers une artère coronaire, cérébrale ou viscérale ou enclavement de la végétation dans un ostium coronaire.

L'atteinte mitrale est liée soit à une greffe infectieuse première sur la valve mitrale, soit à l'atteinte de la grande valve mitrale par le jet régurgitant infecté d'une insuffisance aortique. Dans les deux cas, on observe souvent des anévrysmes préperforatifs, puis des perforations de la grande valve. La greffe bactérienne peut également entraîner la rupture des cordages tendineux. Les végétations sont de calibre variable : les volumineuses végétations, pseudotumorales, qui sont surtout observées dans les EI fongiques peuvent avoir un effet sténosant rapide.



Fig. 6 : EI mitrale : Perforation de la grande valve mitrale.

Dans les atteintes tricuspide et pulmonaire, les végétations sont souvent accessibles à une exérèse chirurgicale sans remplacement de la valve.

C. Lésions séquellaires de l'EI guérie

Au niveau des valves, les lésions cicatricielles sont plus ou moins importantes. Un discret épaissement fibreux de l'étoffe valvulaire peut n'entraîner qu'une dysfonction orificielle mineure. Les perforations valvulaires à bords mousse, les ruptures de cordages peuvent au contraire entraîner une dysfonction valvulaire sévère.

Les végétations deviennent fermes, d'un blanc grisâtre. Celles qui sont pédiculées peuvent se détacher même après la guérison bactériologique.

1.4.1.2. Lésions cardiaques des endocardites compliquées

L'extension se fait de proche en proche ou par phénomène embolique.

A. abcès cardiaques

Ils sont liés à la propagation directe de l'infection valvulaire à l'anneau fibreux. Ils sont plus fréquents dans les EI sur sténose valvulaire aortique calcifiée et sur prothèse valvulaire.

L'extension de l'infection de l'orifice aortique vers le noyau fibreux central à la partie haute du septum interventriculaire rend compte des troubles conductifs. Le nœud atrio-ventriculaire, le faisceau de His et la partie proximale de ses branches peuvent aussi être atteints comme le montre la figure 7.

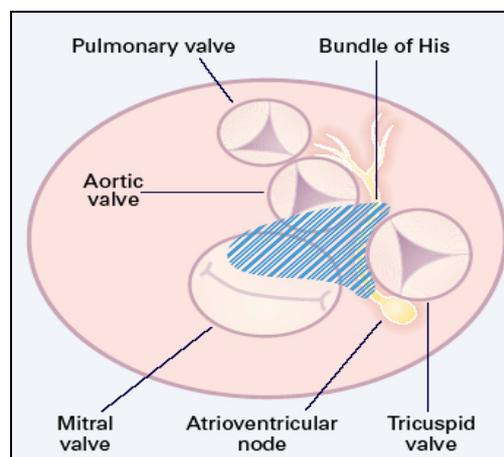


Figure 7 : Localisation des zones d'abcédation intracardiaques les plus fréquentes. Relations avec les voies de conduction.²²

De petits infiltrats inflammatoires peuvent régresser sous antibiothérapie, mais dans la plupart des cas, les abcès septaux entraînent une destruction totale et irréversible des voies de conduction. Ces abcès se présentent souvent comme une cavité néoformée à parois épaisses, plus ou moins détergée, ouverte dans la cavité ventriculaire gauche (cf. fig. 8).

Le caractère gangréneux, extensif de certains abcès les oppose aux formes mieux collectées ayant une membrane bien circonscrite.

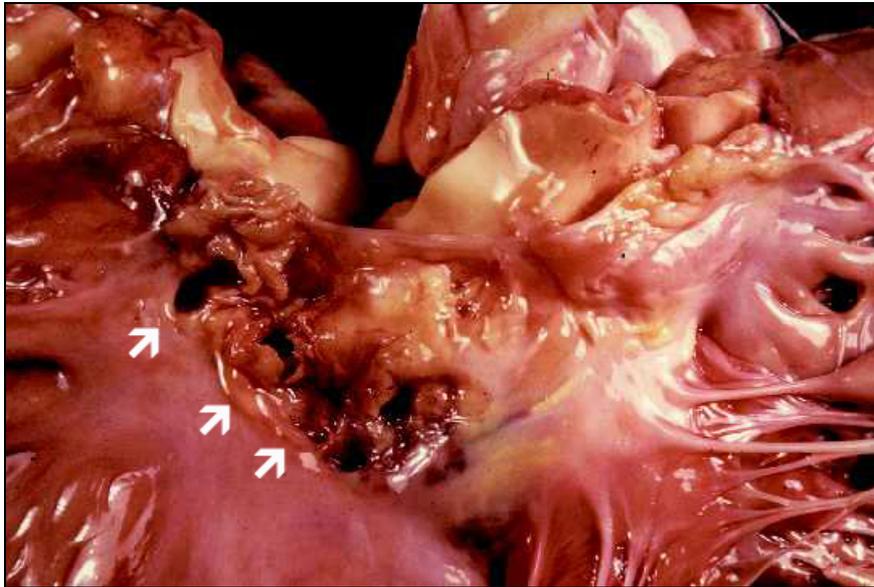


Figure 8 : Endocardite aortique. Abcès de la partie haute du septum interventriculaire avec multiples orifices de fistulisation (flèches) dans le ventricule gauche.

L'abcès peut s'ouvrir dans une cavité cardiaque, créant une fistule intracardiaque ou aorto-cardiaque : communications interventriculaire ou VG-OD (cf. fig. 9) par atteinte du septum membraneux, fistule OG-VG des abcès du trigone, fistules entre aorte et OG ou OD pour les abcès de l'anneau aortique en regard d'un sinus de Valsalva abcédé.

En cicatrisant, les abcès aortiques péri annulaires détergés prennent l'aspect d'anévrysmes.

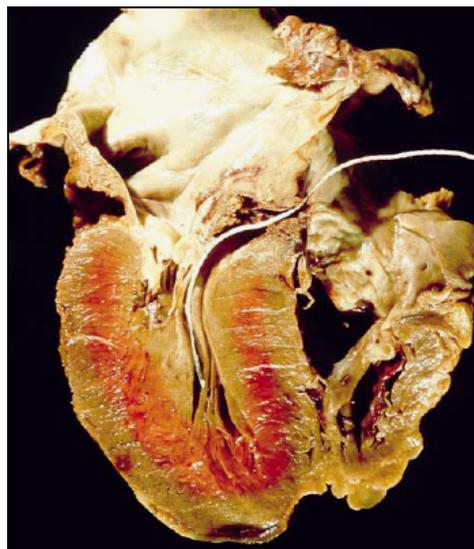


Figure 9 : Endocardite mitrale : Exemple de fistule entre le VG et l'OD.²²

B. Péricardite purulente

Le péricarde peut subir une inoculation septique par un abcès fusant à partir des lésions valvulaires, habituellement aortique. Il faut les différencier des épanchements réactionnels aseptiques qui sont en fait plus rares.²³

C. Myocardites et embolies coronaires

On peut observer dans le myocarde des micro-abcès miliaires révélant des micro-embolies coronaires multiples (cf. fig. 10) responsables de foyers de myocardite qui peuvent s'ils sont nombreux et diffus entraîner une insuffisance cardiaque.

Il peut aussi se produire comme évoqué plus haut une embolie d'un gros fragment de végétation ou l'enclavement d'une végétation longue pédiculée (EI aortiques surtout) entraînant un infarctus du myocarde transmural.

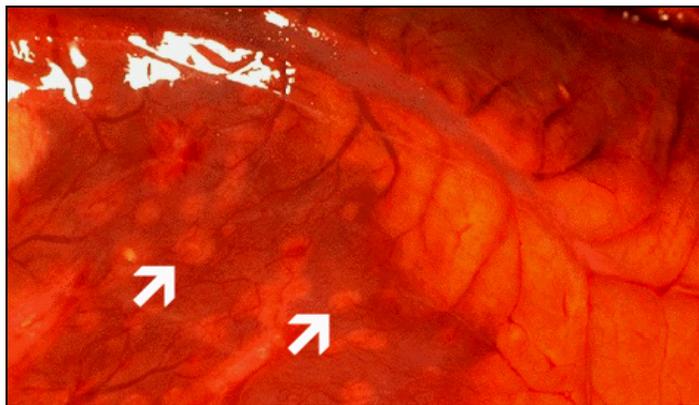


Figure 10: Myocardite septique: microabcès sous épicaux.

1.4.1.3. Lésions associées aux prothèses valvulaires

A. Valves mécaniques

Comme nous l'avons vu plus haut, les agents infectieux n'attaquent pas leur(s) élément(s) mobile(s) mais leur collerette d'implantation, autour des fils de suture ou d'éventuels microthrombi.

L'infection se propage dans 80% à l'anneau valvulaire et aux structures myocardiques adjacentes.²¹ Les abcès annulaires peuvent désinsérer plus ou moins la prothèse (cf. fig. 11) engendrant une dysfonction de celle-ci qui favorise la thrombose.

Les thrombi ainsi formés se transforment en végétations qui s'étendent à la surface de l'élément mobile pouvant gêner ou bloquer son fonctionnement.

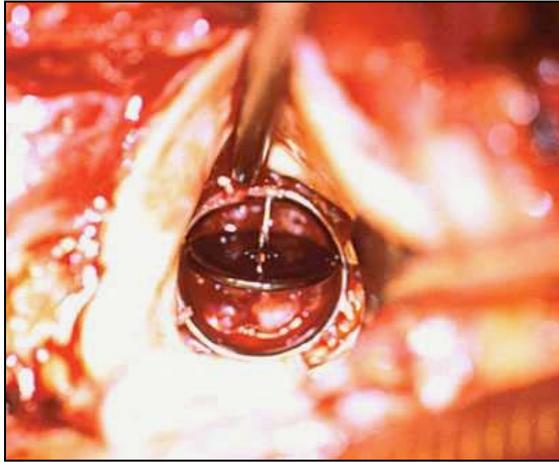


Figure 11 : Endocardite sur prothèse mécanique aortique. Abcès de l'anneau et désinsertion de la prothèse.

B. Bioprothèses

La greffe bactérienne sur bioprothèse peut entraîner de petites perforations. Il peut s'y associer de grosses végétations rétrécissant l'orifice. L'infection reste le plus souvent limitée aux cuspidés, entraînant plus rarement un abcès de l'anneau et une désinsertion que dans les EI sur prothèses mécaniques.

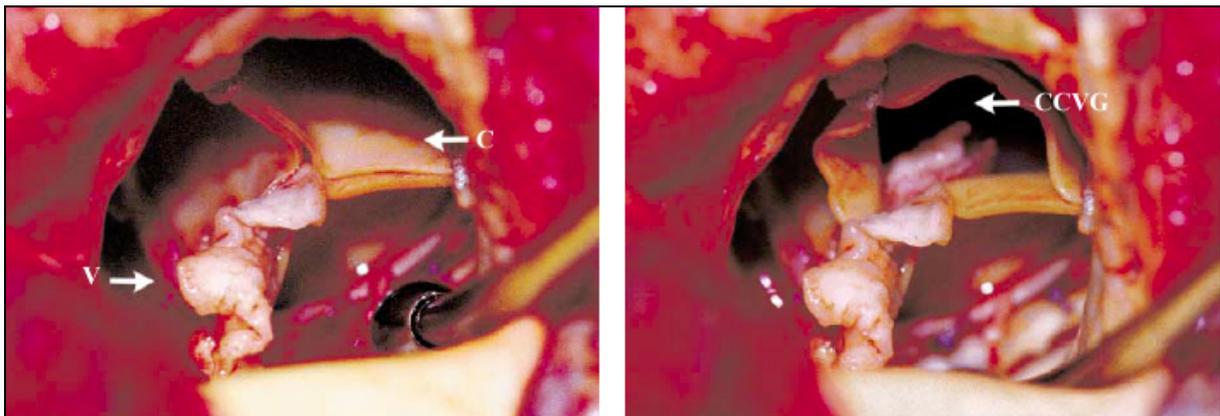


Figure 12: Endocardite sur une bioprothèse aortique. V=végétation ; C=cuspidé ; CCVG=chambre de chasse du ventricule gauche.

1.4.1.4. Lésions extracardiaques.

Par un mécanisme de micro ou macro embolie, on peut les retrouver dans tous les organes : système nerveux central, membres, reins, rate et poumons pour les endocardites du cœur droit...

La lésion provoquée pourra prendre trois formes selon l'organe en cause et l'évolution ou non vers une propagation locale de l'infection : soit le tableau se limite à une ischémie en aval de l'embolie (AVC, ischémie de membre...), soit l'infection gagne la paroi du vaisseau par contact avec l'embolie septique et il se développe une artérite suppurée qui peut évoluer vers un anévrysme mycotique, soit l'infection passe le secteur vasculaire et se développe un abcès dans l'organe concerné.

L'anévrysme artériel mycotique constitue l'évolution ultime d'une panartérite infectieuse. Il se rencontre le plus souvent au niveau des branches de division artérielle où s'impactent les embolies (fig. 13).

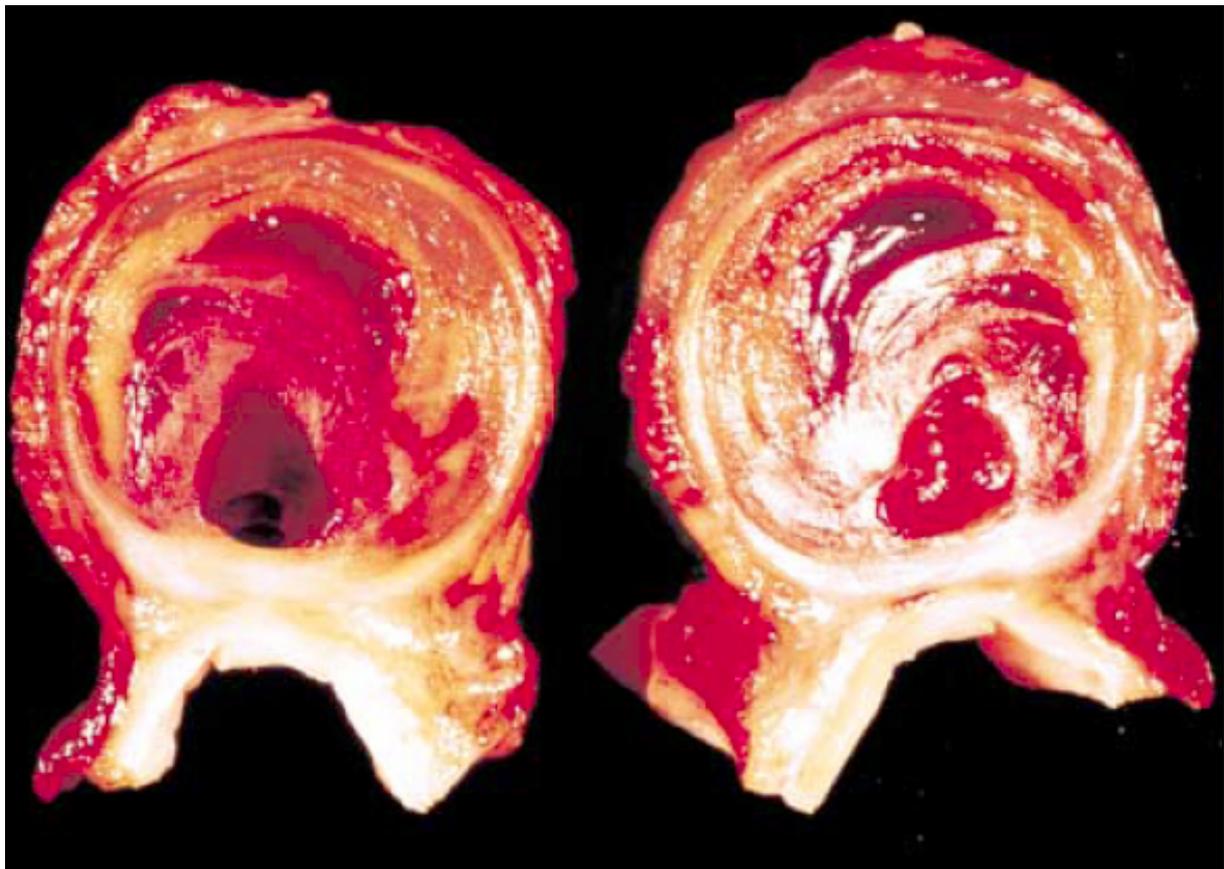


Figure 13 : Anévrysme mycotique de l'artère fémorale au cours d'une EI staphylococcique. Coupes transversales montrant le vaisseau ouvert en bas et le faux anévrysme au dessus, partiellement thrombosé.

1.4.2. Microscopie

1.4.2.1. Végétation thrombotique non bactérienne



Figure 14 : Valve mitrale, séquelles de rhumatisme articulaire aigu. Face auriculaire, présence d'une petite végétation thrombotique non bactérienne (V).

1.4.2.2. Végétation infectieuse

La végétation est constituée d'une apposition successive d'amas fibrino-plaquettaire, au sein desquels on retrouve des colonies microbiennes plus ou moins nombreuses selon l'ancienneté et l'activité des lésions et la présence d'un traitement antibiotique.

On distingue classiquement des lésions aiguës (fig. 15) où l'on retrouve des bactéries révélées par la coloration de Gram-Weigert, des plages d'ulcérations endothéliales et des îlots de cellules inflammatoires, polynucléaires neutrophiles altérés ou non et autres cellules inflammatoires mononuclées, monocytes et lymphocytes.

On différencie ces lésions aiguës, évolutives d'un stade subaigu où les bactéries ne sont pas retrouvées ou alors, elles ont été enchâssées en îlots sous une gangue fibreuse parfois calcifiée. A ce stade, les cellules inflammatoires sont moins nombreuses et les polynucléaires ne sont pas toujours présents.

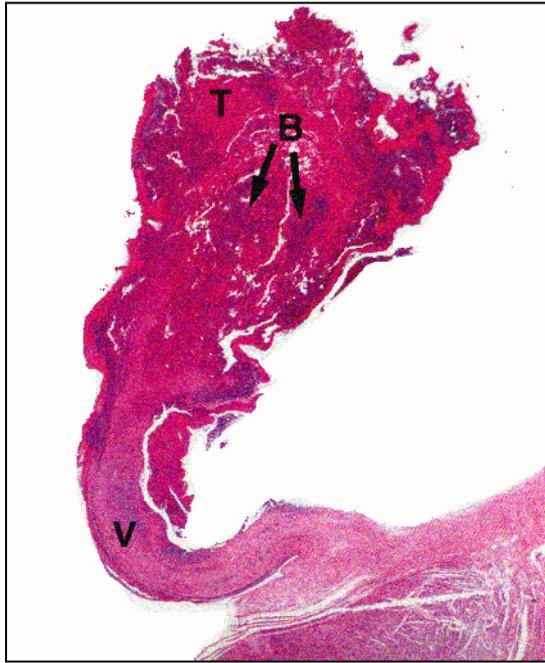


Figure 15: Végétation au cours d'une endocardite aiguë aortique. B=bactéries ; T=thrombus ; V=valve.

Cette photomicrographie montre un exemple d'endocardite bactérienne aiguë de la valve aortique. Il existe ici une association de lésions végétantes et destructrices : la cuspidie est totalement érodée et envahie par le processus infectieux. Il existe une énorme masse de thrombus et de bactéries qui constitue la végétation.

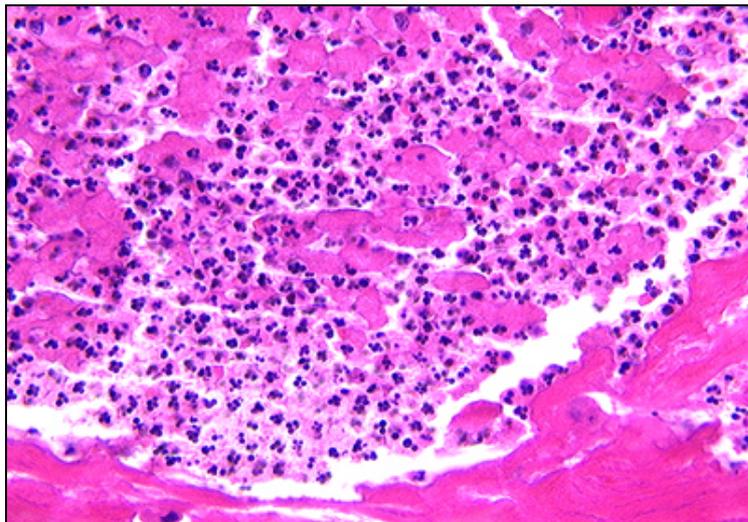


Figure 16 : Végétation au cours d'une EI aiguë. (HES x 40)
Présence de plages de polynucléaires neutrophiles.

Au stade de séquelles, il ne persiste qu'une intense fibrose du corps de la valve, dont la structure collagène peut être totalement désorganisée. La surface valvulaire peut être très irrégulière. Son endocarde, affaibli, peut porter çà et là de petits thrombi abactériens eux-mêmes hautement susceptibles d'être la cible d'une nouvelle bactériémie.

1.4.2.3. Abscès cardiaque

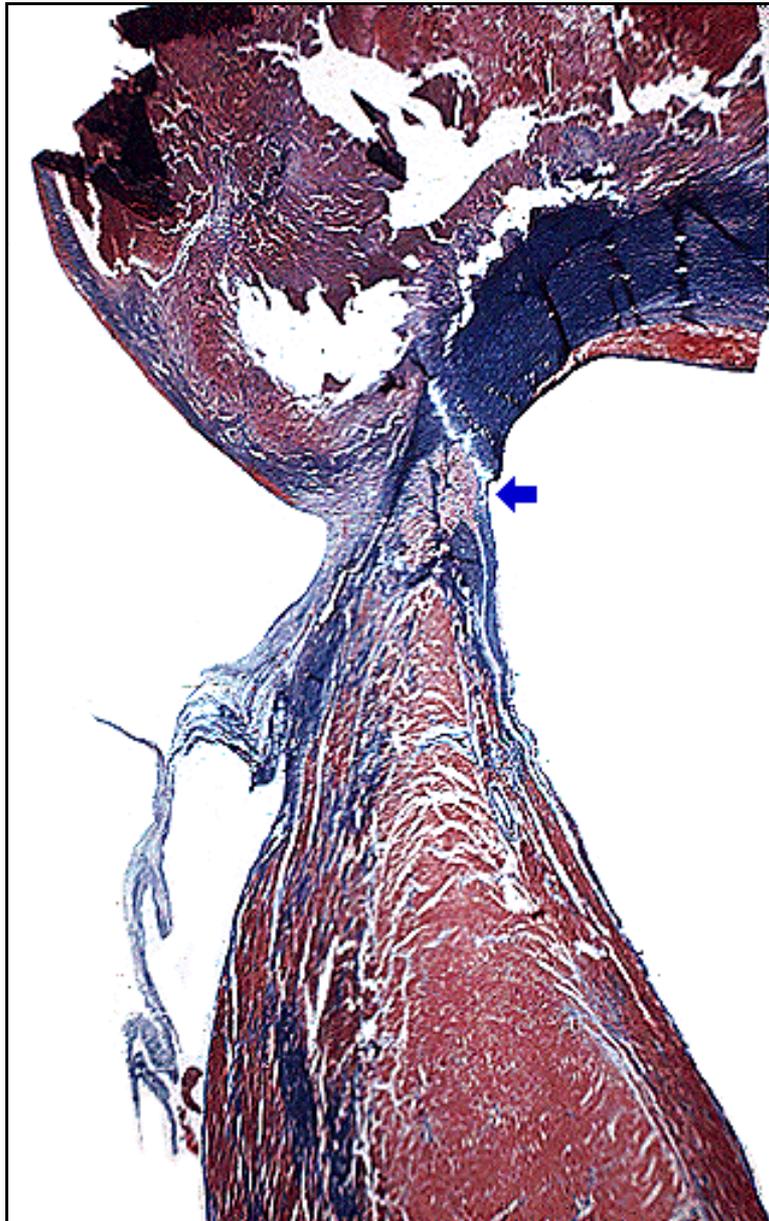


Figure 18 : Abscès septal au cours d'une endocardite aortique aiguë. (Masson trichrome). La coupe inclut les septums interauriculaire et interventriculaire et la cuspside septale de la valve tricuspide (Masson trichrome). Notez l'élargissement du septum interventriculaire, gonflé par l'abcès (en bleu) qui envahit le faisceau de His (flèche).

1.5. Les germes de l'EI

1.5.1. Les germes principaux de l'EI

Ce sont les streptocoques, les entérocoques et les staphylocoques. A eux trois, ils étaient à l'origine de 87 % des cas d'EI dans une enquête française en 1999.³⁷

1.5.1.1. Les streptocoques et entérocoques

Les streptocoques et entérocoques restent les germes les plus fréquemment en cause (58 % de l'ensemble de endocardites en France en 1999³⁷).

Les streptocoques « oraux » représentaient 27% des cas d'EI en France en 1991⁴, contre 17% en 1999.³⁷ Ces streptocoques « oraux » anciennement appelés *viridans* en opposition aux streptocoques pyogènes (ou β hémolytiques) comportent un grand nombre d'espèces commensales de la cavité buccale et des voies respiratoires de l'Homme. Dans ce groupe, on retrouve les *Streptococcus mitis*, *sanguis*, *gordonii* et *salivarius*.

Les streptocoques à croissance difficile, appelés auparavant streptocoques déficients ont été récemment reclassés dans un nouveau genre appelé *Abiotrophia* comportant *A. adjacens*, *A. defectivus* et *A. elegans*. Du fait de leur difficulté de détection et d'identification, ces germes peuvent être responsables d'EI à hémocultures négatives. Par ailleurs leur résistance *in vivo* au traitement antibiotique peut être à l'origine d'échecs thérapeutiques.

Les streptocoques du groupe D sont d'origine digestive. *Streptococcus bovis* est l'espèce la plus souvent isolée : 14 % des EI en France en 1991, 25 % en 1999. L'émergence de cette souche dans les 20 dernières années est très nette, *Streptococcus bovis* devenant nettement prépondérant par rapport aux entérocoques (8% des EI en 1999³⁷). Cette augmentation de la prévalence des EI à *S. bovis* est peut être en relation avec le vieillissement de la population et l'association fréquente entre ce germe et la présence d'une tumeur colique.

Les streptocoques β hémolytiques des groupes A, B, C et G étaient isolés dans 6% des cas en 1999.³⁷ Ces EI sont caractérisées par leur sévérité.

1.5.1.2. Les staphylocoques

En France, les staphylocoques étaient responsables de 23 % des cas d'EI en 1991⁴, 29 % en 1999.³⁷ Cette prévalence française est nettement inférieure à celle d'autres pays : actuellement aux Etats-Unis, le staphylocoque pourrait être à l'origine de plus de 40 % des cas d'EI.³⁸

Les endocardites à *S. aureus* surviennent préférentiellement chez les patients porteurs de prothèse valvulaire ou de cathéters intraveineux, les diabétiques et les toxicomanes IV.

Lorsque *S. aureus* est responsable de l'EI, il représente à lui seul un facteur de mauvais pronostic.³⁸

Les EI dues aux *S.* à coagulase négative représenteraient actuellement 5 % des cas d'EI en France.³⁷ En dehors de *S. lugdunensis* qui est responsable de cas rares mais sévères d'EI sur valves natives, ces staphylocoques entraînent plutôt des EI sur prothèse valvulaire lors de la période post-opératoire « précoce » (60 jours). *S. epidermidis* est responsable de 80 % environ des cas d'EI à *S.* coagulase négative.³⁹

1.5.2. Les Autres germes

1.5.2.1. Autres bactéries

A. Bactéries du groupe HACEK

Ces sont : *Haemophilus parainfluenzae*, *paraphrophilus* et *aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae*.

Ce sont des bacilles gram négatifs dont la culture est difficile et longue. Elles seront plus développées dans le chapitre consacré aux EHN.

B. Autres bactéries à développement lent.

Elles sont fréquemment voire constamment responsables d'EI à hémocultures négatives. Leurs caractéristiques seront plus détaillées dans un chapitre consacré.

Ce sont les bactéries des genres *Chlamydiae* et *Mycoplasma*, *Coxiella Burnetii* (responsable de la fièvre Q), *Bartonella*, *Tropheryma whipplei* responsable de la maladie de Whipple, *Legionella* et *Brucella*.

C. Autres bactéries

Presque toutes les bactéries peuvent être responsable d'EI.

E. Coli est souvent responsable de septicémies, *Pseudomonas aeruginosa* se rencontre surtout dans les contextes nosocomiaux et les terrains fragiles et représente un facteur de mauvais pronostic.

1.5.2.2. EI d'origine fongique

Candida spp. et *Aspergillus* spp. sont les principaux champignons associés à la survenue d'EI. Les toxicomanes par voie veineuse, les patients de réanimation, ceux qui sont porteurs d'une prothèse valvulaire ou d'un cathéter vasculaire central constituent des groupes à haut risque. Leur prévalence est en nette augmentation ces dernières années.

Elles entraînent des végétations très volumineuses et sont fréquemment responsables d'embolies septiques et invasion péri valvulaires. Le traitement chirurgical est systématique.

Ces micro-organismes ne poussent pas ou très mal sur les milieux conventionnels utilisés pour les hémocultures. Leur mise en évidence nécessite des milieux de culture spéciaux ou des techniques histologiques que nous reverrons plus loin.

1.6. Epidémiologie

Ce chapitre sera illustré par les données de deux études épidémiologiques françaises, menées en France en 1991 et 1999 dans les mêmes régions afin d'apprécier le profil évolutif de l'EI.^{4,37}

1.6.1. Incidence

L'incidence annuelle de l'EI en France est relativement stable. Elle a été estimée à 28,6 cas par million d'habitants en 1991 et 25,9 en 1999, ce qui correspond environ à 1500 nouveaux cas par an.

Dans les pays moins privilégiés, cette incidence peut dépasser 100 cas par million d'habitants par an du fait de la persistance d'un haut niveau d'incidence du rhumatisme articulaire aigu et de l'absence de moyens de dépistage et de prévention.

1.6.2. Cardiopathie sous jacente

La stabilité de l'incidence brute de l'EI s'explique par une diminution des cas d'EI compliquant une cardiopathie connue (RAA, prothèses) contrebalancée par une augmentation des cas d'EI sur cœur « présumé sain »³⁷. Cette notion de cœur « présumé sain » - c'est-à-dire les patients pour lesquels aucune cardiopathie à risque n'était connue avant l'EI - correspond à deux situations : soit il existait une cardiopathie sous-jacente non dépistée, soit l'infection est survenue sur des valves saines dans un contexte inflammatoire (cathéters centraux, pacemakers).

La diminution des cas d'EI sur valves natives compliquant une cardiopathie connue (incidences évaluées à 20 % en 1991 vs. 15 % en 1999) et sur prothèse valvulaire (incidences évaluées à 6,9 % en 1991 vs. 4,9 % en 1999) s'explique par la diminution du rhumatisme articulaire aigu et l'amélioration de la prophylaxie chez les patients à risque.

A l'inverse, l'émergence des EI sur cœurs « présumés sains » (incidences standardisées : 34 % en 1991 vs. 47 % en 1999), donc non évitables par la prophylaxie, peut s'expliquer par l'augmentation des cardiopathies dégénératives du sujet âgé qui sont sous diagnostiquées.

Le tableau 2 donne la distribution des cardiopathies préexistantes chez 415 patients atteints d'EI rapportée par Delahaye et coll. en 1991 en France.⁴ Pour mémoire, 4 patients (0,9 %) présentaient un rétrécissement mitral isolé.

Tableau 2 : Terrain cardiaque préexistant chez 415 patients atteints d'EI en France en 1991⁴

Absence de cardiopathie connue			34
Notion de souffle cardiaque			3
Valvulopathie native connue 33 %	Aortique 11.3 %	IA	6.5
		RA	3.3
		MA	1.4
	Mitrale 17.6 %	IM	12.3
		RM	0.9
		MM	1.2
		PVM	3.1
	Mitrale et Aortique		
Tricuspide			0.2
Prothèse valvulaire 22 %	Aortique		10.6
	Mitrale		7.5
	Mitrale et Aortique		2.9
	Tricuspide		0.2
Stimulateur cardiaque			1.4
Cardiopathie congénitale			5

Il s'agit des données brutes de l'étude, non standardisées.

1.6.3. Age et sexe

L'EI est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme (en 1991 : incidences respectives de l'EI évaluées à 32 % vs. 17%).⁴

L'EI touche principalement la personne âgée. L'âge moyen de la survenue de l'EI était de 56 ans en 1991. L'EI était très rare chez les sujets jeunes puis augmentait de façon très importante à partir de 50 ans, avec un pic à 70-74 ans chez les hommes et 79-80 ans chez les femmes.

L'augmentation de l'âge moyen de la population, la plus grande fréquence des cardiopathies dégénératives dans cette tranche de la population conjuguées à la plus forte probabilité d'une porte d'entrée font des personnes âgées une cible privilégiée de l'EI.

1.6.4. Localisation de l'EI

L'EI se porte plus volontiers sur la valve aortique, peut-être en raison des flux plus puissants qui y sont générés. Le tableau 3 illustre la répartition de l'EI.

Tableau 3 : Localisation de l'EI chez 390 patients diagnostiqués au cours de l'année 1999 en France.³⁷

Localisation de l'EI	%
Valve aortique	35
Valve mitrale	29
Valves aortiques et mitrales	14
Valve tricuspide	9
Valve pulmonaire	1
EI bilatérales	2
Pace maker	5
Avec atteinte gauche	1
Sans atteinte gauche	4

1.6.5. Porte d'entrée

Une porte d'entrée est habituellement retrouvée dans 50 à 70% des cas. Sa recherche est facilitée par l'isolement du germe. En 1991, une porte d'entrée certaine ou probable a été identifiée dans 67 % des cas.⁴

Tableau 4 : Porte d'entrée de l'EI chez 415 patients diagnostiqués au cours de l'année 1991 en France.⁴

Porte d'entrée	%
Déterminée	67
Dentaire	36
Digestive	19
Cutanée	8
Urinaire	6
Oropharyngée	4
Autre	27
Non déterminée	33

1.6.6. Germes

On distingue les germes « caractéristiques » de l'EI : streptocoques, entérocoques et staphylocoques, des autres germes. En 1999, la répartition des germes responsables d'EI confirmait la prédominance de ce trio (tableau 5).

Dans les séries les plus récentes, les hémocultures sont positives dans 90 à 95% des cas.

Tableau 5 : Répartition des germes responsables d'EI chez 415 patients diagnostiqués au cours de l'année 1999 en France.³⁷

Germe	%
Micro-organisme identifié	95
Streptococcaceae	58
Streptococci	48
Streptocoques oraux	17
Streptocoques D	25
Streptocoques pyogenes	6
Autres streptocoques	2
Entérocoques	8
Staphylococcaceae	29
<i>Staphylococcus aureus</i>	23
Staphylococci coagulase négative	6
Autres micro-organismes	5
2 micro-organismes ou plus	3
Absence de micro-organisme identifié	5
Hémocultures négatives	9

1.6.7. Tendances évolutives

Cinq points principaux ressortent de la comparaison de deux études françaises réalisées dans les mêmes secteurs géographiques en 1991 et 1999.^{4,37} 1. Une stabilité de l'incidence brute de l'EI, 2. Une baisse significative des EI sur cardiopathie connue et prothèses, 3. Une réduction des EI à streptocoques oraux, 4. Une augmentation du recours à la chirurgie au cours de l'hospitalisation initiale et 5. Une tendance à la réduction de la mortalité (cf. tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison des études épidémiologiques de l'EI en France de 1991 et 1999.³⁷

Caractéristiques	1991 (%)	1999 (%)	p	
Incidence brute	28.6	25.9	- -	
Pas de cardiopathie connue	10.2	11.4	0.78	
Cardiopathie connue	20.6	15.1	0.001	
Dont prothèse valvulaire	6.9	4.7	0.001	
Germe	Streptocoque oral	7.8	5.1	0.001
	Streptocoque D	5.3	6.2	0.67
	Staphylocoque doré	4.9	5.7	0.97
Traitement chirurgical	31.2	49.7	0.001	
Taux de mortalité	21.6	16.6	0.08	

Les patients étaient sélectionnés selon les critères de Beth Israël (EI certaine ou possible) ; en dehors de l'incidence brute, les résultats sont des incidences standardisées pour le sexe et pour l'âge.

1.7. Diagnostic

1.7.1. Clinique

1.7.1.1. *Signes d'appel*

Les symptômes initiaux de l'EI sont très variables d'un patient à l'autre et souvent d'interprétation difficile.

A. Signes généraux

La fièvre est pratiquement toujours présente, elle est souvent le signe révélateur de la maladie.⁴

Une fièvre élevée, accompagnée de frissons est souvent évocatrice d'une nature infectieuse. Lorsqu'une telle fièvre survient chez un patient porteur d'une valvulopathie connue ou porteur de prothèse valvulaire, le diagnostic d'EI se présente immédiatement à l'idée du médecin. Au contraire, lorsque cette fièvre survient chez une personne qui n'a pas de maladie valvulaire connue, (ce qui est le cas pour 30 à 50% des épisodes d'EI) la maladie infectieuse reste la première évoquée, mais pas l'EI, surtout lorsqu'un foyer extracardiaque y est associé (porte d'entrée ou métastase septique).

Bien souvent, la fièvre est modérée (elle peut parfois être absente surtout chez la personne âgée, insuffisance rénale ou si un traitement antibiotique a déjà été institué). De plus, elle n'est pas forcément permanente et peut ne pas être ressentie par le patient qui se plaint d'asthénie, de perte d'appétit puis de poids, de sueurs nocturnes, d'arthralgies ou de myalgies. Dans ces cas, le diagnostic peut être largement retardé.

La fièvre est un des critères mineurs de la classification établie par les experts de la Duke University (cf. chapitre dédié).

B. Signes fonctionnels révélant une dysfonction d'organe

Ces symptômes, en rapport avec une complication de l'EI: manifestations emboliques (AVC, ischémie aigue de membre...), insuffisance cardiaque, foyer infectieux secondaire (articulaire, splénique...) orientent plus rapidement le diagnostic vers l'EI surtout s'ils sont associés à un syndrome fébrile.

1.7.1.2. L'examen

A. Les signes cardiaques

L'auscultation cardiaque est plus ou moins informative. L'augmentation nette de l'intensité d'un souffle cardiaque antérieurement connu et l'apparition d'un souffle d'insuffisance valvulaire chez un sujet dont on peut affirmer qu'il avait auparavant une auscultation cardiaque normale sont hautement suggestives d'EI.

Cependant toutes les EI n'entraînent pas de dysfonction valvulaire ayant un retentissement auscultatoire. D'autre part de nombreux patients n'avaient pas fait l'objet d'une auscultation cardiaque attentive avant l'épisode fébrile.

Pour cette raison, seule l'apparition de signes auscultatoires de régurgitation valvulaire est considéré comme un critère diagnostique de la maladie dans la classification de Duke.

B. Les signes cutané-muqueux

Ils sont rares, mais de grande valeur diagnostique.

Les faux panaris d'Osler (fig. 19) sont des nodosités rouges, douloureuses, au niveau de la pulpe des phalanges distales des doigts et des orteils. Ils n'évoluent jamais vers la suppuration.



Figure 19 : Faux panaris d'Osler.

L'érythème hémorragique palmo-plantaire de Janeway (fig. 20) est plus rare.



Figure 20 : Erythème plantaire de Janeway.

Les pétéchies sous conjonctivales (fig. 21) et les nodules rétinien de Roth n'ont de valeur évocatrice que dans un contexte infectieux.



Figure 21 : A gauche : Pétéchies sous conjonctivales, A droite : Fond d'œil : nodules de Roth.

Ces signes cutanéomuqueux sont l'expression la plus apparente des phénomènes vasculaires et immunologiques de l'EI, et à ce titre, chacun des signes évoqués plus haut représente un critère mineur du diagnostic d'EI selon la classification de Duke.

C. Splénomégalie

Elle n'est pas spécifique de la maladie. Elle est présente dans 30% des cas environ et plus volontiers dans les cas où l'évolution a déjà été longue. Elle est habituellement modérée. Lorsqu'elle est importante et surtout algique, il faudra rechercher une complication (infarctus ou abcès). Elle ne fait pas partie des critères diagnostiques de Duke.

1.7.2. Microbiologie

1.7.2.1. Biologie usuelle

Elle est peu informative car aspécifique.

Il existe un *syndrome inflammatoire* non spécifique mais habituellement marqué, parfois associé à une anémie microcytaire, de même qu'une hyperleucocytose qui n'est pas non plus spécifique, volontiers plus marquée dans les formes aiguës.

L'*électrophorèse des protéines plasmatiques* est en faveur d'un processus inflammatoire chronique avec dans 25% des cas environ une hyper γ globulinémie.

L'effondrement du taux d'albumine plasmatique peut orienter vers une complication glomérulaire, ainsi que la présence d'une hématurie microscopique ou d'une albuminurie.

Une simple bandelette urinaire peut ainsi orienter le diagnostic ou dépister une glomérulonéphrite si le diagnostic d'EI est déjà connu.

Ces anomalies du bilan biologique « standard » ne font donc pas partie des critères diagnostiques de Duke.

1.7.2.2. Examens bactériologiques de première intention

A. Hémocultures

Cet examen constitue un des piliers du diagnostic de l'EI.

Généralités

Une bactériémie correspond au passage de bactéries dans le sang. Dans l'EI, la bactériémie est continue. Comme nous l'avons vu, elle est souvent peu importante (de 1 à 30 bactéries par millilitre de sang), elle peut être relativement bien tolérée par l'hôte et donc évoluer à bas bruit pendant des semaines, voire des mois.

Généralement, du fait du caractère permanent de la bactériémie, si une hémoculture est positive, elles le sont toutes. L'alternance d'hémocultures positives et négatives est relativement rare et concerne moins de 10% des cas d'EI.

Modalités de prélèvements

L'hémoculture est prélevée par ponction veineuse. Il faut respecter plusieurs conditions strictes afin notamment d'éviter les contaminations ou les faux négatifs:

- L'hémoculture doit autant que possible être réalisée avant toute antibiothérapie.
- Elle est prélevée en premier lors de prélèvements multiples par ponction veineuse directe (si possible).
- La peau doit être désinfectée avec un premier antiseptique type Bétadine[®], puis rincée à l'eau stérile et séchée. Enfin, un antiseptique alcoolisé doit être appliqué systématiquement.
- Le prélèvement se fait directement dans les flacons d'hémoculture: prélever systématiquement un flacon aérobique et un flacon anaérobique pour les suspicions d'EI.
- Remplir chaque flacon avec 10 ml de sang (20 ml étaient nécessaires avant l'automatisation des hémocultures ; cf. plus loin). Agiter chaque flacon par 2 ou 3 retournements, afin de favoriser le contact sang-résine (flacons Bactec[®]).
- Transmettre le prélèvement dans les plus brefs délais au laboratoire de bactériologie.

Nombre d'hémocultures et intervalles de prélèvements

Les recommandations internationales dans ce domaine préconisent trois prélèvements sanguins sur une durée de 24 heures. Cette procédure est considérée comme suffisante pour établir le diagnostic de la majorité des EI.²⁵

L'intervalle entre les prélèvements peut être court, de l'ordre de 5 minutes si l'état clinique du patient l'exige, notamment dans les formes très aiguës d'EI, mais d'une façon habituelle, il est de l'ordre de 1 à 12 heures.

En cas d'hémocultures initialement négatives (après 48-72h) sur cette première série, il est recommandé de réaliser 3 à 6 hémocultures complémentaires sur deux à trois jours (cf. chapitre dédié aux EI à hémocultures négatives).

Cultures et détection de la croissance bactérienne

Toute hémoculture comprend en principe une mise en culture en aérobiose et une en anaérobiose. On dispose donc d'un flacon dit aérobie et d'un flacon dit anaérobie : les milieux qu'ils contiennent sont de nature différente. En conséquence, on considère généralement qu'une hémoculture est composée d'une paire de flacons.

Le sang circulant est un milieu très défavorable à la survie des bactéries : il contient de nombreux facteurs bactéricides. En conséquence, les prélèvements de sang pour hémoculture sontensemencés au lit du malade.

Avant l'ère des automates, le traitement d'une hémoculture était visuel. Depuis le milieu des années 90 (1996 au CHU de Nantes), les hémocultures sont automatisées, entraînant une amélioration de la sensibilité.

Le traitement « manuel » : la culture se fait dans des flacons avec un milieu biphasique liquide-solide type Castaneda contenant une lame gélosée (trypticase soja) et nécessite 20 ml de sang. Les flacons sont incubés à 37°C sans agitation et sont observés deux fois le premier jour puis quotidiennement les jours suivants par le bactériologiste. La détection de la prolifération bactérienne se fait par lecture visuelle d'un trouble de la culture (mirage des bouillons) et / ou d'une croissance bactérienne sur les milieux solides.

Le traitement automatisé : au CHU de Nantes, le système utilisé est le BACTEC[®] (Becton Dickinson[®]). La mesure de la croissance microbienne est basée sur la présence d'un sensor dans les flacons d'hémoculture. Ce sensor contenant des composés fluorescents est sensible aux variations de pH. Le CO₂ produit par les bactéries en phase de croissance abaisse le pH. Une fluorescence est alors émise. Le système fluorescent est ultra sensible et surveille les flacons d'hémoculture en continu. Cette technique nécessite 10 ml de sang par flacon. La mise en évidence d'une prolifération bactérienne (ou fongique) est beaucoup plus sensible par cette méthode.

En cas de croissance bactérienne, un examen microscopique direct type lame-lamelle et une coloration de Gram est réalisée à partir du bouillon de culture.

Fréquemment, un germe est détecté dans les premières 24 heures, et la majorité des micro-organismes sont identifiés au cours de la première semaine.

Dans certains cas, les hémocultures restent négatives (antibiothérapie préalable, micro-organismes à croissance lente ou incultivables). S'il existe une suspicion d'EI, la réalisation de nouveaux prélèvements, éventuellement après une fenêtre thérapeutique, la prolongation des cultures (au-delà de 4 semaines), ainsi que la réalisation de repiquages répétés sur différents milieux sont alors nécessaires. Les différentes techniques permettant d'isoler ces germes particuliers seront détaillées dans le chapitre dédié aux EI à hémocultures négatives.

Traitement du prélèvement

Selon les résultats de l'examen microscopique, un repiquage est réalisé sur milieu solide (géloses) pour isoler puis identifier le germe, réaliser un antibiogramme et des tests quantitatifs de sensibilité aux antibiotiques (CMI = concentration minimale inhibitrice). Ces tests de sensibilité permettent de guider l'antibiothérapie en classant le germe en « sensible », « de sensibilité diminuée » ou « résistant » vis-à-vis de tel ou tel antibiotique.

Résultats des hémocultures – critères diagnostiques spécifiques à l'EI

Comme nous l'avons vu, certains germes sont typiquement responsables d'EI. De ce fait, dans la classification de Duke la seule présence de deux hémocultures différentes positives pour un des micro-organismes principaux de l'EI (streptocoques, entérocoques, staphylocoques et bactéries du groupe HACEK) est considérée comme un critère majeur.

La majorité des bactéries peuvent cependant engendrer une EI : pour des micro-organismes moins fréquemment en cause dans l'EI, il faudra prouver la continuité de la bactériémie en répétant les hémocultures : 3 prélèvements positifs sur 3 en 24 h par exemple.

Certains germes même s'ils ne sont isolés que sur un prélèvement ne sont jamais des souillures : *Brucella*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, pneumocoque, groupe HACEK, *Bacteroides* et fongiques.

Au contraire, il faudra se méfier de la positivité d'un seul prélèvement à certains germes très fréquemment responsables de contaminations : corynebactéries, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus*, staphylocoques à coagulase négative.

De plus, plusieurs bactéries différentes peuvent être isolées: ces bactériémies polymicrobiennes se rencontrent fréquemment lors d'infections graves notamment chez les sujets fragiles.

B. Autres Cultures

Cultures des valves cardiaques et végétations

La culture de tels matériels biologiques est bien évidemment très informative. En pratique, elle est souvent négative dans les cas où la chirurgie est réalisée à la fin de l'antibiothérapie programmée.

Prélèvements supposés de la porte d'entrée ou d'une métastase septique

Ils sont très importants surtout si les hémocultures sont restées négatives.

1.7.2.3. Immunologie

Ces examens consistent à rechercher des marqueurs biologiques des phénomènes immunologiques que nous avons évoqués plus haut.

Les CIC sont retrouvés en pratique chez tous les patients présentant une EI à hémocultures positives, mais ne sont retrouvés que dans 45% des cas d'EI à hémocultures négatives.¹⁹ L'existence d'un dosage élevé est corrélée à la durée d'évolution de la maladie et à sa sévérité.²⁰ Le taux de CIC peut être utilisé pour suivre la réponse au traitement, notamment un échappement au traitement antibiotique ou une récurrence.

Il est surtout important de dépister les complications notamment glomérulaires éventuelles de ces phénomènes immunologiques en répétant la recherche de protéinurie et hématurie microscopique au cours de l'évolution de l'EI.

1.7.3. Echocardiographie

L'échographie cardiaque est le deuxième examen de référence pour le diagnostic d'EI. Son intérêt est triple : diagnostique, pronostique et thérapeutique (suivi). Cette technique d'imagerie non invasive a bénéficié ces dernières années de progrès notamment l'apparition de l'imagerie de deuxième harmonique et de sondes d'ETO multiplan permettant l'accès à quasiment toutes les structures cardiaques.

1.7.3.1. Végétation(s)

Elle est l'élément principal à rechercher en cas de suspicion d'EI. Elle est présente macroscopiquement dans 80 % des cas d'EI.

La végétation est visualisée sous la forme d'une petite masse appendue à une structure valvulaire, plus rarement sur un pilier ou sur l'endocarde libre en regard d'un flux pathologique (bord latéral du VD en regard d'une CIV par exemple). Elle est sessile ou pédiculée, volontiers mobile et sa mobilité est indépendante de la structure sur laquelle elle est fixée.

En l'absence de prothèse valvulaire, les végétations de diamètre supérieur à 5 mm sont régulièrement visualisées, tandis que celles dont le diamètre est inférieur à 3 mm sont souvent ignorées.

Dans les EI sur valves natives, l'échographie cardiaque transthoracique (ETT) et l'échographie cardiaque transoesophagienne (ETO) détectent les végétations valvulaires avec une sensibilité respectives de 65 et 98 % et une spécificité pour les deux examens proche de 100%.²⁷ La valeur prédictive négative de l'ETO multiplan dans les études les plus récentes est voisine de 95 %.

La sensibilité de l'ETT est surtout mise en défaut lorsque les végétations sont trop petites, s'ils elles ont embolisé, en cas de prothèses (surtout mécaniques), d'épaississements ou de calcifications valvulaires et d'endocardites sur sonde de pacemaker.

Les faux positifs sont rares. Il peut cependant être difficile de distinguer une végétation d'un thrombus mobile, d'une dégénérescence bioprothétique, d'une tumeur valvulaire (fibroélastome par exemple) ou d'un cordage valvulaire rompu. D'autre part, la végétation n'est pas toujours d'origine infectieuse (cf. diagnostic différentiel).

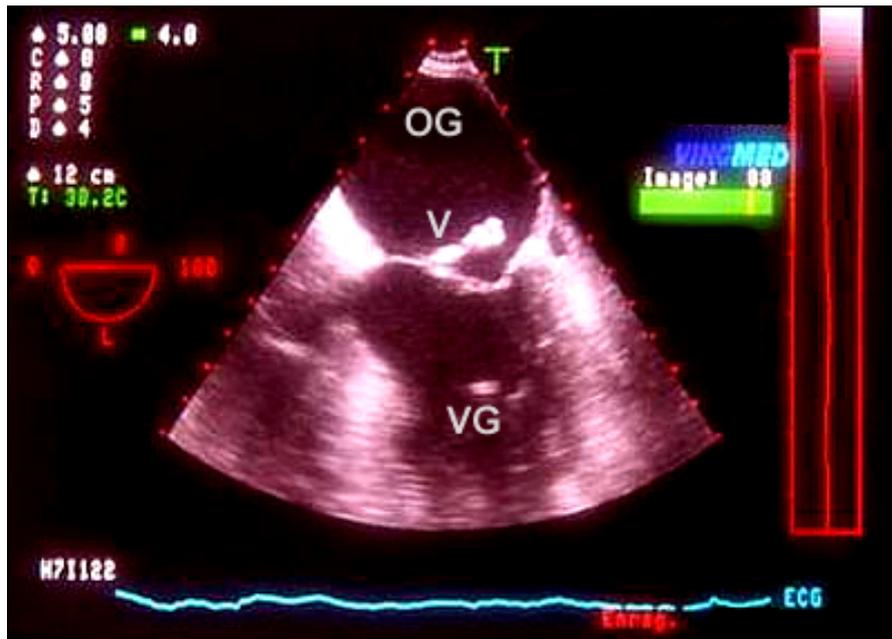


Figure 22 : Volumineuse végétation de la grande valve mitrale. VG=ventricule gauche, V=végétation, OG=oreillette gauche.

La présence d'une végétation constitue un critère majeur du diagnostic dans la classification de Duke.

1.7.3.2. Autres signes échographiques

A. Abscès intracardiaques

Les abcès sont mal visualisés en ETT (sensibilité voisine de 50 %, contre 90 % pour l'ETO). Comme nous l'avons vu plus haut, ces abcès se développent dans les tissus fibreux juxta valvulaires : abcès de l'anneau aortique, abcès du trigone, abcès du septum interventriculaire ou interauriculaire, abcès d'un sinus de Valsalva.

Ils sont plus fréquents dans les atteintes de la valve aortique (surtout les EI sur rétrécissement aortique) et les prothèses valvulaires (surtout mécaniques). Ils peuvent être isolés.

Ils se présentent comme des cavités périvalvulaires vides d'échos de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre et peuvent se compliquer de fistules.

La présence d'un abcès intracardiaque est aussi un critère majeur pour le diagnostic de l'EI dans les critères de Duke.

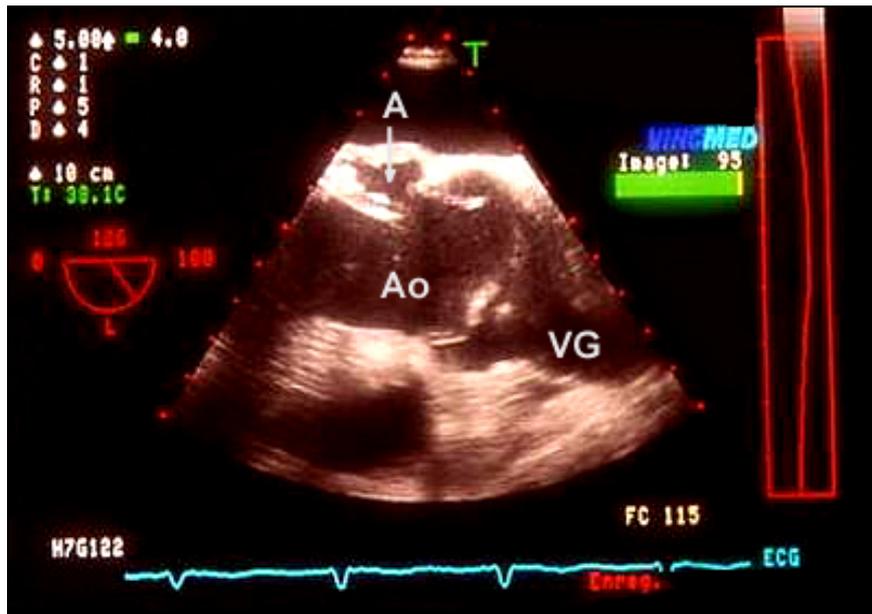


Figure 23 : Abscès de l'anneau aortique. VG=ventricule gauche, Ao=aorte, A=abcès détergé de l'anneau.

B. Délabrement valvulaire

La découverte d'une perforation valvulaire est très en faveur d'une EI (cf. fig. 24).

On peut aussi observer des ruptures de cordages (mitraux), un éversement d'une cusp aortique, mais ces deux derniers signes ne sont pas spécifiques de l'EI.

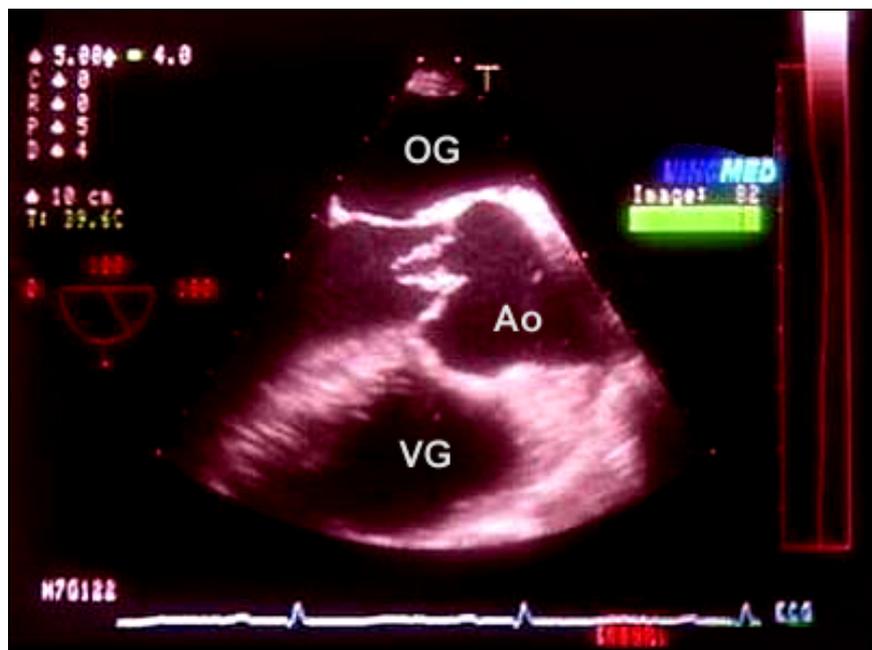


Figure 24 : Perforation d'une cusp aortique. VG=ventricule gauche, Ao=aorte, OG=oreillette gauche.

1.7.3.3. Cas particulier des prothèses valvulaires

Le diagnostic de l'EI sur prothèse valvulaire est très difficile : les échos de réverbération générés par les structures métalliques des prothèses mécaniques rendent difficile l'identification des végétations : l'apport de l'ETO est fondamental.

L'indication de l'ETO est formelle dès que l'on suspecte une EI chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire. Elle doit de même être réalisée de façon systématique si le diagnostic est déjà donné par l'ETT afin de faire un bilan précis des lésions. De plus, la répétition des examens est fondamentale.

L'ETT est peu sensible pour le diagnostic des EI sur prothèse : 15 à 30 % selon les séries,^{29,30} mais sa spécificité est bonne. L'ETO permet une exploration plus fine de ces prothèses, surtout en position mitrale dont elle permet d'explorer les faces auriculaires, la racine aortique et le septum basal où siègent la majorité des complications. Sa sensibilité est voisine de 90 % et sa spécificité de 100%.^{29,30}

Les végétations sont de taille variable. Elles peuvent être attenantes à l'anneau d'insertion prothétique ou bien bouger avec le jeu de(s) l'élément(s) mobile(s). Elles siègent le plus souvent sur le versant atrial des prothèses mitrales et sur la face ventriculaire des prothèses aortiques.

Les principaux diagnostics différentiels des végétations sont les thrombi sur les prothèses mécaniques et les lésions dégénératives sur les prothèses biologiques.

Les désinsertions de prothèse peuvent concerner une partie plus ou moins étendue du pourtour de l'anneau prothétique. Si la désinsertion est étendue, elle peut entraîner un phénomène de bascule de la prothèse. Ces désinsertions génèrent des fuites para prothétiques.

Enfin, il peut exister des perforations des feuillets des bioprothèses, comme sur les valves natives.

Dans la classification de Duke, la présence d'un abcès, comme nous l'avons déjà vu, mais aussi une déhiscence partielle, nouvellement apparue, d'une prothèse valvulaire constituent des critères majeurs de diagnostic de l'EI.

1.7.3.4. Recommandations

Le recours à l'ETO tend à devenir systématique dès que l'ETT est douteuse, s'il existe une prothèse valvulaire même si le diagnostic a été fait à l'ETT ou les EI du cœur droit. La figure 25 est issue des dernières recommandations de la société européenne de cardiologie.⁴⁷

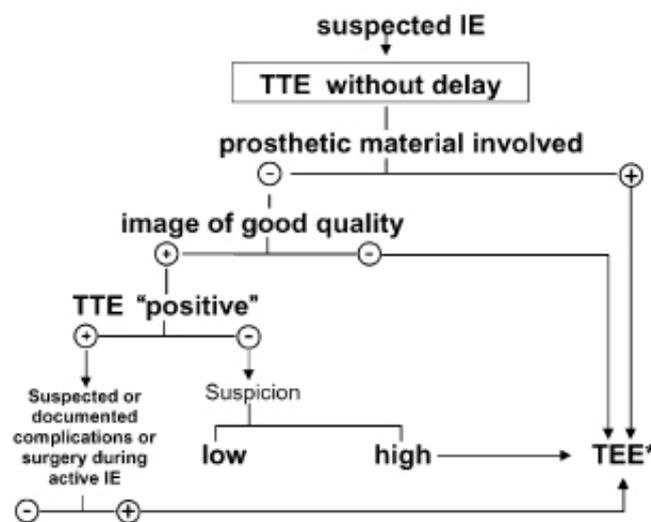


Figure 25 : Recommandations de l'ESC sur l'utilisation des examens échographiques en cas de suspicion d'EI.⁴⁷ TTE : transthoracic echocardiography ; TEE : transesophageal echocardiography ; * : si l'ETO est négative, répéter l'examen après 48h dans la semaine.

1.7.4. Anatomopathologie

L'analyse anatomopathologique des tissus réséqués lors d'une intervention chirurgicale est aussi d'un apport capital dans le diagnostic de l'EI.

Les tissus étudiés seront les valves elles-mêmes ou les végétations qui auront été réséquées par le chirurgien. L'analyse d'une végétation embolisée est toute aussi informative.

L'examen histologique peut confirmer le diagnostic d'EI et permet de définir son stade évolutif au moment de la chirurgie (EI aiguë, subaiguë, cicatrisée).

Elle peut aussi infirmer le diagnostic et établir un diagnostic différentiel (tumeur valvulaire, thrombus, dégénérescence de bioprothèse...).

La classification de Duke a établi des critères « pathologiques » qui considèrent l'EI comme certaine « s'il est mis en évidence des micro-organismes à l'examen anatomopathologique d'une végétation (in situ ou embolisée) ou dans un abcès cardiaque ou s'il existe des lésions anatomiques : végétation ou abcès intracardiaque avec confirmation histologique d'une EI active ».

Cependant le diagnostic histologique est parfois difficile. Pour différentes raisons, la présence de germes est loin d'être systématique : c'est le cas des endocardites végétantes à hémocultures négatives auquel un chapitre sera consacré, et où comme nous le verrons, des outils histologiques de seconde intention sont utilisables (colorations spéciales, immunohistochimie...).

Il existe des colorations spéciales, spécifiques de telle ou telle bactérie. Nous les reverrons au chapitre « endocardites à hémocultures négatives ».

1.7.5. Classifications et formes cliniques

On peut classer les EI selon leur profil évolutif, la localisation de l'atteinte : valves natives ou prothèse et la positivité ou non des hémocultures.

1.7.5.1. Caractère aigu ou subaigu

Il existe des formes « explosives » avec fièvre élevée et tableau clinique bruyant. Il s'agit souvent de germes « agressifs » (*Staphylococcus aureus*) où le sepsis peut être au premier plan.

Les formes subaiguës (maladie d'Osler) sont caractérisées par une fièvre peu élevée voire absente évoluant au long cours, une altération progressive de l'état général et une plus grande fréquence des phénomènes immunologiques et vasculaires.

1.7.5.2. Selon l'atteinte cardiaque

On distingue les endocardites sur valve native des endocardites sur prothèses qui diffèrent par leur profil bactériologique et évolutif.

A. EI sur valves natives

Les EI du cœur gauche sont les plus fréquentes.

Parmi celles-ci, l'EI infectieuse sur rétrécissement aortique calcifié est de pronostic grave, du fait de la difficulté du diagnostic, du terrain (sujets souvent âgés) de la fréquence des embolies coronaires et des abcès annulaires.

Les formes mitrales pures sont souvent de meilleur pronostic surtout si un geste conservateur est possible. L'EI sur rétrécissement mitral est extrêmement rare mais existe.

Les EI du cœur droit exclusives sont plus rares et se voient dans des contextes bien particuliers : toxicomanie IV, cathéters centraux et pacemaker. Elles sont souvent de bon pronostic.

B. EI sur prothèses

Dans le cas des endocardites sur prothèse valvulaire, il faut différencier les formes « précoces » survenant dans les deux mois suivant la chirurgie, des formes tardives.

Les formes « précoces » s'intègrent souvent dans le cadre des infections nosocomiales. Elles sont souvent difficiles à mettre en évidence et prennent volontiers un caractère pluriviscéral (notamment atteintes médiastinales). Elles présentent un pronostic grave du fait de la nécessité fréquente de réintervention et des germes virulents qui sont en cause. Elles sont favorisées par les multiples portes d'entrée des patients de réanimation.

Les formes tardives sont moins différentes des EI sur valves natives du point de vue bactériologique mais présentent une gravité plus importante par la fréquence accrue d'abcès périannulaires. Il semble que les prothèses mécaniques soient moins sujettes aux infections tardives que les bioprothèses.¹²

Le cas des EI sur sondes de pacemaker est particulier : l'EI survient dans la grande majorité des cas au décours de la pose du matériel plutôt que par greffe secondaire. Les signes infectieux généraux sont souvent modérés voire absents et l'alerte est souvent donnée par un aspect inflammatoire local de la loge. Les hémocultures sont plus fréquemment négatives et le germe prédominant est le staphylocoque. L'extraction des sondes et du boîtier est quasiment impérative, ce qui nécessite parfois le recours à la circulation extra-corporelle.

1.7.5.3. Selon les hémocultures

A. EI à hémocultures positives

Elles représentent 70 à 90 % des EI selon les séries. Leur diagnostic ne pose généralement pas de problème particulier.

B. Endocardites à hémocultures négatives

Cette entité fera l'objet d'un chapitre entier. Il s'agit en fait d'un groupe très hétérogène qui regroupe des formes bien différentes:

- Les EI à hémocultures négativées par un traitement antibiotique
- Les endocardites à hémocultures négatives « vraies » correspondant à :
 - Des endocardites infectieuses à germes poussant difficilement ou ne poussant jamais en cultures conventionnelles
 - Endocardites non infectieuses (marastiques, auto-immunes)
- Valvulopathies non inflammatoires identifiées comme endocardites (cf. diagnostic différentiel).

1.7.6. Retard diagnostique

En dépit des efforts réalisés par les infectiologues et les cardiologues, on constate que le délai écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de la maladie reste en moyenne supérieur ou égal à 4 semaines.

Ce délai est imputable dans certains cas au patient qui diffère la consultation initiale, surtout dans les cas où la fièvre est peu élevée et peu ou pas ressentie. Mais il reste pour l'essentiel imputable au médecin dont les premiers gestes sont souvent inadéquats. L'antibiothérapie à l'aveugle est malheureusement entreprise dans de nombreux cas.

1.7.7. Diagnostic différentiel

Il existe de nombreux diagnostics différentiels compte tenu des nombreuses formes cliniques de l'EI.

Une fièvre chez un patient « à risque d'EI » peut répondre à de multiples causes (pneumopathie, thrombose veineuse, insuffisance cardiaque congestive...).

Le cas d'un syndrome fébrile associé à la présence d'une ou plusieurs végétations à l'échographie et des hémocultures négatives n'est pas rare.

Outre les endocardites infectieuses, il peut s'agir d'une endocardite inflammatoire correspondant à deux entités différentes.

- L'endocardite de Liebmann-Sacks des connectivites, notamment de lupus érythémateux diffus et / ou les syndrome des anti-phospholipides.
- Les endocardites « marastiques », associées aux néoplasies profondes ou aux hémopathies. Leur pathogénie a été décrite plus haut (cf. endocarde inflammatoire). Les végétations sont généralement de petite taille. La présence d'une porte d'entrée paraissant parfois évidente chez ces patients (cancer colique, cathéters centraux) peut orienter à tort vers une EI.

La situation se complique en cas de positivité d'une ou plusieurs hémocultures (présentant par exemple par ailleurs une infection identifiée) chez un patient porteur d'une valvulopathie et pour lequel l'échocardiographie est négative.

Du fait de ces situations difficiles fréquentes, on s'est efforcé depuis plusieurs décennies, de définir des critères de diagnostic. Leur grande sensibilité doit réduire au minimum les faux négatifs sans nuire à la spécificité qui doit être suffisante pour éviter les faux positifs.

1.7.8. Critères diagnostiques

Von Reyn et coll. ont d'abord proposé en 1981 des critères permettant de classer les patients suspects d'EI dans l'un des trois groupes d'EI : certaine, probable et possible.³¹

Ces critères n'incluaient pas de données échographiques et les experts de la Duke University ont proposé en 1994 de nouveaux critères de diagnostic incluant l'échographie cardiaque.³² Ils comportent également des critères pathologiques et cliniques.

Afin d'augmenter la sensibilité de ces critères, plusieurs publications se sont proposées de les modifier. Les modifications les plus récentes proposées par Li et coll.³⁴ de la Duke University en 2000 portent au rang de critère majeur la positivité d'une seule hémoculture à *Coxiella burnetii* et de la sérologie de la fièvre Q. Cette classification, par rapport à la classification initiale, recommande la réalisation d'une ETO chez tous les patients porteurs de prothèse valvulaire et supprime les critères échographiques mineurs.

Tableau 7 : Définition de l'endocardite infectieuse selon les critères de Duke (modifiés par Li et coll.³³)

Endocardite infectieuse certaine	
Critères pathologiques	Micro-organismes identifiés par culture ou examen histologique d'une végétation qui a embolisé ou d'un abcès intracardiaque, ou
	Lésions pathologiques : présence d'une végétation ou d'un abcès intracardiaque avec confirmation histologique d'une endocardite active
Critères cliniques	2 critères majeurs, ou
	1 critère majeur et 3 critères mineurs, ou
	5 critères mineurs
EI possible	
	1 critère majeur et 1-2 critères mineurs, ou
	3-4 critères mineurs
EI non retenue	
	Diagnostic alternatif certain, ou
	Résolution du syndrome d'EI avec une antibiothérapie de moins de 4 jours, ou
	Pas d'évidence d'EI lors de la chirurgie ou de l'autopsie après une antibiothérapie de moins de 4 jours, ou
	Ne remplit pas les critères d'une EI possible

Tableau 8 : Critères de Duke (modifiés par Li et coll.³³) pour le diagnostic d'EI.

Critères majeurs	
Hémocultures positives pour une EI	Micro-organismes typiques de l'EI dans 2 hémocultures séparées : <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , entérocoques, bactéries du groupe HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> en l'absence de foyer infectieux primaire, ou
	Micro-organismes non typiques de l'EI mais isolés dans des hémocultures positives persistantes (> 12 heures entre deux prélèvements ou ≥ 3 prélèvements sur 3), ou
	1 hémoculture positive pour <i>Coxiella burnetii</i> ou un titre d'IgG >1 :800
Evidence d'une atteinte de l'endocarde	Echocardiographie positive* : masse oscillante intracardiaque sur une valve, sur le trajet d'un reflux, sur un matériel prothétique ou abcès ou nouvelle déhiscence de valve prothétique
	Nouveau souffle d'insuffisance valvulaire (aggravation ou modification d'un souffle connu ne suffisent pas)
Critères mineurs	
	Facteurs cardiaques prédisposants (hauts ou modérés) ou toxicomanie IV, ou
	Fièvre > 38°C, ou
	Phénomènes vasculaires: embolies artérielles, anévrismes mycotiques, pétéchies, hémorragie intracrânienne, lésions de Janeway, ou
	Phénomènes immunologiques: glomérulonéphrite, nodules d'Osler, taches de Roth, facteurs rhumatoïdes, ou
	Hémoculture positive mais ne remplissant pas les critères majeurs ou sérologie positive pour une affection active à un germe compatible avec une EI

* : ETO recommandée chez les patients porteurs de prothèse valvulaire, ceux définis EI possible sur la base des critères cliniques et ceux porteurs d'une EI compliquée.

Malgré leur sensibilité qui est bonne (évaluée à plus de 80 %³²) et leur aspect séduisant, ces classifications ne dispensent pas d'une étude adaptée à chaque cas pour poser le diagnostic d'EI qui va déboucher sur une thérapeutique lourde.

Cette prise en charge diagnostique ne saurait se dispenser d'une discussion entre les différents médecins bactériologistes, cardiologues, chirurgiens et infectiologues en charge du patient.

1.8. Complications

Une complication est souvent révélatrice du diagnostic ou contribue à faire errer le diagnostic lorsqu'elle focalise l'attention loin du cœur.

1.8.1. Complications cardiaques

1.8.1.1. Insuffisance cardiaque

C'est la complication la plus fréquente de l'EI (60 à 70 % des cas d'EI hospitalisées dans un centre spécialisé) et la première cause de mortalité associée à cette pathologie.

Elle est principalement liée aux mutilations valvulaires qui engendrent souvent des lésions de régurgitation, plus qu'aux myocardites septiques et aux emboles coronaires. Elle est plus fréquente dans les atteintes du cœur gauche que dans les atteintes du cœur droit et plus fréquente dans les localisations aortiques que mitrales.

L'insuffisance cardiaque est souvent présente précocement dans l'EI, elle peut imposer lorsqu'elle devient réfractaire au traitement médical une intervention chirurgicale en urgence. Au contraire de l'insuffisance cardiaque maîtrisée par le traitement médical, l'insuffisance cardiaque réfractaire s'accompagne d'un pronostic très sévère.

1.8.1.2. Infarctus du myocarde

L'embolisation d'une végétation dans une artère coronaire est une complication rare mais extrêmement grave. Il faut la différencier des infarctus peri-opératoires des patients porteurs d'un athérome coronarien, ce qui suscite toujours le débat dans les équipes médico-chirurgicales quant à l'indication d'une coronarographie à haut risque embolique chez ces patients.

1.8.1.3. Troubles de conduction

Les troubles de conduction atrio- ou intra-ventriculaires sont présents dans environ 10 % des cas d'EI. Ils reflètent l'envahissement des voies de conduction par un abcès intracardiaque et ne régressent que très rarement sous antibiothérapie.

Ils sont beaucoup plus fréquents dans les EI sur prothèse valvulaire aortique et leur présence est un facteur de mauvais pronostic du fait de leur association à un abcès cardiaque.

1.8.1.4. Abcès intracardiaques

Les données anatomopathologiques et échographiques de ces abcès ont été décrits précédemment.

Ils prédominent sur les EI des prothèses valvulaires aortiques et les rétrécissements aortiques. Cependant, leur présence n'impose de façon absolue un recours chirurgical que lorsqu'ils entraînent un trouble de conduction, une désinsertion valvulaire ou un sepsis non contrôlable par le traitement médical seul.

Ils posent des problèmes chirurgicaux importants ce qui sera revu plus loin. Leur survenue au cours de l'évolution de l'EI est associée à une mortalité d'environ 25 %.⁴⁰

1.8.2. Complications extracardiaques

1.8.2.1. Le risque embolique

Il est important au cours de l'EI. L'embolie n'est symptomatique que dans 15 à 35 % des cas mais présente dans 45 à 65 % des cas dans les études autopsiques.

Le risque embolique diminue rapidement après l'initiation du traitement antibiotique.¹⁵

Elles se distribuent avec une prédominance pour les artères cérébrales, rénales et spléniques. Les embolies majeures surviennent avec une fréquence maximale lorsque l'infection réalise des végétations de grande taille et mobiles. Un geste prophylactique chirurgical se discute pour les végétations mobiles de plus de 10 à 15mm.⁴² Dans ce cas, les germes les plus souvent concernés sont les champignons, les streptocoques pyogènes, les streptocoques « déficients » (*Abiotrophia*), les bactéries du groupe HACEK et de façon générale les bactéries à croissance lente.

En dehors de la taille des végétations, les infections à *Staphylococcus aureus* semblent plus emboligènes.

1.8.2.2. Complications ostéo-articulaires

Il faut différencier les simples arthralgies et myalgies liées au syndrome inflammatoire des véritables localisations septiques. Ces dernières sont présentes dans 5 % environ des EI et sont parfois révélatrices de la maladie.

Elles touchent en priorité les segments lombaires du rachis, où le streptocoque semble être fréquemment en cause. Elles répondent généralement bien au traitement antibiotique prolongé.

1.8.2.3. Complications neurologiques

Elles sont à la fois fréquentes et graves : elles représentent la deuxième cause de mortalité dans l'EI après l'insuffisance cardiaque.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont fréquents dans l'EI : de l'ordre de 30 à 40 %.⁴⁰ Il s'agit de deux types : infarctus emboliques et accidents hémorragiques.

Les infarctus d'origine embolique représentent 75 % des AVC dans l'EI. Ils peuvent être totalement silencieux, imposant la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale. Ils sont souvent révélateurs de la maladie. Leur transformation hémorragique est heureusement rare. Leur taux de mortalité est de 30 à 40 % et la moitié des patients survivants garderont des séquelles neurologiques.⁴⁰

Les hémorragies cérébrales sont plus rares et sont liées soit à la transformation hémorragique d'un infarctus, soit à la rupture d'un anévrisme mycotique (cf. fig. 25). Leur pronostic est très défavorable.

Les abcès cérébraux sont plus rares, ils se rencontrent plus fréquemment dans les EI staphylococciques.

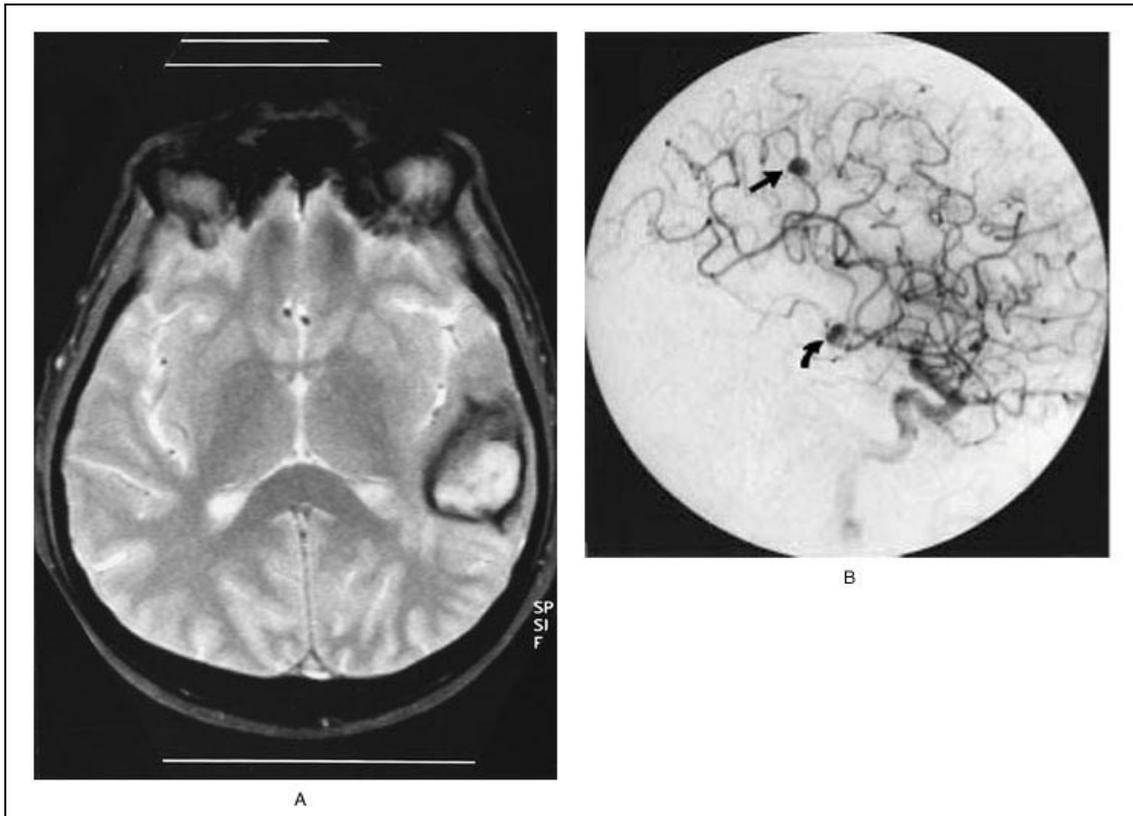


Figure 25 : Hématome intra-cérébral consécutif à la rupture d'un anévrisme mycotique.

1.8.2.4. Complications spléniques

Les infarctus et abcès spléniques sont très fréquents (estimés à 30 % des cas). Les infarctus spléniques sont souvent asymptomatiques. Les abcès sont en général plus bruyants et nécessitent parfois la réalisation d'une splénectomie. Les infarctus importants et les abcès peuvent se compliquer de rupture splénique au pronostic sévère.

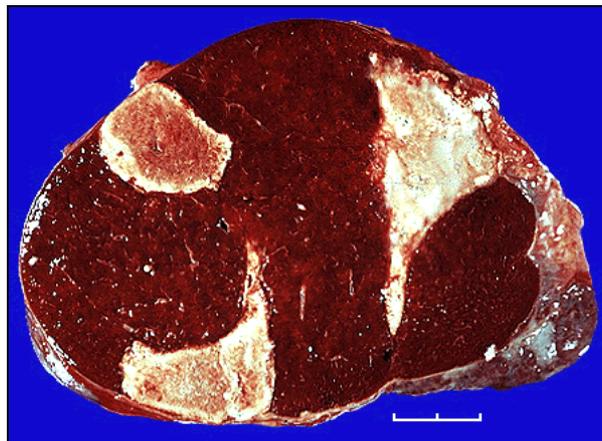


Figure 26 : Abcès de la rate au cours d'une EI.

1.8.2.5. Complications rénales

Le rein est la cible de plusieurs complications au cours de l'EI. Il faut différencier les complications vasculaires emboliques, les complications glomérulaires d'origine immunologique, les conséquences hémodynamiques de l'insuffisance cardiaque ou de la circulation extra-corporelle et celles, toxiques des traitements antibiotiques.

Les infarctus rénaux sont fréquents. Leur diagnostic est orienté par une insuffisance rénale, une hématurie, des douleurs lombaires ou en cas d'abcès, la persistance d'un sepsis malgré une antibiothérapie adaptée. Il est avant tout scannographique.

La glomérulonéphrite à dépôts de complexes immuns évolue de façon aléatoire, allant de la simple protéinurie avec insuffisance rénale modérée au syndrome néphrotique sévère nécessitant le recours à l'hémodialyse et de récupération aléatoire. Son traitement est simplement symptomatique en plus du traitement de l'EI.

L'utilisation d'antibiotiques néphrotoxiques est quasiment systématique dans l'EI, en première ligne, les aminosides et la vancomycine.

L'insuffisance rénale au cours de l'EI revêt un pronostic sombre. Un taux de créatinine plasmatique supérieur à 200 $\mu\text{mol./l}$ serait corrélé avec un taux de mortalité multipliée par cinq par rapport à celui des patients exempts d'insuffisance rénale.⁴¹

1.8.2.6. Complications vasculaires périphériques

Les embolies artérielles sont de l'ordre de 5 à 10 %. Elles sont parfois révélatrices de l'EI. Le matériel embolisé doit être confié en bactériologie.

Les anévrysmes mycotiques des artères des membres sont rares (cf. fig. 27).



Figure 27 : Anévrysme mycotique de l'artère humérale au cours d'une EI.

1.8.3. Fièvre prolongée

La fièvre au cours de l'EI se résout souvent au bout de 48 ou 72 heures de traitement antibiotique approprié pour les germes les moins virulents et 90 % des patients sont apyrétiques à la fin des deux premières semaines de traitement.

Si la fièvre persiste au delà des deux premières semaines, il faudra en priorité rechercher un abcès cardiaque ou extracardiaque. En second lieu, il faudra évoquer une allergie aux antibiotiques (surtout si la fièvre disparaît puis réapparaît secondairement) ou une thrombose veineuse profonde.

1.8.4. Récidive

La récurrence est assez fréquente (0,5/100 patients-année). Le plus souvent, le germe observé est différent de celui du premier épisode. Le taux de récurrence semble augmenter ces dernières années du fait de l'accroissement de la toxicomanie IV et de l'augmentation du nombre de patients opérés en phase bactériologiquement active avec abcès de l'anneau.

1.9. Traitement

Le traitement de l'EI nécessite une approche multidisciplinaire impliquant bactériologistes, infectiologues, cardiologues et chirurgiens cardiaque.

Les thérapeutiques présentées sont issues de la dernière conférence de consensus européenne.⁴⁴

1.9.1. Traitement médical

1.9.1.1. Antibiothérapie

Le traitement antibiotique constitue la base du traitement de l'EI.

Les végétations sont constituées d'amas fibrinoplaquettaires englobant un fort inoculum bactérien, dépourvus de cellule phagocytaire et difficiles d'accès pour les antibiotiques car souvent recouverts d'une gangue d'exopolysaccharides. De fortes concentrations sériques d'antibiotiques sont donc souhaitables pour assurer leur diffusion dans la végétation. Un traitement prolongé est nécessaire pour assurer l'éradication des bactéries hibernant dans les différents foyers d'infection.

La voie parentérale est généralement recommandée car elle assure une biodisponibilité totale. L'efficacité du traitement est jugée par la disparition de la fièvre, la négativation des hémocultures et la régression du syndrome inflammatoire biologique et des végétations.

Le choix des molécules est basé sur l'antibiogramme qui devra si possible comporter des informations quantitatives (CMI : concentration minimale inhibitrice).

Les schémas d'antibiothérapie qui sont présentés sont ceux recommandés par la société européenne de cardiologie.⁴⁷

A. Endocardites à hémocultures positives

Les tableaux 9 à 11 présentent les schémas thérapeutiques pour les germes courants.

Tableau 9 : Traitement antibiotique des endocardites à streptocoques⁴⁷	
Valves natives et streptocoque sensible à la pénicilline (CMI<0,1mg/l)	
Age <65 ans, fonction rénale normale	Pénicilline G 12-20 millions u/24 h IV en 4-6 injections, 4 semaines + Gentamicine 3mg/kg/24 h IV en 2-3 injections, 2 semaines
Age <65ans, fonction rénale normale, pas de complications et réponse clinique rapide au traitement initial	Pénicilline G 12-20 millions u/24 h IV en 4-6 injections, 2 à 4 semaines avec traitement ambulatoire après 7 jours de traitement hospitalier
Age >65 ans et/ou insuffisance rénale ou allergie à la Pénicilline	Pénicilline G, dose adaptée en fonction de la fonction rénale, 4 semaines ou Ceftriaxone 2g/jour IV en 1 injection, 4 semaines
Patient allergique à la Pénicilline et aux céphalosporines	Vancomycine 30 mg/kg/24 h IV en deux injections, 4 semaines
Prothèse valvulaire ou streptocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI 0,1 à 0,5 mg/l)	
	Pénicilline G 20-24 millions u/24 h IV en 4-6 injections, 4 semaines + Gentamicine 3 mg/kg/24 h IV en 2-3 injections, 2 semaines ou Ceftriaxone 2g/jour IV en 1 injection, 4 semaines + Gentamicine 3 mg/kg/24 h IV en 2-3 injections, 2 semaines ou Vancomycine seule 30 mg/kg/24 h IV en deux injections, 4 semaines
Streptocoque résistant à la pénicilline (CMI >0,5 mg/l)	
Nécessité d'un avis spécialisé (infectiologue-bactériologiste)	
Tableau 10 : Traitement antibiotique des endocardites infectieuses à entérocoques⁴⁷	
CMI < 8 mg/l pour la Pénicilline et CMI < 500 mg/l pour la Vancomycine	Pénicilline G 16-20 millions u/24 h en 4-6 injections, 4 semaines + Gentamicine 3 mg/kg/24 h IV en 2-3 injections, 4 semaines
Patient allergique avec une souche d'entérocoque sensible à la Pénicilline et la Gentamicine	Vancomycine 30 mg/kg/24 h IV en deux injections, 6 semaines + Gentamicine 3 mg/kg/24 h IV en 2-3 injections, 6 semaines
Souche résistante à la Pénicilline (CMI>8mg/l)	Vancomycine 30 mg/kg/24 h IV en deux injections, 6 semaines + Gentamicine 3 mg/kg/24 h IV en 2-3 injections, 6 semaines
Souche résistante à la Vancomycine ou résistance à la Gentamicine ^a	Nécessité d'un avis spécialisé (infectiologue-bactériologiste) En cas d'échec de l'antibiothérapie, discuter d'un remplacement valvulaire précoce
a. Pour les EI à entérocoques résistants, un traitement par oxazolidinone après avis auprès d'un centre de référence	

Tableau 11 : Traitement antibiotique des endocardites infectieuses à Staphylocoques⁴⁷

EI sur valves natives	
SAMS^a	Oxacilline 8-12 g/24 h IV en 3-4 injections, \geq 4 semaines ^b + Gentamicine 3mg/kg/24 h IV en 2-3 injections les 3-5 premiers jours de traitement
SAMS, allergie à la pénicilline	Vancomycine 30 mg/kg/24 h IV en deux injections ^c , 4-6 semaines ^d + Gentamicine 3mg/kg/24 h IV en 2-3 injections les 3-5 premiers jours de traitement
SARM^e	Vancomycine 30 mg/kg/24 h IV en deux injections ^c , 6 semaines
Prothèse valvulaire	
SAMS	Oxacilline 8-12 g/24 h IV en 3-4 injections, 6-8 semaines + Rifampicine 900mg/24 h IV en 2-3 injections, 6-8 semaines + Gentamicine 3mg/kg/24 h IV en 2-3 injections les 2 premières semaines de traitement
SARM, S. coagulase négative^f	Vancomycine 30 mg/kg/24 h IV en deux injections ^c , 6-8 semaines + Rifampicine 900mg/24 h IV en 2-3 injections, 6-8 semaines + Gentamicine ^g 3mg/kg/24 h IV en 2-3 injections, 6-8 semaines
<p>a. <i>Staphylococcus aureus</i> méthicilline sensible</p> <p>b. Excepté pour les toxicomanes IV pour lesquels 2 semaines suffisent</p> <p>c. Perfusion d'au moins 60 minutes</p> <p>d. La durée totale du traitement pour les patients initialement traités par oxacilline doit être de 4 semaines</p> <p>e. <i>Staphylococcus aureus</i> méthicilline résistant</p> <p>f. Pour les S. coagulase négative sensibles à l'oxacilline, la vancomycine peut-être remplacée par l'oxacilline</p> <p>g. Si la sensibilité de la souche aux aminosides a été montrée <i>in vitro</i>, la gentamycine est ajoutée dans les EI à SARM pendant toute la durée du traitement, sinon la gentamycine peut être remplacée par une fluoroquinolone</p>	

B. Endocardites à hémocultures négatives

En attendant les résultats des cultures prolongées ou des autres examens permettant l'identification du pathogène, une antibiothérapie peut être commencée suivant le schéma du tableau 12. Nous reverrons que certaines situations cliniques peuvent orienter le diagnostic vers telle ou telle infection incitant à une antibiothérapie plus spécifique.

Il faut noter qu'une EHN « précoce » (<2 mois) sur prothèse valvulaire doit orienter vers un staphylocoque et l'indication d'un remplacement valvulaire ne devra pas être retardée.

Tableau 12 : Traitement des EI à hémocultures négatives ou si le traitement est urgent et que le micro-organisme n'est pas encore identifié⁴⁷

Valves natives		
Vancomycine	30 mg/24 h IV en 2 injections ^a	4-6 semaines
+ Gentamycine	3 m/kg/24 h IV en 3 injections	2 semaines
Prothèse valvulaire		
Vancomycine	30 mg/24 h IV en 2 injections	4-6 semaines
+ Rifampicine	900-1200 mg PO/24 h en 3 prises	4-6 semaines
+ Gentamycine	3 m/kg/24 h IV en 3 injections	2 semaines

a. +/- Pénicilline A

C. Traitement curatif à long terme

Il est parfois impossible de stériliser la végétation avec le traitement antibiotique et l'excision chirurgicale est soit refusée soit irréalisable. Dans ce cas un traitement antibiotique à long terme peut être tenté afin de supprimer les manifestations cliniques de l'EI.

1.9.1.2. Anticoagulants et antiagrégants

L'anticoagulation ne diminue pas le risque d'embolisation dans l'EI, cependant ils peuvent être utilisés en cas de nécessité. De même, pour l'instant, les études concernant l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires sont décevantes.

1.9.2. Traitement chirurgical

De nombreuses études ont montré que la combinaison du traitement médical et chirurgical diminue la mortalité dans l'EI. La chirurgie cardiaque est nécessaire dans 20 à 40 % des cas à la période active de l'EI.

Le geste peut être conservateur (EI mitrales et tricuspidiennes), consistant en une excision des végétations plus ou moins associée à une plastie.

Il est le plus souvent radical (surtout en position aortique) consistant en un ou plusieurs remplacement(s) valvulaire(s).

L'EI pose souvent des problèmes au chirurgien qui doit parfois procéder à de véritables reconstructions surtout lorsqu'il existe des zones abcédées. La mise en place de matériels homologues (homogreffes aortiques et intervention de Ross) est de plus en plus utilisée en vue notamment de réduire le risque de récurrence en post-opératoire.

L'indication opératoire doit être discutée par l'ensemble des médecins en charge du patient, car même s'il existe des recommandations internationales (cf. tableau 13) la décision peut être difficile, notamment celle du moment de l'intervention.

Tableau 13 : Indications chirurgicales en période aiguë dans l'EI selon l'ESC⁴⁷

Absolues
- Insuffisance cardiaque due à une insuffisance aortique ou mitrale aiguë
- Fièvre persistante ou persistance d'une bactériémie après 8 jours d'antibiothérapie adaptée
- Infection intracardiaque non contrôlée : abcès, pseudo anévrysme, fistule intracardiaque, rupture valvulaire, troubles de conduction
- Micro-organisme causal fréquemment incurable par le traitement médical seul : <i>Brucella</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , champignons
- Endocardite sur prothèse précoce (dans les 12 mois suivant la chirurgie initiale)
- Endocardite sur prothèse tardive compliquée (dysfonction de prothèse : fuites périvalvulaires, obstruction, persistance d'hémocultures positives, abcès, troubles de la conduction, végétations larges) ou à staphylocoque
Indications discutables
- Végétations de plus de 10 mm de la valve mitrale ou de taille croissante sous antibiotiques
- Végétations de plus de 20 mm sur la valve tricuspide en cas d'embolies pulmonaires récurrentes

1.9.2.1. Indications et déterminants du moment de l'intervention

A. Insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque réfractaire au traitement médical

L'insuffisance cardiaque sévère lors de l'EI est une indication absolue à la chirurgie en urgence car elle est liée le plus souvent à des lésions focales valvulaires, incurables par le seul traitement médical. Elle constitue 60 à 70 % des indications de chirurgie précoce dans l'EI.

Il faut savoir dépister un patient dont l'insuffisance cardiaque ne régresse pas ou incomplètement sous traitement médical car il devra être conduit à la chirurgie sans attendre.

Le statut hémodynamique au moment de la chirurgie est en effet le déterminant principal de la mortalité opératoire et il sera donc délétère pour le patient de tenter d'attendre la guérison bactériologique.⁴⁴

Insuffisances valvulaire sans insuffisance cardiaque

Les insuffisances valvulaires sans conséquence hémodynamique ne constituent pas une indication à la chirurgie en phase aiguë et devront être réévaluées après la guérison bactériologique.

Insuffisance valvulaire avec insuffisance cardiaque réversible sous traitement médical

Elles devront être opérées le plus vite possible après guérison bactériologique surtout dans les localisations aortiques.

B. Sepsis non maîtrisé par le traitement médical seul

La persistance d'une infection évolutive malgré un traitement antibiotique approprié constitue une deuxième indication chirurgicale. Le pronostic de l'EI est sévèrement aggravé si le délai d'obtention de l'apyrexie est long.

L'intervention précoce est plus souvent nécessaire pour les EI sur valves natives liés à certains germes comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella*, *Coxiella burnetii*, les EI fongiques ou certains entérocoques particulièrement résistants aux antibiotiques. Il en est de même pour les EI sur prothèse « précoces » à staphylocoque.⁴⁵

Cependant d'autres cas d'EI sur prothèse (tardives) peuvent se résoudre sous antibiothérapie seule (EI à streptocoques oraux ou HACEK par exemple).

Les rechutes fréquentes sont aussi une indication à l'intervention chirurgicale.

C. Abscès intracardiaques

La présence d'un abcès intracardiaque est une indication classique à la chirurgie pressée. Elle peut cependant être retardée en l'absence d'insuffisance cardiaque ou d'étiologie staphylococcique, si l'abcès est de faible volume, et que l'apyrexie est obtenue rapidement.

D. Embolies majeures et végétations menaçantes

Le pronostic très sévère des accidents vasculaires cérébraux au cours de l'EI conduit à réaliser un examen d'imagerie cérébrale systématique. La découverte d'une lésion d'AVC est en faveur d'une intervention chirurgicale, surtout si les végétations sont volumineuses car le risque de récurrence embolique est alors plus important.

Trois paramètres sont à prendre en compte : le caractère ischémique ou hémorragique de la lésion, le délai écoulé depuis l'accident et le diamètre de la zone cérébrale lésée s'il s'agit d'un accident embolique.

Le risque d'une intervention précoce par rapport à l'accident est l'aggravation des lésions (allant jusqu'au décès) en post-opératoire. Ce risque est estimé à 45 % si la chirurgie est réalisée au cours de la première semaine, il est divisé par 3 après un délai de 8 à 15 jours, et par 20 après un mois d'évolution.⁴⁶ Il est moindre si le diamètre de la lésion est inférieur à 20 mm.³⁰

Le risque de retarder la chirurgie est la récurrence.

Gilinov⁴⁸ propose :

- La chirurgie en urgence en cas d'accident ischémique transitoire (imagerie cérébrale normale).
- Le retard de la chirurgie d'au moins 15 jours en cas d'accident ischémique constitué sauf en cas de végétation « volumineuse » (taille seuil ?).
- Le recours à l'angiographie en cas d'accident hémorragique : s'il s'agit de la transformation hémorragique d'une lésion ischémique, l'intervention sera retardée d'au moins un mois, s'il s'agit d'un anévrysme mycotique rompu, l'intervention neurochirurgicale s'impose en premier et la chirurgie cardiaque devra être retardée de 3 semaines.

Un des problèmes majeurs reste de pouvoir évaluer le risque emboligène des végétations. Les plus emboligènes seraient les végétations mobiles de la grande valve mitrale de diamètre supérieur à 10-15mm.

1.9.2.2. Antibiothérapie post-opératoire

La durée d'antibiothérapie après une chirurgie réalisée en phase active dépend de la durée du traitement préopératoire, de la présence d'un abcès intracardiaque et de l'analyse microbiologique et anatomopathologique des tissus excisés.

1.9.3. Traitement préventif

1.9.3.1. Cardiopathies à risque

Nous les avons déjà vues au chapitre « pathogénie ». Les recommandations françaises et européennes sont légèrement différentes quant à la définition des cardiopathies à risque, la classification européenne étant plus large (incluant par exemple le rétrécissement mitral au titre de valvulopathie acquise).

Tableau 14 : Conditions cardiaques pour lesquelles une antibiothérapie est nécessaire⁴⁷

Risque élevé
Prothèse valvulaire Cardiopathie congénitale cyanogène Antécédent d'EI Shunts artificiels systémiques ou pulmonaires
Risque moyen
Valvulopathies acquises Prolapsus valvulaire mitral avec insuffisance mitrale ou épaissement valvulaire sévère Cardiopathies congénitales non cyanogènes (sauf CIA ostium secundum) dont bicuspidie aortique Cardiomyopathie hypertrophique

1.9.3.2. Situations à risque

Certains gestes médico-chirurgicaux nécessitent une antibioprofylaxie. Les indications absolues retenues par l'ESC⁴⁷ sont présentées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Procédures exposant à une bactériémie⁴⁷

<ul style="list-style-type: none"> • Bronchoscopie (rigide) • Cystoscopie (pendant une infection urinaire) • Biopsie des voies urinaires ou de la prostate • Soins dentaires à risques de traumatismes gingivaux ou dentaires • Adénoïdectomie et amygdalectomie • Dilatation oesophagienne, sclérothérapie • Résection transurétrale de prostate • Dilatation urétrale • Lithotripsie • Soins gynécologiques en présence d'infection

Des recommandations très complètes ont été mises à jour en France en 2002.⁴⁹ Il est à noter que la réalisation d'une coloscopie ne constitue pas une indication formelle à l'antibioprophylaxie, en l'absence notamment de biopsies.

1.9.3.3. Importance des mesures d'hygiène et de l'éducation du patient

L'hygiène dentaire et cutanée est essentielle. Il faudra éviter toute rupture des barrières cutanéomuqueuses, effectuer une désinfection des plaies et administrer une antibiothérapie curative de tout foyer infectieux patent.

Il est recommandé d'effectuer une surveillance systématique de l'état buccodentaire qui doit être au minimum réalisée deux fois par an chez les patients porteurs d'une cardiopathie à risque.⁴⁹

Par ailleurs l'éducation des patients et l'identification des sujets à risque sont essentielles. Le niveau de risque d'une valvulopathie (mention risque élevé ou moyen) devra figurer sur le compte rendu d'échographie, le dossier clinique, la carte de prévention de l'endocardite infectieuse remise au patient et le carnet de santé pour de ces patients.

1.9.3.4. Schémas d'antibioprophylaxie

Elles reposent sur un accord professionnel en l'absence de données scientifiques et ne se substituent pas au jugement du clinicien qui réalise le geste.

Les recommandations de l'ESC sont présentées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Schémas d'antibioprophylaxie⁴⁷
Gestes dentaires, respiratoires ou oesophagiens
Pas d'allergie à la pénicilline
Amoxicilline 2 g PO 1 heure avant la procédure (enfants : 50 mg/kg) Si la voie PO est impossible : Amoxicilline: 2 g IV avant la procédure
Allergie à la pénicilline
Clindamycine 600 mg PO (enfants 20 mg/kg) ou azithromycine/clarithromycine PO 500 mg (enfants ,15 mg/kg) 1 h avant la procédure

Gestes génito-urinaires ou gastro-intestinaux
Pas d'allergie à la pénicilline
Groupe à haut risque 1 h avant la procédure : Ampicilline ou amoxicilline 2 g IV plus gentamicine 1.5 mg/kg IV 6 h plus tard : Ampicilline ou amoxicilline 1 g PO
Groupe à risque moyen Ampicilline ou amoxicilline 2 g IV (enfants 50 mg/kg) ou amoxicilline 2 g (enfants : 50 mg/kg) PO 1 h avant la procédure
Allergie à la pénicilline
Groupe à haut risque Vancomycine 1 g (enfants 20 mg/kg) IV sur 1–2 h avant la procédure plus gentamicine 1.5 mg/kg IV ou IM
Groupe à risque moyen Vancomycine 1 g (enfants 20 mg/kg) IV sur 1–2 h avant la procédure (sans gentamicine)

1.10. Pronostic

Le taux de mortalité au cours de l'EI varie en fonction de la présence de complications, du germe causal et de la présence d'un terrain débilisé.

Comme nous l'avons vu, la défaillance hémodynamique représente la première cause de mortalité, suivie par les complications neurologiques.

Les EI liées aux champignons, aux entérobactéries ou à *Pseudomonas aeruginosa* ont le plus mauvais pronostic (plus de 50% de mortalité). Les endocardites à *Staphylococcus aureus* ont aussi un mauvais pronostic (25 à 45% de mortalité), viennent ensuite les EI à entérocoques (15 à 25%) puis les EI à streptocoques oraux ou D qui ont le meilleur pronostic (4 à 16% de mortalité).¹⁵

Le pronostic des EI à hémocultures négatives semble plus sévère mais les résultats varient selon les études, certains rapportant une mortalité plus élevée, d'autres plus faible. Ceci s'explique en partie par la grande hétérogénéité de ce groupe et l'utilisation de critères diagnostiques différents dans ces études (cf. chapitre consacré).

L'âge, la présence de pathologies chroniques associées (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, cancer, dénutrition) sont des facteurs pronostiques bien sûr défavorables, représentant parfois notamment des contre-indications au traitement chirurgical.

L'infection par le VIH ne paraît augmenter ni la fréquence, ni la gravité de l'EI chez le toxicomane.⁴³

Récemment, Vivian et col. retrouvaient comme facteurs prédictifs précoces de mortalité hospitalière la présence d'un diabète, les EI à staphylocoque doré, la présence d'un évènement embolique et de façon non significative le sexe féminin.³⁸

En France, le taux de mortalité était estimé à 21 % en 1991 contre 16 % en 1999.^{4,37} Cette amélioration du pronostic pourrait s'expliquer par une modification de la prise en charge chirurgicale : l'amélioration des techniques, des indications plus larges (notamment chez les sujets âgés) et la prise en charge plus précoce des patients ne répondant pas ou mal au traitement médical.³⁷

2. Mise au point sur les endocardites à hémocultures négatives

2.1. Epidémiologie

Dans les grandes séries épidémiologiques, les endocardites à hémocultures négatives (EHN) représentent 2,5 à 31% des cas d'EI.^{51,52} La plus grande fréquence des EHN dans les études les plus anciennes reflète probablement l'utilisation de techniques microbiologiques inadéquates ou de critères de définition moins spécifiques qu'aujourd'hui.

Dans les deux études françaises de 1991 et 1999, les EHN représentaient respectivement 14 et 9% des EI diagnostiquées selon les critères de Von Reyn.^{4,37}

2.2. Validité des critères diagnostiques de l'EI

Bien que des critères cliniques, échographiques et biologiques puissent établir seuls le diagnostic d'EI en l'absence d'hémocultures positives, le diagnostic de certitude est plus difficile dans ce cas de figure.

La validité des critères internationaux a été testée dans différentes études consacrées aux EHN. Kupferwasser en 2001 a comparé les critères de Von Reyn (1981), ceux de Duke (1994) et « le jugement clinique » de médecins référents (Allemagne) pour le diagnostic d'EHN (n=49 cas suspectés).⁵⁴ Le diagnostic était ensuite confirmé ou infirmé par l'anatomopathologie. La principale différence entre ces classifications est l'importance donnée à l'échocardiographie dans la classification de Duke. Les résultats de cette étude figurent dans le tableau 17.

Tableau 17 : Valeur de différentes classifications pour le diagnostic d'EHN⁵⁴

	Jugement clinique	Von Reyn ^a	Duke ^{a,b}
Sensibilité %	100	50	100
Spécificité %	53	82	82
Valeur prédictive positive %	80	84	91
Valeur prédictive négative %	100	47	100

a. Sont pris en compte les patients classés comme « EI certaine » et « EI possible »

b. L'ETO était systématique

Cette étude montrait que les critères de Duke sont tout à fait valides pour le diagnostic d'EHN lorsque l'ETO est systématique. En effet, ils présentent une sensibilité beaucoup plus grande que ceux de Von Reyn et une spécificité plus importante que le seul « jugement clinique ».

Ces bons résultats ne font pas l'unanimité, Lamas et coll. retrouvaient dans une étude similaire (preuve anatomopathologique) une sensibilité de 21% pour le diagnostic d'EHN avec les critères de Duke et proposaient d'y adjoindre d'autres critères cliniques (comme la splénomégalie) et biologiques remontant ainsi la sensibilité à 62%.⁶³

Les modifications des critères de Duke proposées par Li et coll. ont pour but d'augmenter la sensibilité des critères initiaux notamment pour les EHN. Ils comportent principalement un recours plus systématique à l'ETO, les critères échographiques mineurs étant supprimés, l'ajout dans les critères majeurs de la positivité de la sérologie de la fièvre Q et de la positivité d'autres sérologies bactériennes dans les critères mineurs.³⁶

Cependant le diagnostic différentiel entre endocardite infectieuse à hémocultures négatives, dégénérescence scléreuse et endocardites thrombotiques non bactériennes reste toujours un « challenge » pour la majorité des auteurs.

2.3. Etiologie des EHN

2.3.1. Classification

Si la définition de l'endocardite infectieuse à hémocultures négatives répond théoriquement à une définition stricte, le clinicien est souvent confronté à des situations très variées qui vont lui faire évoquer ce diagnostic. Ce sont toutes ces situations où le diagnostic d'endocardite est évoqué et où les 3 premières hémocultures vont rester négatives en 72 h.

Bien des pathologies correspondent à ces situations : elles sont résumées dans le tableau 18.

Les hémocultures sont techniquées en fonction des renseignements cliniques. En l'absence de demande renseignée du clinicien, le biologiste n'a pas recours à des techniques de culture plus spécifiques. Cette situation est fréquente lorsqu'une autre infection est au premier plan et que les hémocultures (souvent 1 ou 2) sont prélevées de façon systématique, sans qu'il y ait d'arrière pensée pour une EI.

Tableau 18 : Situations où le diagnostic d'EHN peut être évoqué

Endocardites infectieuses à hémocultures négatives

Antibiothérapie préalable
Technique d'hémocultures non appropriées
Germe à culture fastidieuse ou non cultivables

Endocardites non infectieuses

Maladies auto-immunes (Liebman-Sacks): Lupus, Wegener, Syndrome des anti-phospholipides
Endocardites marastiques : cancers, syndromes inflammatoires prolongés, dénutrition
Insuffisance rénale chronique

Erreurs diagnostiques

Image échographique anormale : Rupture d'un pilier mitral, dégénérescence myxoïde (Barlow),
dégénérescence des bioprothèses, calcifications valvulaires ...
Toute infection ou inflammation chez un patient à risque d'EI

2.3.2. Hémocultures négativées par une antibiothérapie préalable

Cette situation constitue 50 % environ des cas d'EHN dans la majorité des séries. En effet, la symptomatologie d'une complication peut être au premier plan de la symptomatologie : une antibiothérapie est débutée avant les hémocultures. L'insuffisance cardiaque fébrile du patient âgé traitée comme une pneumopathie est un cas classique.

La suppression de la bactériémie persiste plus longtemps que la période où l'antibiotique est présent dans le sang et ceci d'autant plus que l'antibiothérapie préalable a été longue : si l'antibiothérapie n'a duré que deux ou trois jours, les hémocultures initialement négatives vont rapidement se positiver, mais après une semaine de traitement antibiotique les hémocultures peuvent rester négatives pendant des semaines.⁵¹

Ces endocardites « facilement » négativées par une antibiothérapie préalable (souvent cliniquement apyrétiques) pourraient correspondre à des bactéries particulièrement sensibles aux antibiotiques, comme certains streptocoques oraux sensibles à la pénicilline par exemple.⁵³ La moitié des EHN correspondrait donc à des germes banals.

Malgré la négativité des hémocultures, il existe maintenant des moyens d'identifier le germe en cause basés sur la biologie moléculaire, utilisables même à distance de l'épisode.

2.3.3. Endocardites à hémocultures négatives « vraies »

2.3.3.1. Généralités

Dans ce sous-groupe, il faut distinguer les germes parfois cultivables sur milieux classiques mais à croissance lente appelés aussi « fastidieux », des germes qui ne sont jamais cultivables sur milieux classiques dont l'implication sera suspectée par les sérologies et confirmée par immunohistochimie, PCR ou culture cellulaire.

Les végétations larguent des bactéries dans le courant sanguin de façon continue et constante chez le même patient, mais la concentration de micro-organismes dans le sang varie d'un patient à l'autre et d'un germe à l'autre allant de 1 à 30 / ml dans la majorité des cas, parfois plus de 100 / ml et parfois inférieure à 1 / ml expliquant certaines EHN.⁵³

En dehors de la nature du germe, la localisation de l'EI influe sur la positivité des hémocultures : les EHN sont plus fréquentes dans les EI du cœur droit notamment les EI sur sondes de pacemaker. Ceci s'expliquerait par le fait que les micro-organismes infectants seraient retenus au niveau du tissu pulmonaire.

2.3.3.2. Pathogènes impliqués : diagnostic et traitement

A. *Bartonella* spp.

Ce sont de petites bactéries gram négatif, à développement intracellulaire facultatif.

Elles causent des syndromes cliniques différents chez les patients immunocompétents et immunodéficients.

B. henselae est responsable de la « maladie des griffes du chat » chez les immunocompétents et de l'angiomatose bacillaire chez les patients HIV positifs. Elle est transmise par griffure ou morsure de chats.

B. quintana qui cause la « fièvre des tranchées », est aussi responsable de lymphadénopathies fébriles et de l'angiomatose bacillaire. Elle se rencontre surtout chez les sujets dont l'hygiène est mauvaise comme les « sans domicile fixe » ou les alcooliques. Elle est transmise par les poux de corps.

La fréquence des EI à *Bartonella* serait de l'ordre de 3% des cas d'EI en France.⁵⁹

Ces EI sont généralement subaiguës. Le diagnostic est généralement tardif, souvent révélé par des complications emboliques. Ces EI sont généralement très destructrices.

Les hémocultures sont le plus souvent négatives et le diagnostic est donné par les sérologies, la culture cellulaire, la PCR spécifique (amplification du gène de la citrate synthétase) ou par immunohistochimie sur les valves.

La sensibilité des sérologies n'est pas excellente et il existe des réactions croisées avec *Chlamydiae pneumoniae* et *Coxiella burnetii*.

La PCR sur valve fraîche est le meilleur outil.

Le traitement antibiotique spécifique n'est pas standardisé, certains auteurs recommandent une association prolongée d'aminosides et de céphalosporines de troisième génération.⁵⁹

Le recours à la chirurgie est fréquent du fait du délabrement valvulaire engendré par le retard diagnostique.

B. Coxiella burnetii

C'est l'agent de la fièvre Q. Il s'agit d'une bactérie à développement intracellulaire obligatoire. Le réservoir est animal (animaux de ferme), les chats et chiens pouvant être infectés. Ils rejettent la bactérie - extrêmement résistante en milieu extérieur - dans les urines, le lait les fèces. La transmission se fait le plus souvent par inhalation (on retrouve dans la majorité des cas de fièvre Q une exposition aux animaux de ferme) ou par consommation de lait contaminé. La bactérie est présente dans tous les pays. Elle serait à l'origine de 3 à 5% des EI en France.⁵⁹

La fièvre Q est une maladie grave, l'EHN est la présentation la plus commune des formes chroniques. Les signes extracardiaques ne sont généralement pas spécifiques et comportent une fièvre au long cours et une altération sévère de l'état général. Le délai diagnostique moyen est de 12 mois. L'insuffisance cardiaque est souvent au premier plan.

Les végétations sont très petites, rarement détectées à l'échocardiographie.

Les hémocultures sont parfois positives si aucune antibiothérapie préalable n'a été débutée.

Le diagnostic est facilement donné par la sérologie qui est très spécifique (titre d'IgG >800 et un taux d'IgA > 100). *C. burnetii* peut être isolée par culture cellulaire. Elle peut être mise en évidence par immunohistochimie sur la valve ou par PCR dans le sang ou sur la valve.

La maladie non traitée est constamment mortelle. Le traitement de l'EI à *C. burnetii* repose sur l'association de tétracyclines (doxycycline : 200 mg/j) et d'hydroxychloroquine (600 mg/j utilisée classiquement pour le traitement du palu) pour une durée d'au moins 18 mois.⁵⁹

Le recours à la chirurgie est fréquent.

C. Bactéries du groupe HACEK

Ce sont : *Haemophilus parainfluenzae*, *H. paraphrophilus* et *H. aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae*.

Ce sont de petites bactéries Gram négatives. Elles colonisent fréquemment l'oropharynx notamment la plaque dentaire.

Elles sont globalement responsables de 3% des cas d'EI.

Elles surviennent souvent dans les suites de soins dentaires et se greffent de façon privilégiée sur la valve mitrale et les prothèses.

Les hémocultures sont souvent positives, mais poussent lentement : généralement en 5 à 30 jours (notamment *A. actinomycetemcomitans*). Leur culture est meilleure sous une atmosphère enrichie en CO₂ (5 à 10 %).

Les végétations sont habituellement importantes et donc facilement décelées par l'échocardiographie.

Certaines EI d'origine dentaire sont causées par plusieurs micro-organismes: un germe « conventionnel » associé à une bactérie du groupe HACEK qui ne sera pas forcément détectée.

Le traitement antibiotique des EI liées au groupe HACEK fait appel aux céphalosporines de troisième génération associées aux aminosides pendant 4 à 6 semaines.

D. Legionella spp.

Les *Legionella* (*L. pneumophila* et *L. dumofii*) sont de petites bactéries Gram négatives à développement intracellulaire. Elles sont habituellement responsables de pneumopathies nosocomiales et aussi plus rarement de lésions extra-pulmonaires.

Elles sont rarement responsables d'EI et l'infection survient souvent sur prothèse.

L'habitat naturel de la bactérie est l'eau. Les systèmes de climatisation et distributeurs d'eau fraîche sont les réservoirs principaux.

Les patients atteints présentent une altération non spécifique de l'état général, une fièvre au long cours. Les végétations sont très discrètes et difficiles à détecter en échographie.

Les hémocultures peuvent être positives mais elles sont très tardives à se positiver et nécessitent de nombreux repiquages. La sérologie peut être intéressante mais le diagnostic définitif sera apporté par la culture des valves excisées.

Le traitement antibiotique associe l'érythromycine IV (2g/j) à la rifampicine IV (1200 mg/j) ou la ciprofloxacine IV (600 mg/j) pendant 5 mois.⁵⁹

E. Tropheryma whipplei

La maladie de Whipple est une maladie rare qui peut entraîner une atteinte polyviscérale. Son caractère infectieux est connu depuis peu. La bactérie responsable, *Tropheryma whipplei* a été isolée et cultivée depuis peu.⁶⁰ Son évolution est constamment mortelle en l'absence de traitement antibiotique approprié. Les mode de contamination et de transmission sont inconnus.

La maladie évolue généralement sur plusieurs années et se présente le plus souvent comme une diarrhée chronique responsable d'un amaigrissement avec une fièvre peu importante et une polyarthralgie.

L'atteinte endocardique est présente dans 30 % des cas et peut être isolée. Le faible nombre de cas publiés d'EI à *T. whipplei* s'explique par la difficulté du diagnostic dont seuls quelques centres de référence possèdent les outils. De ce fait, leur fréquence est probablement sous estimée.⁶¹

Les hémocultures sont systématiquement négatives et il n'existe pour l'instant pas de test sérologique fiable. Le diagnostic est suspecté à l'examen histologique de la valve ou d'un embole par la présence d'inclusions PAS (Periodic Acid Schiff) positives dans les macrophages qui prennent un aspect spumeux (cf. fig. 28). Il est confirmé par culture cellulaire du bacille (fibroblastes humains) à partir de la valve ou d'un embole, par PCR (gènes amplifiés : 16S-23S rRNA, 23S rRNA de *T. whipplei*), en microscopie électronique et / ou par immunohistochimie.⁶²

Le traitement antibiotique n'est pas codifié, il est actuellement recommandé d'utiliser l'association triméthoprime (320 mg/j) et sulfaméthoxazole (1600mg/j) (Bactrim Forte® : 2/j) pour une durée minimale empirique de 18 mois.

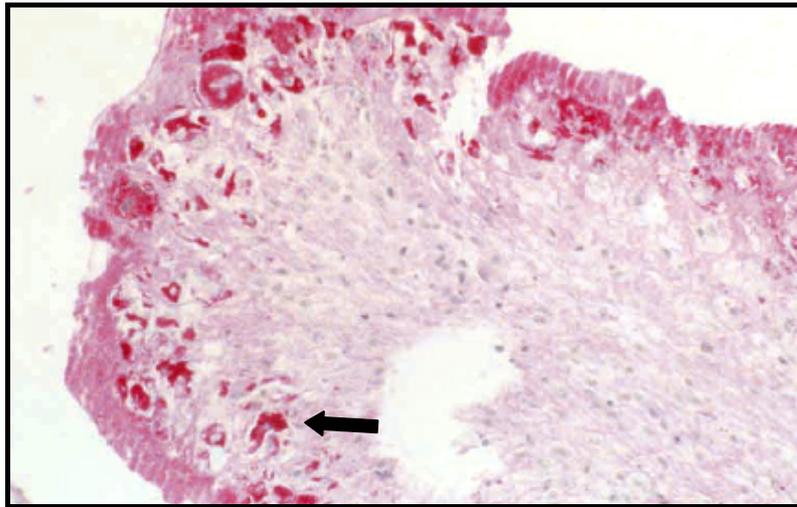


Figure 28: Coupe histologique d'une valve aortique au cours d'une EI à *T. whipplei*. (Coloration PAS, x 250). Noter la présence de nombreux corps PAS + (en rouge) dans les macrophages spumeux. (Flèche)

F. Abiotrophia spp.

Ces cocci Gram positifs (*A. defectivus* et *A. adjacens*) de la famille des streptocoques, autrefois appelés streptocoques déficients sont une cause bien connue d'EHN. Ils seraient responsables de 5 à 6 % des EI à Streptocoques.⁵⁹

A. defectivus et *A. adjacens* font partie de la flore orale, génito-urinaire et digestive. L'EI survient dans la grande majorité des cas sur une cardiopathie sous-jacente, elle évolue sur un mode lent avec une grande fréquence de complications emboliques.

Les végétations sont le plus souvent décelables en échocardiographie.

Les hémocultures sont plus souvent positives depuis que les milieux de culture ont été systématiquement enrichis en cystéine. Les repiquages nécessitent cependant parfois l'adjonction de pyridoxal hydrochloride.

Le pronostic de ces EI est plus sévère que celui des autres EI à streptocoques du fait d'une résistance plus élevée aux antibiotiques. Le recours à la chirurgie est souvent nécessaire. L'antibiothérapie repose sur de fortes doses de pénicilline ou la vancomycine associées aux aminosides.

G. Mycobactéries

Les EI à *M. tuberculosis* sont exceptionnelles, celles liées aux mycobactéries non tuberculeuses sont moins rares et surviennent le plus souvent sur prothèse dans un contexte nosocomial.

Les hémocultures sont parfois positives, mais c'est surtout l'examen histologique des valves qui va donner le diagnostic avec la coloration de Ziehl-Nielsen.

Le traitement doit associer plusieurs antibiotiques (résistances fréquentes) pour une durée supérieure à 6 mois.

H. Chlamydiae

Ce sont des bactéries à développement intracellulaire obligatoire dont le rôle dans le développement de l'EI est mal connu voire contesté. Si *C. pneumoniae* se retrouve souvent dans les plaques d'athérome, *C. psittaci* (transmise par les oiseaux) a été suspectée d'être à l'origine de quelques cas d'EI du fait de la positivité des sérologies, mais ces tests sérologiques ne sont pas spécifiques du fait de réactions croisées entre *Chlamydiae* et *Bartonella*, germes au contraire bien connus pour engendrer une EI.⁵⁹

I. Brucella

Cette petite bactérie Gram négative à développement intracellulaire facultatif est à l'origine de l'avortement d'animaux de ferme : *B. melitensis* principalement chez le mouton. La contamination se fait par l'ingestion de lait contaminé ou contact étroit avec l'animal (vétérinaires, éleveurs).

L'endocardite est rare dans la brucellose, mais très grave (évolution souvent fatale).⁵⁹ La maladie se présente comme une fièvre prolongée associée à des sueurs nocturnes et des localisations articulaires. La destruction valvulaire est habituellement sévère et s'accompagne fréquemment d'abcès.

Les hémocultures classiques peuvent être positives mais très tardivement (4-6 semaines) ce qui nécessite que le diagnostic soit spécifiquement suspecté. De nouvelles techniques de culture peuvent raccourcir ce délai. La culture de valve est souvent positive.

Des tests sérologiques existent mais des réactions croisées existent (*Yersinia*) et le diagnostic ne sera que présomptif.

Le traitement comporte de façon quasi systématique la chirurgie du fait des dégâts anatomiques. Le traitement antibiotique associe les tétracyclines et la rifampicine pendant 3 à 6 mois dont 8 semaines au moins de traitement post-opératoire.

2.4. Examens biologiques de seconde intention

Ces techniques sont indiquées en cas de suspicion d'EI chez un patient ayant 3 hémocultures négatives en 72 heures.

2.4.1. Techniques de culture

A. Hémocultures

Fenêtre thérapeutique

Dans les cas où une antibiothérapie a été instituée avant les hémocultures, en dehors des cas de grande urgence hémodynamique ou septique la pratique d'une fenêtre thérapeutique de quelques jours à une voire deux semaines peut parfois permettre l'identification d'un germe.

Hémocultures de seconde intention

L'utilisation de flacons de culture munis de résine absorbant les antibiotiques est une approche pour documenter les EHN chez les patients ayant reçu une antibiothérapie préalable. Ces résines sont capables d'extraire 100 µg d'antibiotique par millilitre de sang, mais elles ne sont en fait pas beaucoup utilisées.

La réalisation de 3 à 6 hémocultures supplémentaires, la mise en culture prolongée (4 semaines), la répétition des repiquages et l'utilisation des milieux spéciaux en fonction des données cliniques et anamnestiques peuvent parfois permettre l'identification d'un germe. La confrontation entre clinicien et bactériologiste est essentielle.

B. Cultures de tissus

Les valves cardiaques et les embolies doivent systématiquement être mis en culture. Ils sont cependant fréquemment stériles après 10 à 15 jours de traitement antibiotique.⁵³ De la même façon, tous les tissus ou liquides biologiques suspects d'être des localisations secondaires infectieuses doivent être mis en culture (abcès, liquide céphalo-rachidien, liquide articulaire, urines...).

C. Cultures cellulaires

Certaines bactéries nécessitent des cultures cellulaires. C'est le cas de *Chlamydiae psittaci*, *T. whipplei*, *Bartonella* et *Coxiella burnetii* dont la culture est dangereuse et devra se faire dans un laboratoire de référence.

2.4.2. Sérologies

Comme nous l'avons vu, toutes ne sont pas spécifiques. Il faudra réaliser de façon systématique les sérologies de la fièvre Q, *Bartonella*, *Legionella*, *Brucella* et *Aspergillus*. Les sérologies de *C. psittaci*, *C. pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* ont un intérêt moindre.

2.4.3. Histologie

Cet examen est primordial car il confirme le diagnostic d'EI s'il retrouve des bactéries dans les tissus excisés mais ne permettra que rarement d'en déterminer la nature exacte.

Certaines colorations peuvent orienter le diagnostic vers certains micro-organismes :

- Gram : bactéries Gram positives et négatives
- Periodic acid-Schiff : *T. whipplei*, fungi
- Warthin Starry : *Bartonella*
- Ziehl-Nielsen : Mycobactéries
- Gimenez : *Coxiella burnetii*, *Legionella*
- Gomori-Grocott : fungi.

2.4.4. Immunohistologie

Cette technique permet d'identifier un germe par l'application sur des coupes histologiques d'un anticorps qui lui est spécifique (végétation, valve).

Elle est possible dans certains centres de référence pour *C. burnetii*, *T. whipplei* (cf. fig. 29), *Bartonella* et *Chlamydiae* (des réactions croisées existent entre ces deux bactéries).

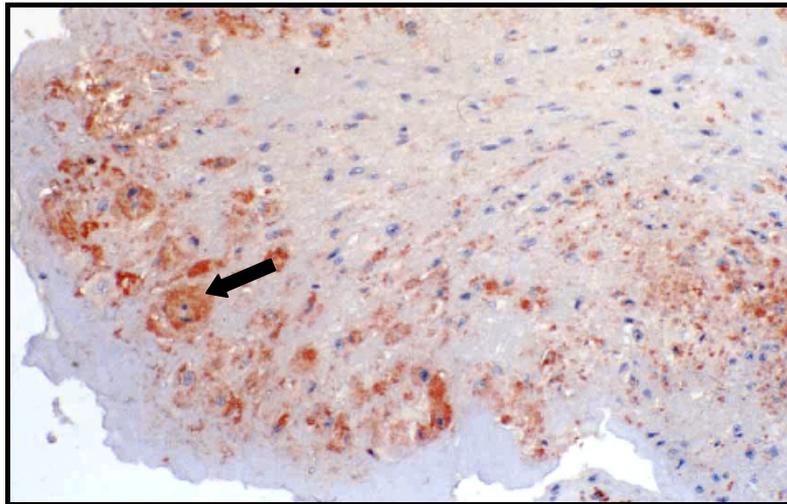


Figure 29 : Coupe histologique d'une valve aortique au cours d'EI à *T. whipplei* avec application d'un anticorps spécifique anti-*T. whipplei*.³⁸ Les macrophages spumeux contiennent de nombreux bacilles révélés en rouge (flèche) (Hemalun x 250 ; l'anticorps polyclonal de lapin anti-*T. whipplei* a été utilisé à la dilution of 1:2000).

2.4.5. Microscopie électronique

Elle a été utilisée pour mettre en évidence le micro-organisme en cause. Là encore, elle ne fait pas partie des examens de pratique courante.

2.4.6. PCR

Depuis quelques années, des procédures diagnostiques basées sur la recherche de l'ADN des micro-organismes ont été mises en place. Bien qu'extrêmement prometteuses, ces techniques restent pour l'instant l'apanage de certains centres de référence.

Elles permettent aussi bien d'identifier des germes classiques décimés par une antibiothérapie préalable que les germes « atypiques » dont la culture est fastidieuse ou non réalisable.

Le principe est de détecter une séquence connue du génome bactérien par PCR (Polymerase chain reaction).

Elle nécessite des tissus ayant été colonisés par le pathogène (valve cardiaque, végétation, embolie), le sang ou le bouillon des hémocultures pouvant aussi être utilisés mais avec des résultats incertains (contamination importante).

La mise en évidence de la bactérie dans la valve cardiaque prouve à elle seule l'endocardite infectieuse, mais la mise en évidence de l'ADN bactérien ne renseigne pas sur l'évolutivité de l'EI, les bactéries détectées étant « either dead or alive ». ⁵⁹ Ainsi, il est possible de détecter l'ADN de micro-organismes sur ces tissus en phase aigue mais aussi quand le traitement antibiotique est allé à son terme voire plusieurs mois après la fin de celui-ci. ^{55,56}

La contamination est le problème principal de cette technique. En dehors des faux positifs, elle empêche d'identifier le pathogène sous jacent. De ce fait, le tissu à analyser doit être prélevé puis manipulé dans des conditions d'asepsie stricte. Il est transporté dans un milieu sans fixateur puis fragmenté et subit une lyse enzymatique. Les prothèses valvulaires sont lavées vigoureusement dans une solution stérile. C'est cette solution qui sera ensuite analysée.

A. PCR universelle

La PCR universelle permet d'affirmer en quelques heures la présence de bactéries ou de champignons dans le tissu étudié. C'est une première étape qui consiste à dépister la présence d'un micro-organisme (sans l'identifier). Chaque tissu est soumis à une détection séparée bactérienne et fongique.

Le but est d'amplifier une séquence très conservée du génome, c'est-à-dire commune à toutes les bactéries (ou tous les champignons). Pour les bactéries, on recherche les séquences codant pour l'ARN ribosomal (16S rARN), pour les champignons on amplifie le gène de la petite sous-unité ribosomale. ⁵⁸

La PCR fait appel à des séquences d'ADN amorces ou « primers » qui sont complémentaires de celles à détecter.

Un cycle de PCR comprend trois phases :

- la dénaturation : tous les doubles brins d'ADN sont dissociés par la chaleur.
- l'hybridation des amorces sur un fragment d'ADN monobrin.
- l'extension : synthèse d'un nouveau brin à partir des amorces hybridées.

L'amplification (répétition des cycles) se fait à haute température. Si la séquence recherchée est présente dans le tissu, après 30 ou 40 cycles, on en obtient des centaines de millions de copies. Ceci explique qu'une contamination même minime par un pathogène en cours de manipulation soit désastreuse. La révélation (présence-absence) se fait par électrophorèse et fluorescence.

B. PCR spécifiques et autres techniques d'identification

Si la PCR universelle est positive ou si l'on recherche directement tel ou tel pathogène, guidés par la clinique ou une sérologie positive, le diagnostic spécifique du micro-organisme se fait par une technique complémentaire :

- PCR spécifique (ou ciblée): amplification d'une séquence *spécifique* de telle ou telle bactérie (habituellement « ribosomal intergenic sequences »). Cette technique est rapide et fiable.
- Séquençage complet d'une partie du génome (fastidieux mais très spécifique).
- Etude du polymorphisme de longueur de fragments de l'ADN après restriction enzymatique : RFLP et AFLP (de moins en moins utilisés, rapides mais non totalement spécifiques).

Les techniques de PCR ont montré leur robustesse et leur spécificité dans la détection de micro-organismes dans l'EI, leurs résultats sont bien corrélés aux techniques de culture classique.⁵⁷

La place de ces techniques très prometteuses dans la pratique clinique reste cependant à définir, les études clinico-biologiques se multiplient en ce sens.

2.5. Pronostic des EHN

Compte tenu de l'extrême hétérogénéité des EHN et des progrès accomplis jour après jour dans le diagnostic et la thérapeutique des EHN, les données de la littérature sont très variables quant au pronostic des EHN.

2.5.1. EHP et EHN

Dans les études anciennes, une mortalité et une morbidité plus importantes sont traditionnellement attribuées aux EHN.^{64,65} Le délai plus long du diagnostic et le retard à la mise en place du traitement lié à l'attente de la positivation des hémocultures ont été incriminés dans ce plus mauvais pronostic. Cette différence de pronostic apparaît cependant moins clair dans les études plus récentes.⁶⁶

A partir d'une population totale de 594 cas d'EI en France en 1991 diagnostiquées selon les critères de Von Reyn, Hoen et coll. analysaient 88 cas d'EHN.⁶⁶ Le taux de mortalité des EHN était légèrement plus élevée que celui des endocardites à hémocultures positives (EHP), mais cette différence n'était pas significative (respectivement 15% vs. 21 %, $p = 0.18$). Le recours à la chirurgie était significativement plus important dans les EHN (respectivement 53% vs. 34%, $p = 0,001$). Selon les auteurs, ceci serait la conséquence du moins bon contrôle de l'infection par l'antibiothérapie probabiliste. Il n'y avait pas entre ces deux groupes de différence en terme d'évènements emboliques ou d'insuffisance cardiaque.

Zamorano et coll. analysaient une population de 103 patients présentant une EI diagnostiquée selon les critères de Duke entre 1991 et 1999 ; 83 avaient des hémocultures positives, 20 étaient des EHN. La mortalité n'était pas significativement différente dans les deux groupes (12,6% pour les EHP, 15% pour les EHN, p non mentionné). Le recours à la chirurgie était là aussi plus fréquent dans le groupe EHN mais de façon non significative (respectivement 45% vs. 65%, $p = 0.12$). Ce caractère non significatif pouvait s'expliquer par la petite taille de l'échantillon. La fréquence des évènements emboliques était identique dans les deux cas, mais l'insuffisance cardiaque était plus fréquente en cas d'EHN (50% vs. 20% pour les EHP, $p = 0,01$).

2.5.2. Critères pronostiques au sein des EHN

2.5.2.1. Antibiothérapie préalable

Certaines études ont comparé le pronostic des EHN post antibiothérapie (EHNA) à celui des EHN vraies (EHNV).

Dans une étude de 88 cas d'EHN (46 cas étaient des EHNV, 42 des EHNA), Hoen et coll. trouvaient un plus mauvais pronostic pour les EHNV avec une mortalité de 22% contre 7% pour les EHNA (p=0.05).⁶⁶

De même Zamorano et coll. ont étudié les pronostics des EHNV et des EHNA à partir de 14 cas. Dans cette étude, la mortalité des EHNV était aussi plus importante que dans les EHNA (33% vs. 7%, p NS, mais l'effectif est très faible). Le recours à la chirurgie était de 83% dans les cas d'EHNV contre 64% pour les EHNA (p NS).

L'antibiothérapie préalable semble être un critère pronostique important. Par argument de fréquence, les EHN post-antibiotiques sont plus fréquemment causées par des germes classiques sensibles aux antibiotiques préalablement administrés. Au contraire, les EHN vraies sont plus souvent dues à des bactéries agressives et nous avons vu que certaines nécessitaient un traitement antibiotique très spécifique, parfois très prolongé, faute de quoi le pronostic était constamment fatal (Fièvre Q, Bartonelloses, maladie de Whipple).

2.5.2.2. Délai d'obtention de l'apyrexie

Comme pour les EHP, l'obtention précoce de l'apyrexie sous antibiothérapie probabiliste est un facteur pronostique important, ceci est montré aussi bien par les études les plus anciennes que les plus récentes.^{65,66} Dans une étude récente, la mortalité des EHN était de 15% si l'apyrexie était obtenue dans la première semaine contre 50% dans le cas contraire.⁵⁵

2.5.2.3. Identification du germe

Il semble logique de penser que l'identification du germe en cause améliore le pronostic des EHN. Bien qu'aucune étude n'ait comparé à ce jour le pronostic des endocardites dont le pathogène a pu être isolé des autres, l'avènement des techniques de biologie moléculaire va peut-être modifier le pronostic de ces EHNV, poussant les médecins en charge de ces patients à mener une véritable enquête à la recherche du pathogène coupable.

3. Patients, Matériel et Méthode

3.1. Population étudiée

Nous avons étudié de manière rétrospective le dossier de tous les patients hospitalisés dans les services de cardiologie et de chirurgie cardiaque du CHU de Nantes sur une période de 10 ans (du 1^{er} janvier 1994 au 31 décembre 2003) pour lesquels le diagnostic d'EI avait été évoqué et retenu.

Ces dossiers ont été sélectionnés grâce au système de codage clinique du CHU de Nantes ; tous les dossiers codés « endocardite infectieuse » et « endocardite non infectieuse » ont été analysés avant d'être éventuellement retenus dans l'étude.

3.2. Données recueillies

Pour chaque dossier, les données cliniques, échographiques et radiologiques et biologiques ont été colligées par la même personne.

3.2.1. Données administratives

- Nom et Prénom(s)
- Date de naissance, âge, IPP
- Dates d'entrée et de sortie de l'hôpital

3.2.2. Terrain

Pour chaque dossier, les paramètres suivants ont été recueillis.

3.2.2.1. Terrain

- Néoplasie ou hémopathie sous jacente
- Immunodépression : Greffe, traitements immunosuppresseurs, VIH
- Insuffisance rénale chronique
- Intoxication éthylique
- Diabète

3.2.2.2. Antécédent d'endocardite infectieuse

- Date de l'évènement
- Germe
- Localisation

3.2.2.3. Facteurs prédisposants

- Valvulopathie native et type : IA, RA, IM, RM ou IT
- Prothèse valvulaire : type (mécanique ou biologique), date d'implantation
- Cardiopathie congénitale : cyanogène ou non
- Souffle de l'enfance non exploré
- Toxicomanie IV

3.2.3. Données cliniques

- Fièvre
- Apparition d'un souffle de régurgitation valvulaire
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes vasculaires : embolies artérielles, anévrisme mycotique, pétéchies, hémorragie intracrânienne ou conjonctivale, lésions de Janeway
- Phénomène immunologique : glomérulonéphrite, nodules d'Osler, taches de Roth au fond d'œil

3.2.4. Echocardiographie

Pour chaque dossier, les paramètres suivants ont été recueillis.

3.2.4.1. ETT

- Faite (oui/non)
- Végétations : nombre, taille, localisation
- Abscès intracardiaque (oui/non)
- Valvulopathie détectée : type, sévérité, présence de perforation valvulaire
- Dysfonction et désinsertion de prothèse

3.2.4.2 ETO

- Faite (oui/non)
- Présence de végétation(s) non dépistée(s) à l'ETT
- Présence d'une complication non détectée à l'ETT : perforation valvulaire, abcès, désinsertion de prothèse.

3.2.5. Données biologiques

Pour chaque dossier, les paramètres suivants ont été recueillis.

3.2.5.1. Hémocultures

- Négatives / positives (nous n'avons pas distingué les positivités précoces et tardives, cf. limites de l'étude).
- Identité de la bactérie éventuellement isolée
- Prise d'antibiotiques avant les hémocultures : type, durée, délai par rapport aux prélèvements

3.2.5.2. Culture de valve

- Faite (oui /non)
- Identité de la bactérie éventuellement isolée

3.2.5.3. Autres prélèvements avec culture

- Nature du prélèvement
- Identité de la bactérie éventuellement isolée

3.2.5.4. Sérologies bactériennes

- Faites (oui/non)
- Type et résultats

3.2.5.5. Autre examen à visée infectieuse

- PCR, immunohistochimie, culture cellulaire ...

3.2.6. Anatomopathologie

- Faite (oui/non)
- Type de tissu (valve, embole)
- Confirmation du diagnostic d'EI ?
- Visualisation de lésions d'EI active ou de colonies bactériennes à la coloration de Gram.

3.2.7. Porte d'entrée

- Mise en évidence (oui/non) et laquelle

3.2.8. Evolution

- Nécessité d'une chirurgie cardiaque en phase septique (c'est-à-dire avant la fin du traitement antibiotique programmé) et indication
- Mortalité hospitalière, cause du décès et délai par rapport au diagnostic
- Insuffisance cardiaque
- Embole vasculaire, localisation et délai par rapport au début de l'antibiothérapie
- Localisation infectieuse extracardiaque

3.2.9. Antibiothérapie

- Type et nombre de molécules
- Durée de l'antibiothérapie IV et *per os*

3.2.10. Traitement chirurgical

- Indication
- Délai par rapport au début du traitement antibiotique
- Remplacement valvulaire
- Type de chirurgie : valve mécanique, bioprothèse, intervention de Ross ou homogreffe

3.2.11. Evolution ultérieure

- Durée de l'hospitalisation, récurrence de l'endocardite, si oui délai

3.3. Critères diagnostiques

Pour tous les dossiers présélectionnés, nous avons appliqué les critères de l'université de Duke modifiés par Li et coll.³⁶ Cette classification dérivée de celle de Duke nous a semblé intéressante pour l'étude en particulier des endocardites à hémocultures négatives (cf. introduction). Chaque cas a été classé comme endocardite infectieuse « certaine », « possible » ou « non retenue ».

Les dossiers où le diagnostic n'a pas été retenu ont été éliminés de l'étude.

3.4. Analyses statistiques

Les valeurs continues sont exprimées sous la forme de leur moyenne \pm écart type, les valeurs qualitatives sont exprimées en pourcentages.

Nous avons utilisé pour comparer les données qualitatives le test du χ^2 ou le test de Fisher, et le test t de Student ou le test U de Mann et Whitney pour les données continues.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Sigma-stat[®] 2.0.

Un résultat avec une valeur de $p \leq 0,05$ était considéré comme significatif.

4. Résultats

4.1. Données de l'ensemble de la population

4.1.1. Cas retenus

Nous avons procédé à l'analyse de 322 dossiers codés « endocardite infectieuse » ou « endocardite non infectieuse ». 270 cas (83 %) ont été retenus selon les critères de Duke modifiés par Li.³⁶ 241 cas (89 %) étaient classés comme « EI certaine », 29 (11 %) comme « EI possible ».

4.1.2. Caractéristiques épidémiologiques

L'âge moyen était de $60,6 \pm 15,8$ ans et il existait une nette prédominance d'atteinte masculine (64%). 53% des cas survenaient sur une cardiopathie à risque connue, 11,1 % des cas présentaient des antécédents d'EI et dans 40% des cas, il existait un terrain débilite.

Tableau 19 : Caractéristiques épidémiologiques des 270 patients

Age (Moyenne \pm écart type)	60,7 \pm 15,8 ans	
	n = 270	%
Sexe masculin	173	64 %
Terrain débilite	108	40 %
Ethylisme chronique	35	13 %
Diabète	31	11 %
Néoplasie	30	11 %
Insuffisance rénale chronique	16	6 %
Traitement immunosuppresseur	9	3 %
Splénectomie	3	1 %
Cardiopathie sous-jacente connue	142	53 %
Prothèse	79	29 %
Mécanique	52	19 %
Bioprothèse	27	10 %
Valvulopathie aortique	36	13 %
RA	19	7 %
IA	17	6 %
Valvulopathie mitrale	15	6 %
IM	13	5 %
RM	2	1 %
Cardiopathie congénitale	3	1 %
CMH	3	1 %
Souffle de l'enfance	6	2 %
Absence de cardiopathie connue	128	47 %
Antécédent d'endocardite infectieuse	30	11,1 %

4.1.3. Eléments du diagnostic

La fièvre était présente dans 93% des cas, les hémocultures positives dans 83% des cas et l'échocardiographie apportait un critère majeur de diagnostic (végétation ou abcès intracardiaque) dans 91% des cas.

Tableau 20 : Eléments du diagnostic des 270 cas d'EI

	n = 270	%
Anamnèse et clinique		
Facteurs prédisposant ou toxicomanie IV	142	53
Fièvre	250	93
Phénomène vasculaire ^a	80	30
Apparition d'un nouveau souffle d'insuffisance valvulaire	131	49
Phénomène immunologique ^b	25	9
Hémocultures positives^c	224	83
Echocardiographie positive^d	245	91
Végétation (≥ 1)	220	81
Abcès	60	22
Critères de Duke modifiés³⁶		
EI certaine	241	89
EI possible	29	11

a : embolie artérielle, anévrisme mycotique, pétéchies, hémorragie intracrânienne ou conjonctivale, lésions de Janeway

b : glomérulonéphrite, nodules d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde

c : ≥ 2 si germes typiques, ≥ 3/3 ou ≥ 2 hémocultures prélevées à plus de 12 h d'intervalle

d : végétation ou abcès intracardiaque

4.1.3. Localisation de l'EI

Ces données sont regroupées dans le tableau n.

La localisation aortique prédominait. La valve aortique (native ou prothèse) était touchée de façon isolée ou en association avec une autre atteinte dans plus de 2/3 des cas.

Les endocardites sur prothèse valvulaire représentaient un quart des cas.

Tableau 21 : Localisation de l'EI chez 270 patients entre 1994 et 2003.

	n	%
Valves natives	204	75,6
Aorte native	102	37,8
Mitrale native	53	19,6
Aortique et mitrale natives	23	8,5
Droites ou bilatérales	26	9,6
Dont Pace maker	10	3,7
Prothèses	66	24,4
Aortiques	45	16,7
Mitrale	20	7,4
Tricuspide	1	0,4
Total	270	100

4.1.4. Distribution des germes et porte d'entrée

Ces données sont regroupées dans le tableau 22.

Tableau 22 : Distribution des germes retrouvés chez 270 patients atteints d'EI		
	n = 270	%
Hémocultures positives	224	83
Streptocoques	119	44,1
Streptocoques oraux	53	19,6
Streptocoques D	34	12,6
Entérocoques	14	5,2
Streptocoques A, B, C, G	12	4,4
Pneumocoque	5	1,9
Abiotrophia	1	0,4
Staphylocoques	73	27
SAMS	44	16,3
SARM	5	1,9
S. coagulase négative	24	8,9
<i>E. Coli</i>	10	3,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1,5
HACEK	7	2,6
Candida	1	0,4
Autres	10	3,7
Hémocultures négatives	46	17,0
Aucun micro-organisme identifié	42	15,5

Les hémocultures étaient positives dans 83 % des cas. Dans 4 cas où les hémocultures étaient négatives un germe a cependant été identifié.

Les germes « typiques » de l'endocardite (streptocoques et staphylocoques) étaient en cause dans 71% des cas. Il faut noter la fréquence des *S. D bovis* plus de deux fois supérieure à celle de entérocoques.

Une porte d'entrée a été retrouvée dans 74 % des cas avec une prédominance dentaire.

Tableau 23 : Porte d'entrée suspectée chez les 270 patients		
Porte d'entrée	n	%
Déterminée	200	74
Dentaire	56	21
Digestive	48	18
Nosocomiale	31	11
Urologique	18	7
Cutanée	17	6
ORL	11	4
Pace-maker	10	4
Toxiomanie IV	1	0,4
Autres	8	3
Non déterminée	70	26
Total	270	100

4.1.5. Constatations échographiques

Ces données sont regroupées dans le tableau 24.

Tableau 24 : Constatations échographiques				
	n = 270		%	
ETO effectuée	238			88
≥ 1 végétation détectée	220			81
≥ 1 végétation détectée par ETT	102			38
≥ 1 Végétation détectée seulement par ETO	118			43
Abcès cardiaque	61			23
Fuite valvulaire ≥ 3/4	107			40
	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Nombre de végétations	1,7	1,0	0	8
Taille des végétations	11,3 mm	7,5 mm	3	60

L'ETO était quasiment systématique. Une végétation au moins était détectée dans plus de 80% cas dont 38% seulement par l'ETT.

4.1.6. Traitement

Le traitement antibiotique a été mené dans tous les cas, parfois simplement en post-opératoire. Les caractéristiques de l'antibiothérapie figurent dans le tableau 25.

Tableau 25 : Caractéristiques de l'antibiothérapie			
Durée antibiothérapie IV	4,9 ± 2,5 semaines		
Durée antibiothérapie totale	6,8 ± 6,9 semaines		
	n = 270	%	
Utilisation des aminosides	214	79	
Utilisation de la pénicilline A	162	60	
Antibiothérapie IV seule	123	46	

La chirurgie a été nécessaire dans 60 % des cas lors de l'hospitalisation initiale. Elle a été menée en phase septique (avant la fin du traitement antibiotique) chez deux patients sur trois. L'indication principale était l'insuffisance cardiaque liée à un délabrement valvulaire important. Les indications ayant conduit à la chirurgie sont regroupées dans le tableau 26.

Tableau 26 : Recours à la chirurgie et indications

	n = 270	%
Chirurgie	158	58,5
Dont chirurgie en phase septique	115	42,6
Dont remplacement valvulaire prothétique	134	49
Indications		
Insuffisance cardiaque liée à un délabrement valvulaire	95	35
Abcès intracardiaque	45	17
Embolie artérielle ou végétation menaçante	19	7
Sepsis non contrôlé	15	6
Désinsertion de prothèse	14	5
Extraction de sondes de PM	8	3
Concomitance de ≥ 2 indications ci-dessus	38	14

Le geste chirurgical a consisté en au moins un remplacement valvulaire chez 85% des patients opérés. Le matériel prothétique employé est présenté dans le tableau 27.

Tableau 27 : Matériel prothétique employé en cas de remplacement valvulaire

	n = 134	%
Prothèse mécanique	83	62
Bioprothèse	32	24
Homogreffé	16	12
Intervention de Ross	3	2

4.1.7. Evolution

La mortalité hospitalière touchait un patient sur six et un traitement chirurgical était nécessaire chez deux patient sur trois. L'EI se compliquait d'insuffisance cardiaque dans un cas sur deux et d'embolie artérielle dans un cas sur trois. La localisation neurologique prédominait.

Ces données sont regroupées dans les tableaux 28 et 29.

Tableau 28 : Mortalité, complications et durée d'hospitalisation

	n	%
Mortalité hospitalière	44	16,3
Insuffisance cardiaque	137	50,7
Dont IC présente au diagnostic	93	34,4
Embolie artérielle	104	38,5
Dont embolie révélatrice	60	22
Récidive	14	5
Durée d'hospitalisation	7,0 \pm 3,6 semaines	

Tableau 29 : Distribution des évènements emboliques		
	n = 104	%
Neurologique	58	55
Périphérique	57	54
Pulmonaire	12	11
Dont ≥ 2 localisations	23	22

4.2. Caractéristiques des EI sur prothèse

Les EI sur prothèses représentaient 29% des cas d’EI.

Dans deux cas sur trois, l’EI survenait sur prothèse mécanique. Quinze % des cas étaient considérés comme des EI sur prothèse précoces dans sa définition la plus récente (c’est-à-dire dans les 60 jours post-opératoire), et deux tiers des cas environ survenaient dans l’année (voir tableau 30).

Tableau 30 : Caractéristiques des 66 cas EI sur prothèse valvulaire		
Délai post-opératoire (moyenne ± écart type)	60,2 ± 85,3 mois	
	n = 66	%
EI survenant dans les 2 mois post-remplacement valvulaire	10	15
EI survenant dans les 12 mois post-remplacement valvulaire	27	40
Prothèses mécaniques	45	68
Bioprothèses	21	32

L’échocardiographie transthoracique était significativement moins sensible dans ces cas d’EI que dans les EI sur valves natives. Au total dans les EI sur prothèse, une végétation n’était mise en évidence que dans seulement 68% des cas (dont 20% seulement en ETT).

Les données échographiques concernant les EI sur prothèse figurent dans le tableau 31.

Tableau 31 : Constatations échographiques au cours des EI sur prothèses

	Prothèses		Valves natives		p*
	n = 66	%	n = 204	%	
ETO effectuée	61	92	177	86	0,30
≥ 1 végétation détectée	45	68	175	85	0,002
≥ 1 végétation détectée en ETT	13	20	89	43	<0,001
≥ 1 Végétation détectée en ETO seulement	32	48	86	58	0,44
Abcès cardiaque	18	27	43	21	0,4
Fuite valvulaire ≥ 3/4	15	23	92	45	0,002
Désinsertion valvulaire	17	26	-	-	-

* : χ^2

Les germes retrouvés dans les EI sur prothèses étaient le plus souvent des staphylocoques et les streptocoques représentant chacun plus d'un tiers des cas (cf. tableau 32).

Tableau 32 : Distribution des germes dans les 66 EI sur prothèse

	n	%
Hémocultures positives	56	85
Staphylocoques	23	35
SAMS	10	15
SARM	2	3
S. Coagulase négative	11	17
Streptocoques	23	35
<i>E. coli</i>	2	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3
HACEK	1	2
Candida	1	2
Autres	4	6
Hémocultures négatives	10	15

L'évolution des EI sur prothèses était marquée par un pronostic vital beaucoup plus sévère : nous avons observé un taux de mortalité hospitalière égale au triple des EI sur valves natives (données présentées dans le tableau 33). La mortalité des EI précoces était significativement plus importante que celle des EI tardives (tableau 34).

Tableau 33 : Mortalité des EI sur valves natives versus EI sur prothèses

	Décès n	Taux de mortalité %	p*
Prothèses n = 66	20	30,7	< 0,001
Valves natives n = 204	24	11,7	

* : χ^2

Tableau 34 : Evolution du taux de mortalité des EI sur prothèses selon le délai post-opératoire

	Décès n	Taux de mortalité %	p*
EI sur prothèse précoces, n = 10	6	60	0,05
EI sur prothèse tardives, n = 56	14	25	

* : test de Fisher

4.3. Endocardites à hémocultures négatives

4.3.1. Données épidémiologiques

Nous avons retenu 46 cas d'EHN soit 17% de l'ensemble des cas d'EI. Dans près de la moitié des cas, les patients avaient reçu une antibiothérapie avant les hémocultures (EHNA).

	n = 270	%
EHP	224	73
EHN	46	17
EHNA	19	7
EHNV	27	11

EHP : endocardite à hémocultures positives EHNA : endocardite à hémocultures négatives post-antibiothérapie
 EHN : endocardite à hémocultures négatives EHNV : endocardite à hémocultures négatives « vraies »

Les deux populations n'étaient pas significativement différentes en terme d'âge, de sexe, sur la présence d'une cardiopathie sous-jacente ou d'un terrain débilité ; ces données sont reportées dans le tableau 37.

	EHN n = 46		EHP n = 224		p
	n	%	n	%	
Age (moyenne en années ± écart type)	60,9 ± 15,7		59,5 ± 15,8		0,54*
Sexe masculin	30	65	143	63	0,99**
Cardiopathie sous jacente	26	56	116	52	0,67**
Prothèse	10	21	67	30	0,34**
Terrain débilité***	14	32	94	41	0,19**

* : test U de Mann et Whitney
 ** : χ^2
 *** : éthylisme chronique, diabète, néoplasie, insuffisance rénale chronique, immunodépression

4.3.2. Diagnostic positif

Les EHN se présentaient plus fréquemment sans fièvre que les EHP (respectivement 22 vs 5%, $p < 0,001$). Les autres paramètres diagnostiques n'étaient pas significativement différents, cependant il faut remarquer une tendance non significative à la plus grande fréquence de phénomènes vasculaires principalement représentés par les embolies artérielles (37% pour les EHN contre 28% pour les EHP au moment du diagnostic). L'ensemble des données concernant les paramètres diagnostiques figure dans le tableau 38.

	EHN n = 46		EHP n = 224		p
	n	%	n	%	
Anamnèse et clinique					
Facteurs prédisposant ou toxicomanie IV	26	57	116	52	0,67
Fièvre	36	78	214	95	< 0,001
Phénomène vasculaire ^a	17	37	63	28	0,30
Apparition d'un nouveau souffle d'insuffisance valvulaire	25	54	106	47	0,48
Phénomène immunologique ^b	4	8	21	9	0,89
Echocardiographie positive^c					
Végétation (≥ 1)	44	96	201	90	0,32
Abcès	40	87	180	80	0,40
Critères de Duke modifiés					
EI certaine	28	61	213	95	< 0,001
EI possible	18	39	11	5	

a : embolie artérielle, anévrisme mycotique, pétéchies, hémorragie intracrânienne ou conjonctivale, lésions de Janeway
b : glomérulonéphrite, nodules d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde
c : végétation ou abcès intracardiaque

61 % des EHN étaient classées comme EI certaines contre 95 % pour les EHP.

Le délai diagnostique moyen était plus long de 18 jours pour les EHN que pour les EHP.

	Délai diagnostique moyen en jours \pm écart type	p*
EHN n = 46	45 \pm 110	0,24
EHP n = 224	27 \pm 31	

*: Mann et Whitney

4.3.3. Porte d'entrée

Une porte d'entrée était significativement plus fréquemment retrouvée dans les EHP que dans les EHN.

Tableau 40 : Fréquence de mise en évidence d'une porte d'entrée EHP et EHN

	n	%	p
EHN n = 46	25	54	0,002
EHP n = 224	175	79	
Test statistique : χ^2			

4.3.4. Constatations échographiques

L'ETO était quasiment systématique dans les EHN. Il faut remarquer que le diagnostic était plus souvent fait dès l'ETT dans les EHN (52% de végétations détectées vs 34 dans les EHP, $p=0,04$). La taille moyenne des végétations était cependant identique. La fréquence des abcès n'était pas différente dans les deux groupes. Les données sont présentées dans le tableau 41.

Tableau 41 : Données échographiques des EHP et EHN

	EHN n = 46		EHP n = 224		p
	n	%	n	%	
ETO réalisée	45	98	193	86	0,048*
≥ 1 végétation détectée	40	86	180	80	0,40*
≥ 1 végétation détectée en ETT	24	52	78	34	0,04*
≥ 1 végétation détectée en ETO seulement	16	34	102	46	0,24*
Abcès cardiaque	11	24	50	22	0,96*
Fuite valvulaire ≥ 3/4	20	43	87	39	0,67*
Taille des végétations (moyenne ± écart type)	12 ± 9,7 mm		11,1 ± 6,9 mm		0,73**

* : χ^2

** : Test U de Mann et Whitney

4.3.5. Diagnostic microbiologique

Les examens de seconde intention utilisés pour le diagnostic microbiologique des EHNA et EHNV figurent dans les tableaux 42 et 43.

Sur 46 patients, 29 (63%) ont été opérés. Pour ces 29 patients la culture classique de valve, de végétations ou des sondes de PM a été réalisée mais aucune ne s'est positivée. Il en était de même pour deux patients non opérés : l'un chez qui les sondes de PM avaient pu être extraites sans recours à la chirurgie, l'autre chez qui un embolie artériel avait pu être mis en culture.

Pour 13 patients, un prélèvement bactériologique « extracardiaque » avait été réalisé et dans 2 cas avait permis d'identifier un germe (1 par un ECBU et un par un prélèvement gynécologique).

Tableau 42 : Procédures diagnostiques dans les 20 cas d'EHNA

Age	Année	Chir.	AP valve		Culture Valve	Autres cultures	Autres	
			H	G				
1	48	2002	Oui	Oui	Valve -	ECBU -	Séro. Q, L, B, C -	
2	73	2002	Oui	Prothèse	Valve -	ECBU -		
3	58	2001	Oui	Prothèse	Valve -			
4	74	2001	Oui	PM	Sondes PM -			
5	18	2000	Oui		Valve -	Liquide pleural -		
6	82	2000				ECBU -		
7	73	2000	Oui	Oui	Valve -			
8	80	1999						
9	51	1999	Oui	Oui	Valve -			
10	62	1998	Oui	Oui	Valve -			
11	27	1997				ECBU + direct culture -, Endocol : Strepto. B.		
12	69	1997	Oui	Oui	Valve -		Sérologie B, Y -	
13	63	1995					Sérologies Q, L, B, C -	
14	73	1994	Oui	Oui	Oui	Valve -		
15	69	1994						
16	82	1994				ECBU + : <i>E.Coli</i>		
17	33	1994	Oui	Oui	Oui	Valve -		
18	46	1994	Oui	Oui		Valve -	ECBU -	
19	82	1994						
20	60	1994						
Total			12	8	2	12	7	3
Total identification n = 2 (10%)								
H : Lésions d'endocardite active				Q = fièvre Q, B = <i>Brucella</i> , C = <i>Chlamydiae pneumoniae</i>				
G : Présence de bactéries à la coloration de Gram				L = <i>Legionella pneumophila</i> , Y = <i>Yersinia</i>				

Des sérologies bactériennes ciblées ont été réalisées dans 8 cas (17%). La sérologie des *Bartonella* a été demandée pour 5 patients ; aucune n'était positive. La sérologie de la fièvre Q a été demandée pour 8 patients et était positive pour 1 patient. Les autres sérologies demandées étaient : *Chlamydiae* : 2 étaient positives (même patient ayant récidivé à 6 mois d'intervalle), *Legionella* (1 positive), *Mycoplasma* et *Yersinia*.

Un examen anatomopathologique de la valve n'a pu être réalisé que chez 24 des 29 patients opérés : dans 1 cas toute la valve a été envoyée en bactériologie, dans 3 cas il s'agissait d'une prothèse mécanique et dans 1 cas il s'agissait d'une extraction de sondes de PM sans geste valvulaire associé. L'anatomopathologiste confirmait la présence d'une endocardite active dans 14 cas alors que dans 2 cas il s'agissait de lésions « cicatrisées ». Dans 5 cas la présence de germes était mise en évidence à la coloration de Gram et dans un cas il existait des corps PAS + dans la valve et dans un embole évoquant une maladie de Whipple.

Dans 3 cas la biologie moléculaire a été utilisée. Dans 2 cas *T. whipplei* a été recherché: dans le premier cas la PCR spécifique s'est révélée positive dans la valve et dans un embole⁶² ; elle était négative dans le second cas. Parallèlement, dans le premier cas, l'immunohistochimie était positive pour la valve et un embole et *T. whipplei* était isolé en culture cellulaire.⁶²

Enfin dans un cas où la sérologie était positive à *C. pneumoniae*, une PCR spécifique de ce germe a été pratiquée sur une végétation mais celle-ci était négative.

Tableau 43 : Procédures diagnostiques dans 26 cas d'EHNV

Age	Année	Chir.	AP valve		Culture valve ou embole	Autres cultures	Autres	
			H	G				
1	50	2003			Embole-	ECBU-	Séro. Q, B, C -, L +	
2	42	2002	Oui	Oui	Valve -		Séro. Q +	
3	69	2002	Oui	Oui	Valve -	ECBU -	Séro. Q, B, C, L - PCR et immunohisto. valve T. whipplei -	
4	35	2002	Oui	Oui	Valve -			
5	69	2002	Oui	Oui	Oui	Valve -		
6	57	2001	Oui	Oui	Valve - Embole -		PAS + valve et embole PCR, immunohisto. et culture cellulaire valve + T. whipplei	
7	43	2001			Sondes PM -			
8	73	2000						
9	68	1999	Oui	Oui	Valve -		Séro. Q -, C +	
10	68	1999	Oui	Oui	Valve -		Séro. Q -, C + mais PCR valve <i>C. pneumoniae</i> -	
11	60	1999						
12	52	1998				ECBU -		
13	42	1997	Oui	Oui	Valve -	ECBU -		
14	71	1997	Oui	Non	Valve -	ECBU -		
15	66	1997	Oui	Non	Valve -			
16	44	1996	Oui	Oui	Valve -			
17	36	1995	Oui	Oui	Oui	Valve -		
18	69	1995						
19	75	1995	Oui	Oui	Oui	Valve -		
20	64	1994	Oui	Prothèse	Valve -			
21	46	1994	Oui	Oui	Valve -			
22	70	1994						
23	62	1994						
24	62	1994	Oui	Oui	Valve -			
25	82	1994						
26	59	1994	Oui	Oui	Valve - Liquide Péricardique -	LCR -	Séro. Q, L, M	
Total			17	16	3	19	6	7
Total identification n = 3 (11%)								
H : Lésions d'endocardite active					Q = fièvre Q, B = <i>Brucella</i> , C = <i>Chlamydiae pneumoniae</i>			
G : Présence de bactéries à la coloration de Gram					L = <i>Legionella pneumophila</i> , M = <i>Mycoplasma pneumoniae</i>			

Au total, sur les 46 cas d'EHN, un micro-organisme a été formellement identifié dans 5 cas (soit 11%: *E. coli* et Streptocoque du groupe B dans 2 cas d'EHNA, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila* et *Tropheryma wipplei* dans 3 cas d'EHNV).

4.3.6. Evolution et pronostic

On ne retrouvait pas de différence significative de mortalité entre les deux populations. Le recours à la chirurgie n'était pas plus fréquent dans les cas d'EHN. Il n'y avait pas de différence significative en matière d'insuffisance cardiaque et de récurrence, par contre les embolies artérielles initiales étaient plus fréquentes dans les EHN (cf. tableau 44).

Tableau 44 : Comparaison de l'évolution des EHP et des EHN

	EHP n = 224		EHN n = 46		p
Mortalité (n, %)	34	15	10	22	0,38*
Chirurgie (n, %)	129	57	29	63	0,60*
Insuffisance cardiaque (n, %)	111	50	26	56	0,68*
IC présente au diagnostic (n, %)	73	33	20	43,5	0,21*
Embolie (n, %)	84	37,5	20	44	0,55*
Embolie révélatrice (n, %)	43	19	17	37	0,015*
Récurrence (n, %)	21	9	2	4	0,41*

* : χ^2

Le recours à la chirurgie n'était pas plus fréquent dans les EHN. Cependant tous les patients n'ont pas été opérés, certains présentant une contre-indication à la chirurgie du fait de défaillance hémodynamique majeure ou d'un trop grand âge, d'autres parce qu'ils étaient décédés avant la chirurgie. De ce fait nous avons observé que même si le recours à la chirurgie n'était pas plus fréquent dans les EHN, il existait plus fréquemment une indication chirurgicale théorique que dans les EHP.

Par ailleurs, le délai de la chirurgie par rapport au début du traitement antibiotique était plus bref dans les EHN.

Les indications chirurgicales dans les deux groupes figurent dans le tableau n. Dans les d'EHN, l'embolie artérielle ou les végétations menaçantes constituaient une indication plus fréquente que dans les EHP. D'autre part, les patients présentant plus d'une indication chirurgicale étaient plus nombreux. Ces données figurent dans le tableau n.

Tableau 45 : Recours chirurgical au cours des EHP et des EHN					
	EHP		EHN		p
Chirurgie (n, %)	129	57	29	63	0,60*
Non opérables + décédés avant la chirurgie + opérés (n, %)	134	59	35	76	0,02*
Délai de la chirurgie (moyenne ± E.T.) en jours	39 ± 61		19 ± 23		0,03**
Indications	n	% des patients opérés	n	% des patients opérés	p*
Délabrement valvulaire et IC	79	61	16	55	0,69
Abcès intracardiaque	36	28	9	31	0,91
Embolie artérielle ou végétation menaçante	10	8	9	31	0,002
Sepsis non contrôlé	12	9	3	10	0,74
Désinsertion de prothèse	11	9	3	10	0,96
Extraction sonde PM	6	5	2	7	0,96
Concomitance de ≥ 2 indications ci-dessus	27	21	11	38	0,09

* : χ^2
 ** : test t

5. Discussion

5.1. Limites de l'étude

5.1.1. Caractère rétrospectif de l'étude

Il s'agit d'une des limites principales. Comme toutes les études de cette nature, le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux ; ceux-ci n'étant pas forcément complets notamment en matière d'examens biologiques.

Si certaines données sont fiables : mortalité hospitalière, recours ou non à la chirurgie, positivité ou non des hémocultures, d'autres le sont beaucoup moins comme par exemple le délai diagnostique, la prise ou non d'une antibiothérapie préalable dans les cas des EHN (cf. fig. 30), etc. ...

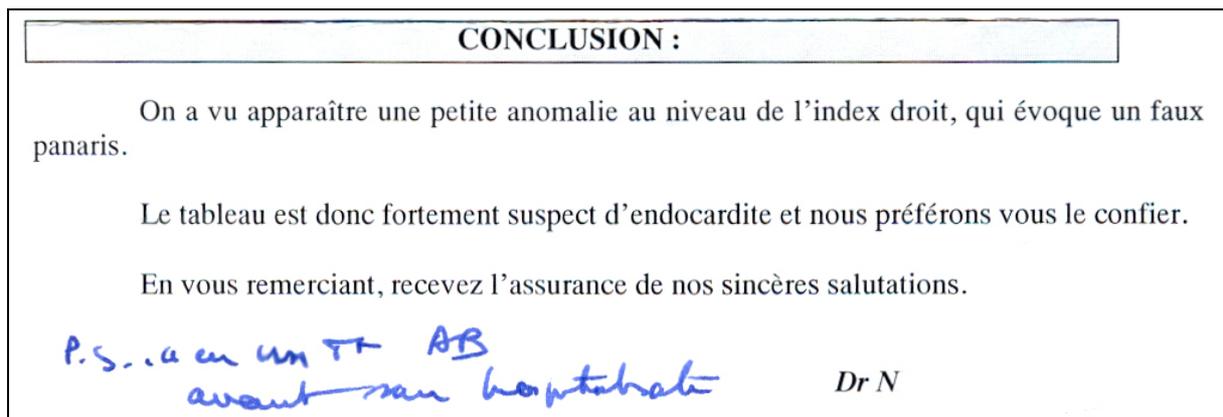


Figure 30: Extrait de courrier médical illustrant la difficulté de recueil de certaines données.

D'autres informations importantes comme le nombre d'hémocultures réalisées avant le début de l'antibiothérapie, la durée de culture des prélèvements, le délai de positivation et le caractère renseigné ou non des bons d'hémocultures destinés au biologiste ne figurent pas dans notre étude car ces paramètres n'ont pu être recueillis que de façon très ponctuelle. En effet, nombre de prélèvements ont été techniques dans d'autres établissement que le CHU, la date précise du début de l'antibiothérapie n'était pas forcément identifiable (informations ne figurant pas forcément dans l'observation médicale ni dans le courrier et feuilles de prescriptions parfois absentes des dossiers...). Dans les dossiers les plus anciens le dossier biologique avait été extrait par le service des archives.

Nous avons été surpris par ailleurs de la difficulté voire l'impossibilité rencontrée à recueillir la durée totale d'antibiothérapie du fait de l'imprécision fréquente des courriers médicaux de sortie des malades.

5.1.2. Hémocultures positives tardives

La population de patients classés EHN que nous avons étudiée était constituée uniquement de patients dont les hémocultures n'ont jamais été positives. Cependant dans plusieurs cas d'EHP, les hémocultures se sont positivées tardivement. Compte-tenu du caractère rétrospectif de l'étude, nous n'avons pu recueillir le délai de positivation des hémocultures que dans un nombre de cas trop faible pour obtenir une population représentative. Nous avons donc décidé d'étudier uniquement les cas où les hémocultures sont restées négatives, mettant de côté les germes difficilement cultivables.

5.1.3. Biais de sélection

Il existe des biais de sélection dans notre étude.

Tout d'abord seuls les patients hospitalisés dans les services de cardiologie ou de chirurgie cardiaque du CHU de Nantes ont été sélectionnés. Ceci exclut tous les autres services du CHU prenant en charge les patients atteints d'EI, principalement les services de médecine interne et de réanimation. Même si un transfert dans les services de cardiologie ou de chirurgie cardiaque est fréquent, nombre de patients n'ont donc pas été comptabilisés et il s'agit de patients dont la maladie n'avait pas forcément le même profil évolutif que ceux hospitalisés en cardiologie ou en chirurgie cardiaque. Ces patients étaient soit moins graves pour ne pas nécessiter de transfert (médecine interne) ou au contraire étaient ceux décédés précocement avant tout transfert (réanimation).

De la même façon, nombre d'établissements de la même zone géographique prennent en charge des patients atteints d'EI : établissements privés ou centres hospitaliers périphériques.

Nous pensons au total que la gravité de l'EI des 270 cas de notre série est plus importante que celle que nous aurions rencontrée en étudiant l'ensemble des cas de la région couverte par notre établissement.

Enfin notre recrutement est basé sur le codage médical recueilli ensuite par le service informatique du CHU de Nantes. Des erreurs de codage par défaut sont aussi possibles.

5.2. Analyse des résultats

5.2.1. Ensemble des 270 cas

Nous faisons référence dans cette analyse à trois études françaises: une étude multicentrique prospective menée par Delahaye et coll. en 1991 (tous hôpitaux confondus) de 401 cas, le même type d'étude renouvelée en 1999 dans les mêmes régions par Hoen et coll. (390 patients) et une étude prospective de 90 cas menée par Mouly et coll. en 1998 au CHU de Bichat.^{4,37,69}

5.2.1.1. Données épidémiologiques

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature:

- Nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 1/1,7 (Mouly et coll. 1/2, Hoen et coll. 1/2,5).
- Age moyen de survenue de 60,7 ans (Delahaye et coll. retrouvaient un âge moyen de 56 ans en 1991, Mouly et coll. 60 ans en France en 1998).^{4,69}
- Une cardiopathie sous jacente était présente dans 53 % des cas ce qui est le chiffre exact retrouvé par Hoen et coll. en 1999 auprès de 390 patients.³⁷

5.2.1.2. Localisation et données échographiques

La localisation prédominante de l'EI était la valve aortique atteinte seule ou en association dans 2/3 des cas. La littérature fait état d'une atteinte aortique dans 50 à 70% des cas.^{37,67,68}

Les endocardites sur prothèse représentaient 1/4 des cas, et 15% de celles-ci étaient des EI précoces (< deux mois post-opératoire). Dans l'enquête française de 1999 de B. Hoen et coll., les EI sur prothèse représentaient 16% des cas. Dans l'étude de 1998 de Bichat, les EI sur prothèse représentaient 24,5% des cas dont 22% étaient précoces.

Une végétation au moins était détectée dans 80% des cas avec une taille moyenne de 11 mm et nous retrouvons 23% d'abcès. Mouly et coll. à Bichat en 1998 retrouvaient une ou plusieurs végétations dans 71% des cas, avec une taille moyenne de 15 mm et un abcès dans 16 % des cas.⁶⁹

5.2.1.3. Données microbiologiques

Une porte d'entrée était retrouvée dans 74% des cas ce qui corrobore les études françaises récentes (67% pour Delahaye et coll. en 1991⁴, 65% pour Mouly et coll. en 1998⁶⁹).

La distribution des germes était cependant différente de celle de l'étude « française » de 1999.³⁷

Dans notre étude, les hémocultures étaient positives dans 83% des cas, à streptocoques dans 44% des cas, à staphylocoques dans 27% des cas et à un autre germe dans 12% des cas.

En 1999, Hoen retrouvait 91% d'hémocultures positives, 58% de streptocoques, 29% de staphylocoques et 5% d'autres germes.³⁷

La plus grande fréquence des EHN pourrait résider dans le fait qu'au début de notre étude (1994) les hémocultures n'étaient pas automatisées (début : 1996 ; cf. plus loin).

De plus, notre série rapporte des cas issus d'un CHU et non de plusieurs établissements dont des hôpitaux périphériques comme c'était le cas pour Hoen et coll.. Ceci pourrait expliquer la plus grande proportion de germes autres que les streptocoques et staphylocoques comme *E. coli* et *P. aeruginosa* qui représentent à eux deux près de 5,5% des cas, ces germes étant plutôt responsables d'EI dans les cas de septicémies sévères (contextes de chirurgie abdominale, réanimation...).

Cette hypothèse est confortée par les résultats de Bichat au cours de l'année 1998 dans laquelle les hémocultures étaient positives dans 89% des cas dont 17% à un autre germe que streptocoques ou staphylocoques dont 5% de bacilles Gram négatifs.⁶⁹

5.2.1.4. Traitement

La durée moyenne d'antibiothérapie était de 6,8 semaines dont 4,9 semaines IV, elle était de 6 semaines dans l'étude de Mouly et coll..⁶⁹

Les aminosides restent les antibiotiques les plus utilisés.

Notre série rapporte un recours élevé à la chirurgie de 58,5% bien que la période d'étude s'étale sur 10 ans. Dans les études de 1991 et 1999 les fréquences respectives de recours chirurgical étaient de 31 et 49%.^{4,37} De la même façon que pour la répartition des germes, cette différence pourrait s'expliquer par le fait que ces deux études rapportent des cas d'EI « moins sélectionnés ». Dans notre étude, il s'agit uniquement de patients de CHU, c'est-à-

dire les plus graves, d'autant qu'il s'agit des patients des services de cardiologie et de chirurgie cardiaque. L'étude de 1998 de Bichat retrouve des chiffres plus proches des nôtres avec 54% de recours chirurgical, sachant que cette étude avait un « recrutement » plus large notamment en médecine interne et en rhumatologie.⁶⁹

Les indications chirurgicales étaient dominées par l'insuffisance cardiaque par délabrement valvulaire (35%). Cette indication représentait 42% des cas dans l'étude de Mouly et coll..⁶⁹

L'embolie artérielle ou les végétations menaçantes représentaient 7% de nos indications contre 20% dans l'étude de Bichat. Ces différences peuvent s'expliquer par des pratiques chirurgicales différentes compte tenu de l'absence de codifications nettes dans ce domaine.

5.2.1.5. Complications et mortalité

Près de 51% des cas étudiés ont présenté des signes d'insuffisance cardiaque. Cette complication reste la plus fréquente et la plus grave de l'EI. Ces chiffres sont voisins de ceux de l'étude de Bichat (47%).

Une ou plusieurs embolies artérielles compliquaient 38,5% des cas en tout et une embolie artérielle révélait la maladie dans 22% des cas. Cette différence peut paraître surprenante mais s'explique par le fait que toutes les embolies n'étaient pas symptomatiques : la différence ne correspond donc pas forcément à l'apparition d'événements emboliques sous traitement mais des examens d'imagerie ont été demandés à titre systématique dans un certain nombre de cas (TDM cérébrale, échographie abdominale) révélant ces embolies asymptomatiques.

Il existait une nette prédominance pour la localisation cérébrale puisqu'elle touchait 55% des patients atteints d'au moins un évènement embolique. L'AVC n'était cependant symptomatique que dans 75% des cas mais ce chiffre est biaisé par le fait que le scanner cérébral n'était pas réalisé de façon systématique. Dans l'étude de Bichat, 38% des patients avaient présenté un accident embolique et dans 1/3 des cas il s'agissait d'un accident neurologique symptomatique.⁶⁹

La mortalité hospitalière dans notre étude était de 16,3%. Ce chiffre paraît relativement bas par rapport aux différentes études françaises : Delahaye et coll. en 1991 et Hoen et coll. en 1999 retrouvaient respectivement 21,6% et 16,6% de mortalité dans une population de patients présentant une EI « tout venant ». Mouly et coll. en 1998 retrouvaient un taux de mortalité de 20% dans une population de patients « de CHU ».

Pour voir si ce taux de mortalité relativement bas pouvait être en rapport avec le caractère récent de notre étude (la moitié de notre étude s'est déroulée après 1998), nous avons comparé les taux de mortalité des années 1994-1998 et de 1999-2003 : les résultats figurant dans le tableau 46 ne montrent pas de différence significative. Ce résultat est donc peut-être à mettre en relation avec le chiffre élevé de recours chirurgical dans notre centre (58%) dont on sait aujourd'hui qu'il améliore le pronostic final dans l'EI.^{44,72}

Tableau 46 : Evolution du taux de mortalité entre 1994 et 2003

	Décès n	Taux de mortalité %	p*
1994-1998, n = 157	27	17,2	0,76
1999-2003, n = 113	17	15,0	

* : χ^2

Nos données confirment enfin le très mauvais pronostic des EI sur prothèses et sont tout à fait en accord avec les données de la littérature : nous retrouvons une surmortalité très significative des EI sur prothèse: 31% contre 11% pour les EI sur valves natives, $p < 0,001$. Nous retrouvons aussi une surmortalité dans les EI précoces (60% vs. 25% pour les EI tardives, $p = 0,05$). Mouly et coll. trouvaient un taux de mortalité globale de 36% dans les EI sur prothèses avec 80% de mortalité pour les EI précoces.⁶⁹

5.2.2. Cas particuliers des EHN

En plus des études précédentes, nous faisons référence dans cette analyse à trois études s'intéressant aux EHN : une étude rétrospective française menée par Hoen et coll. à partir de données de 1991 où les auteurs comparent 88 cas d'EHN définis selon les critères de Von Reyn vs. 506 cas d'EHP mais aussi EHNA vs. EHN⁷³ et deux études espagnoles menées par Zamorano et coll. : la première s'attache à comparer de manière rétrospective 20 cas d'EHN vs. 83 cas d'EHP⁷⁰, la seconde compare de manière rétrospective EHNA et EHN⁷⁴ (n = 14 en tout).⁷⁴ Dans ces deux dernières études menées entre 1991 et 1999, l'EI était définie selon les critères de Duke.

5.2.2.1. Fréquence de l'EHN

Dans notre étude les EHN représentaient 17% de l'ensemble des cas. Ce chiffre paraît relativement élevé. Delahaye et coll. retrouvaient 8% d'EHN en 1991, Hoen et coll. 91% en 1999 et Mouly et coll. 12% en 1998.

Plusieurs explications sont possibles.

Tout d'abord toutes ces études n'ont pas utilisé les mêmes critères diagnostiques : nous avons utilisé les critères de Duke modifiés par Li et coll.³⁶ datant de 2000 modernisés dans le but entre autres de dépister plus d'EHN avec notamment la présence comme critère majeur de la positivité de la sérologie de la fièvre Q, Mouly et coll. ont utilisé les critères originaux de Duke datant de 1994³², quant à Delahaye et coll. et Hoen et coll., ils ont utilisé ceux de Von Reyn³³ datant de 1981 qui ne donnent qu'une faible place à l'échocardiographie. Nous pensons donc que la faible sensibilité des critères de Von Reyn pour les EHN explique le chiffre plus faible d'EHN des études précitées.

D'autre part, une explication plus technique peut être évoquée : nous disposons au CHU de Nantes d'un système d'hémocultures automatisées depuis 1996. Afin de vérifier si la présence de ce matériel plus sensible avait pu influencer le taux d'EHN, nous avons comparé la fréquence des EHN dans les années 1994-1995 et les années 1997-2003, l'année 1996 ayant été volontairement exclue. Les résultats figurent dans le tableau 47 et confortent notre hypothèse.

Tableau 47 : Fréquence des EHN en 1994-95 et 1997-2003

	n EHN	%	p*
1994-1995, n EI = 47	18	38	< 0,001
1997-2003, n EI = 210	27	13	

* : χ^2

Ces résultats sont bien sûr à modérer car l'automatisation des hémocultures n'est pas le seul paramètre à avoir changé entre ces deux périodes mais nous pensons que la prise en compte des résultats des années 1994 et 1995 peut-être une explication plausible à notre fort taux d'EHN.

5.2.2.2. Principales différences avec les EHP

En résumé les EHN présentaient les particularités suivantes par rapport aux EHP :

- Une tendance à un délai diagnostique plus long (p 0,2),
- Un apport de l'échocardiographie identique
- Un classement moins fréquent en EI certaine par les critères de Duke (p<0,001),
- Une présentation plus fréquemment apyrétique (p<0,001),
- Le plus faible pourcentage de porte d'entrée retrouvée (p = 0,002),
- La maladie était plus souvent révélée par une embolie artérielle dans les EHN (37% contre 19% pour les EHP, p = 0,015)
- Une tendance à une plus grande fréquence de l'insuffisance cardiaque initiale (p = 0,2),
- Une fréquence du recours à la chirurgie identique, mais une proportion de patients présentant une indication chirurgicale théorique plus élevée (p = 0,02),
- Un délai moyen de recours à la chirurgie plus bref (p = 0,03),
- Des indications chirurgicales motivées plus souvent par un phénomène embolique ou une végétation menaçante (p = 0,002),
- Une tendance à des indications chirurgicales plus souvent multiples (p = 0,09),
- Un taux de mortalité non significativement différent.

Le diagnostic d'EHN est plus difficile que celui d'EHP. D'une part il existe une errance diagnostique (délai diagnostique plus long dans le cas des EHN : 45 jours en moyenne contre 27 jours pour les EHP, p NS), d'autre part les EHN étaient moins souvent classées comme EI certaines que les EHP (ici EHN : 61% classées comme certaines contre 95% pour les EHP, $p < 0,001$), ce qui est logique car la positivité des hémocultures est un critère majeur de diagnostic dans la classification que nous avons choisi d'utiliser. Ce fait logique est retrouvé dans la littérature avec différentes classifications.^{66,70}

Cliniquement les EHN se présentaient plus volontiers sans fièvre (22% de formes apyrétiques dans les EHN vs. 5% dans les EHP, $p < 0,001$). Cette observation rejoint les données de la littérature : Zamorano et coll. retrouvaient 50% d'apyrexie dans leur population d'EHN (petite série, $n = 20$)⁷⁰. Il en est de même pour une étude de 88 cas d'EHN menée par Hoen et coll. retrouvant 20% d'apyrexie dans les EHN vs. 5% pour les EHP ($p < 0,001$).⁶⁶

Une porte d'entrée était moins fréquemment retrouvée dans les EHN que dans les EHP (respectivement 54 et 79%, $p < 0,002$) ce qui paraît logique car la recherche de la porte d'entrée est guidée par le germe responsable.

Dans notre série, le tableau clinique initial des EHN était plus sévère que celui des EHP. En effet, une embolie artérielle révélait plus volontiers la maladie dans les EHN que dans les EHP (37% contre 19%, $p = 0,015$). D'autre part, nous avons observé une tendance à la plus grande fréquence de l'insuffisance cardiaque initiale dans les EHN (43% contre 33%, $p = 0,2$). Zamorano et coll. retrouvaient aussi une plus grande fréquence de l'insuffisance cardiaque dans les cas d'EHN.⁶⁶

Nous pensons que ces deux phénomènes peuvent être en rapport avec l'évolution plus torpide et prolongée des EHN : le délai moyen de diagnostic étant de 45 jours pour les EHN contre 27 jours pour les EHP (mais p : NS).

Cette présentation initiale plus sévère explique que la chirurgie ait été menée plus précocement dans les EHN (au 19^e jour contre le 39^e jour pour les EHP, $p = 0,03$), mais cette observation peut aussi rendre compte de la moins grande efficacité du traitement médical seul dans les EHN.

Par contre, nous n'avons pas observé de différence quant à la fréquence du recours à la chirurgie avec respectivement 63 et 57% pour les EHN et EHP (p NS).

Il en était de même pour Zamorano et coll. (EHN : 65% de recours à la chirurgie, EHP : 45%, p NS) alors que Hoen et coll. en 1991 avaient retrouvé pour leur part une fréquence significativement accrue de recours à la chirurgie dans les EHN (53% vs. 34%, p = 0,001) dans une série plus importante (n EHN = 88).⁶⁶

Le taux de mortalité des EHN était plus élevé que celui des EHP avec respectivement 22% contre 15% mais cette différence n'était pas significative (p NS). Hoen et coll. retrouvaient le même type de résultats (21% pour les EHN vs. 15% pour les EHP, p NS).⁶⁶ Pour les auteurs, cette absence de différence significative de mortalité malgré le tableau clinique plus sévère serait la conséquence d'un recours plus fréquent et plus précoce à la chirurgie dans les EHN, cette sanction chirurgicale constituant dans ce cas une issue thérapeutique heureusement efficace.

5.2.2.4. Commentaires sur la démarche diagnostique

Un diagnostic microbiologique n'a été établi que dans 5 cas seulement sur les 46 étudiés soit 11% des cas.

La culture de valve n'a jamais été positive alors qu'il existait des germes à l'examen histologique dans 5 cas ; ceci est à mettre en rapport avec l'antibiothérapie pré-opératoire ou avec le fait qu'il s'agissait de bactéries non cultivables.

Dans les deux cas où un prélèvement périphérique était positif (un ECBU et un prélèvement gynécologique), l'EI a été diagnostiquée secondairement, après que les antibiotiques aient été débutés.

Des sérologies ont été effectuées chez 10 malades sur 46 (22%) mais n'étaient exhaustives que chez 4 malades.

Enfin un recours à des techniques bactériologiques plus poussées n'a été utilisé que dans 3 cas, orientés par l'anamnèse et le résultat des sérologies.

L'hétérogénéité de ces conduites diagnostiques révèle la nécessité d'une démarche codifiée systématique clinique et bactériologique à employer dans tous les cas d'EHN. C'est ce que nous nous proposons de faire dans le chapitre suivant.

5.3. Propositions de prise en charge diagnostique de l'EHN

Nous avons vu que les EHN constituent un groupe de pathologies infectieuses très hétérogène dans leur présentation clinique et leur pronostic. Chaque cas doit faire l'objet d'une véritable enquête clinique et microbiologique.

5.3.1. Anamnèse et clinique

L'interrogatoire et le contexte clinique sont primordiaux. La prise d'une antibiothérapie doit être systématiquement recherchée (durée, délai écoulé, type).

Nous reportons dans la figure 31 les principales orientations bactériologiques en fonction du contexte clinique.

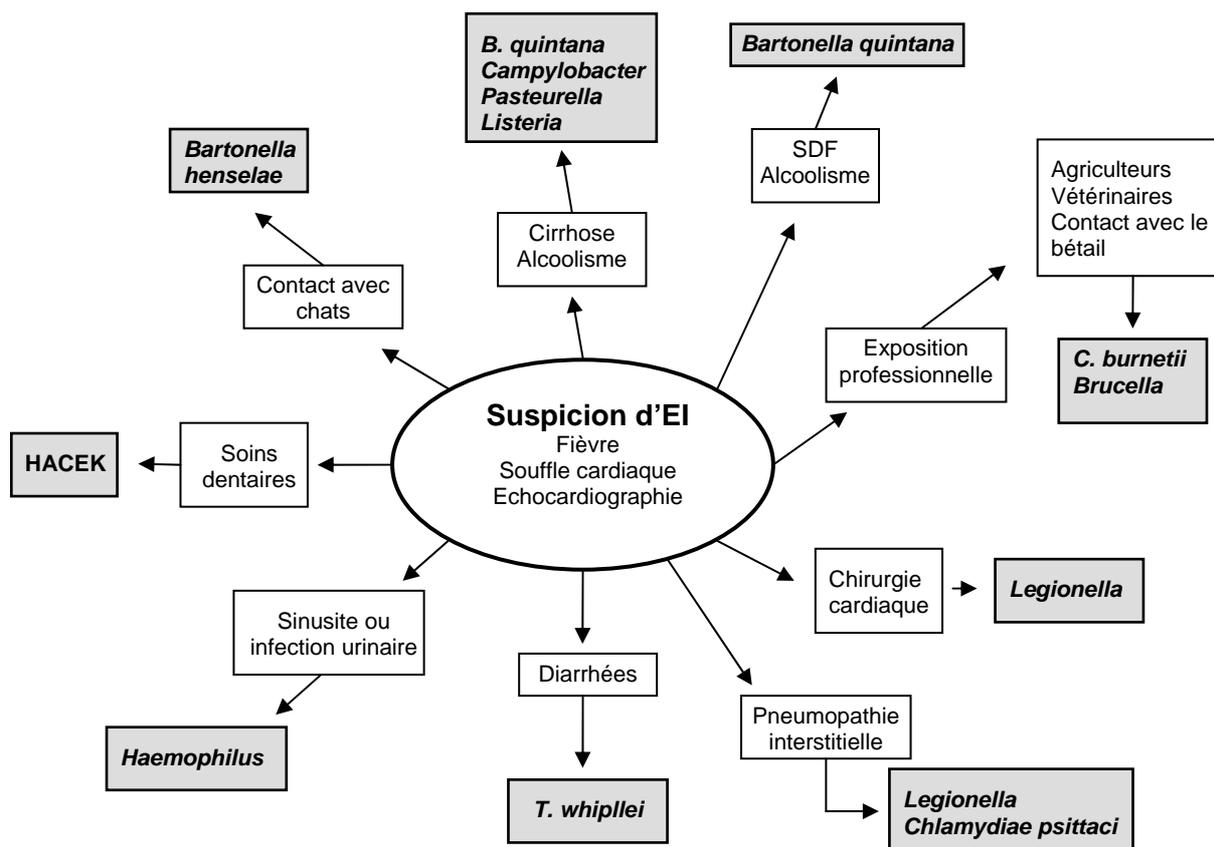


Figure 31: Orientation bactériologique en fonction du contexte clinique. (modifié de Brouqui et coll.⁵⁹)

La présence ou la suspicion d'une pathologie néoplasique, une CIVD orienteront vers une endocardite marastique. De même, un contexte auto-immun orientera vers une endocardite de Libmann-Sacks. Ces deux types de valvulopathies restent cependant à risque d'EI, la greffe infectieuse étant toujours possible.

5.3.2. Conduite des examens biologiques

De façon systématique chez un patient suspect d'EI dont 3 hémocultures sont négatives après 72 heures :

- Prendre contact avec le bactériologiste pour entamer la prolongation des cultures et les repiquages sur des milieux spéciaux en fonction du contexte clinique.
- Prélever à nouveau 3 à 6 hémocultures (3 hémocultures par 24 heures) et 2 hémocultures spéciales fongiques.
- Mettre en culture tous les tissus ou liquides biologiques prélevés chez le patient.
- De façon systématique : prélever les sérologies Fièvre Q, *Bartonella*, *Legionella*, *Brucella*, *Chlamydiae pneumoniae*, *Chlamydiae psittaci*, *Mycoplasma*.
- Selon le contexte rechercher les stigmates biologiques d'une maladie auto-immune.
- Si un germe du groupe *Bartonella*, *Coxiella* ou *T. whipplei* est suspecté, prendre toutes les dispositions pour que la valve cardiaque puisse être acheminée vers un centre de référence dans des conditions de transport adéquates (cf. tableau 48). Ces laboratoires demandent parfois des milieux de transport spéciaux (notamment pour les cultures cellulaires) et un contact avec ceux-ci devra être pris avant le prélèvement des tissus. Cette prise en charge doit être assurée par le laboratoire de Bactériologie.

Tableau 48 : Milieux et températures de transport des tissus excisés en cas d'EHN

	Culture	Biologie moléculaire
Milieu de transport	Stérile, sérum physiologique si besoin	Stérile, pas de milieu de transport ou selon demande laboratoire
Température de transport	Moins d'1 h du laboratoire : Température ambiante >1 h du laboratoire : 4° C	Moins d'1 h du laboratoire : Température ambiante 1 à 24 h du laboratoire : 4°C > 24 h du laboratoire : -20°C

Dans l'avenir, nous pouvons espérer compter sur l'utilisation des techniques de biologie moléculaire et certains auteurs adoptent une attitude très « agressive » pour « traquer » coûte que coûte le micro-organisme responsable.⁵⁸

Les valves doivent être adressées systématiquement au laboratoire de bactériologie et devront être divisées en 2 parties : une partie sera mise en culture sur les milieux usuels et l'autre partie sera congelée à -80°C pour les techniques de biologie moléculaire en cas de culture négative. Cette recherche serait effectuée après contact entre cliniciens et microbiologistes.

Nous proposons un arbre décisionnel tenant compte de ces nouvelles techniques, en sachant que toutes ne sont pas disponibles pour l'instant en routine dans notre centre ou même en France.

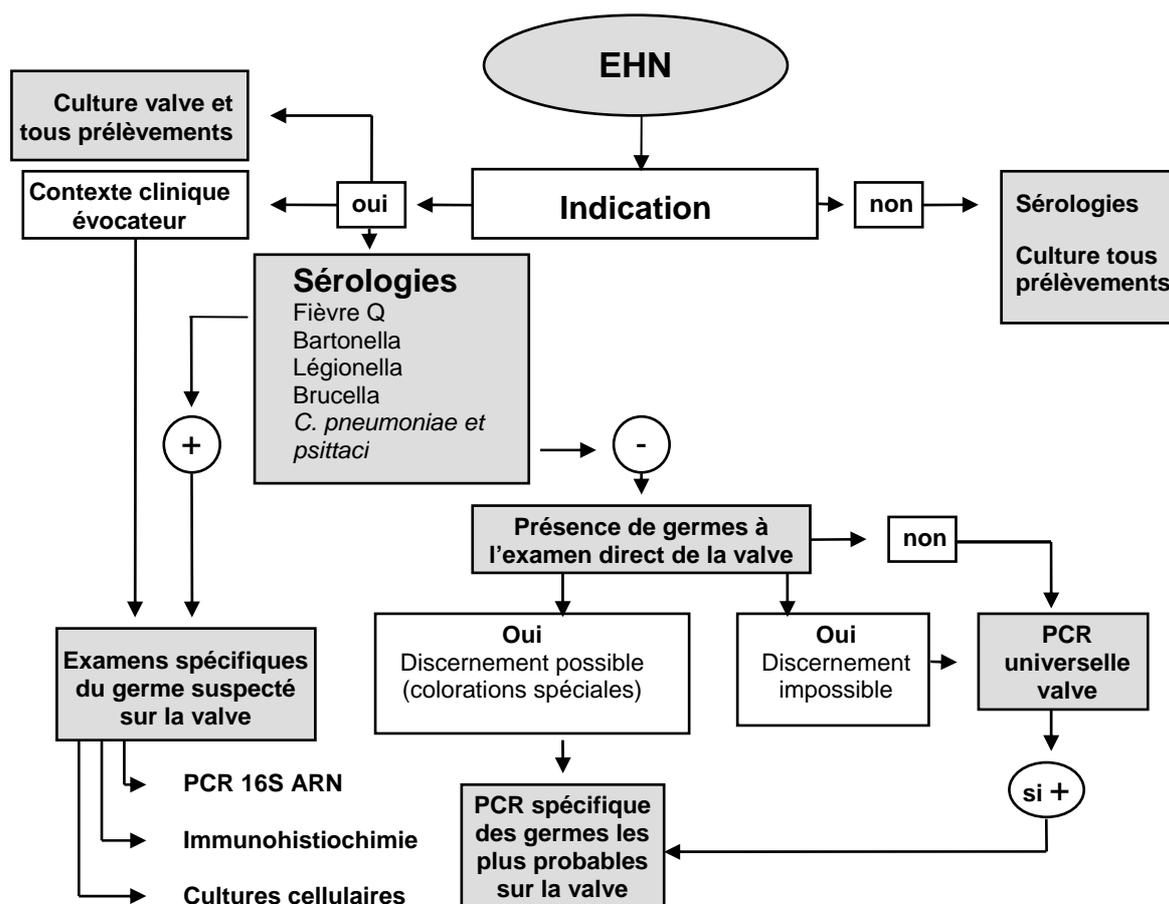


Figure 32 : Stratégie du diagnostic microbiologique devant une EHN. (modifié de Lisby⁵⁸)

Récemment, l'analyse des valves par PCR universelle de 15 patients présentant une EHN justifiant un remplacement valvulaire, permettait d'affirmer la présence d'un micro-organisme chez 12 d'entre eux, prouvant ainsi le diagnostic d'EI. Dans trois cas la poursuite de la procédure était impossible du fait d'une contamination. L'identification secondaire du pathogène était finalement possible chez 11 patients soit un taux « d'élucidation » de 73 %.⁵⁵ L'analyse des valves de 13 cas contrôles (pas d'EI) était négative.

6. Conclusion

Cette étude rétrospective menée sur 10 ans a permis d'inclure 270 patients selon des critères diagnostiques récents.³³ Il s'agit d'une des plus grosses séries françaises rapportant l'expérience d'un pôle cardio-thoracique médico-chirurgical.

Malgré l'effectif important, cette population n'est sans doute pas totalement représentative. En effet, le recrutement dans les services de cardiologie et de chirurgie cardiaque d'un centre hospitalier universitaire a conduit à sélectionner des patients graves.

Dans cette population, l'EI se compliquait d'insuffisance cardiaque dans 50% des cas et d'un évènement embolique dans 38% des cas.

Le taux de mortalité était relativement faible (16%) par rapport aux études de la dernière décennie. Le « bon résultat » de cette série est probablement à mettre en rapport avec la précocité et la fréquence élevée du recours à la chirurgie (58% des cas).

Les EI sur prothèse valvulaire gardent un pronostic beaucoup plus sévère, en particulier celles survenant précocement (dans les deux mois) après la mise en place de la prothèse.

Nous nous sommes intéressés aux particularités des endocardites où les hémocultures étaient restées négatives (en excluant les cas de positivité tardive). Ces cas représentaient 17% de tous les épisodes d'EI. Ce taux est plus important que ceux de la littérature récente (de l'ordre de 10%). Ces résultats s'expliquent d'une part par le fait que nous avons utilisé des critères diagnostiques sans doute plus sensibles que ceux utilisés dans les autres études et d'autre part par le fait que nos données prennent en compte deux années au cours desquelles les hémocultures n'étaient pas automatisées et pendant lesquelles le taux d'EHN était de 34%.

Logiquement, l'endocardite était plus difficile à prouver en cas d'hémocultures négatives. La gravité des EHN en particulier initiale semblait plus importante.

En effet, nous avons observé que dans les EHN, la maladie était plus souvent révélée par une embolie artérielle et qu'il existait une tendance à une plus grande fréquence de l'insuffisance cardiaque initiale.

Logiquement, le délai de recours à la chirurgie était plus bref dans les EHN que dans les EHP, rendant compte aussi de la moins bonne efficacité du traitement médical. Au total cependant, la chirurgie n'était pas plus fréquente dans les EHN et le taux de mortalité n'était pas significativement plus élevé prouvant la bonne efficacité du traitement chirurgical.

Dans 43% des cas d'EHN une antibiothérapie avait été prescrite « à l'aveugle ». Même si des techniques de biologie moléculaire (PCR) permettant d'identifier le micro-organisme décapité voient le jour, la meilleure approche de ce problème semble être d'agir en amont en particulier en sensibilisant le corps médical aux problèmes de l'EI. Cette problématique rentre dans le cadre plus large de la prescription raisonnée des antibiotiques.

Dans seulement 11% des cas d'EHN un micro-organisme a pu être identifié. C'est pourquoi nous avons proposé une stratégie diagnostique basée sur la confrontation clinico-biologique. En amont, le clinicien doit orienter au maximum le travail du biologiste car actuellement certaines équipes réussissent actuellement à établir un diagnostic bactériologique dans 75% des cas d'EHN lorsqu'ils disposent du matériel valvulaire ou d'une végétation.⁵⁵

Ce diagnostic micro-biologique est essentiel. En effet, en théorie, toute EHN peut être la seule expression d'une infection grave, potentiellement mortelle en l'absence d'antibiothérapie adaptée (Fièvre Q, bartonelloses, maladie de Whipple).

A travers cette étude, nos objectifs étaient d'analyser la prise en charge de l'EI au CHU de Nantes dans les dix dernières années. Nous avons étudié les particularités des endocardites à hémocultures négatives et avons tenté de passer en revue les procédures diagnostiques les plus récentes qui y sont attachées.

Pour échapper aux limites de cette étude et afin d'évaluer l'impact d'une telle stratégie diagnostique, il semble intéressant de pouvoir mettre en place une étude prospective régionale multicentrique de recrutement plus large.

Nous espérons cependant que ce travail pourra trouver des applications dans la prise en charge de ces patients.

7. Bibliographie

- 1 Kirkes WS. On some of the principal effects resulting from the detachment of fibrinous deposits from the interior of the heart and their mixture with the circulating blood. *Med Chir Trans* 1852; 16.
- 2 Osler W. The gulstonian lectures on malignant endocarditis. *Br Med J* 1885; 1: 522-526, 577-579.
- 3 Cates JE, Christie RV, Garrod LP. Sub acute bacterial endocarditis. A review of 422 patients treated in 14 centres appointed by the penicillin trials committee of the medical research council. *QJ Med* 1951; 20: 93-120.
- 4 Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, Etienne J, Briancon S, Leport C. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A one-year survey. *Eur Heart J* 1995; 16: 394-401.
- 5 Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972; 53: 44-9.
- 6 Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ. Non bacterial thrombotic endocarditis: A review. *Am Heart J* 1987; 773: 113.
- 7 Rodbard S. Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 1963; 27:18.
- 8 Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001; 85: 590-3.
- 9 Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factor for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761-69.
- 10 Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-149.
- 11 Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 297-318.
- 12 Horstkotte D, Piper C, Niehues R, Wiemer M, Schultheiss HP. Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16: 39-47.
- 13 Société de pathologie infectieuse de langue française. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse Révision de la conférence de consensus de mars 1992 Recommandations 2002. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2003; 22: 920-929.
- 14 Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, Garcia Fernandez MA. Infective endocarditis: a prospective study at the end of the twentieth century-new

- predisposing conditions, new etiologic agent and still a high mortality. *Medicine* 2001; 80: 298-307.
- 15 Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Eng J Med* 2001; 345: 1318-30.
- 16 Fowler VG Jr, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR, Wray D, Bayer AS. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolate of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis* 2000; 182: 1251-54.
- 17 Durack DT. Experimental bacterial endocarditis. IV. Structure and evolution of early lesions. *J Pathol* 1975; 115: 81.
- 18 Yersin B, Glauser MP, Guze PA, Guze LB, Freedman LR. Experimental *Escherichia Coli* endocarditis in rats: role of serum bactericidal activity and duration of catheter placement. *Infect Immun* 1988; 56: 1273-80.
- 19 Bayer AS, Theofilopoulos AN, Eisenberg R, Dixon FJ, Guze LB. Circulating immune complexes in infective endocarditis. *N Eng J Med* 1976; 295:1500.
- 20 Messias-Reason IJ, Hayashi SY, Nisihara RM, Kirschfink M. Complement activation in infective endocarditis: correlation with extracardiac manifestations and prognosis. *Clin Exp Immunol.* 2002; 127: 310-5.
- 21 Lytle BW, Priest BP, Taylor PC, Loop FD, Sapp SK, Stewart RW, McCarthy PM, Muehrcke D, Cosgrove DM 3rd. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 198-210.
- 22 Gossman D. E., Liel-Cohen N., Brogi E. A 71-Year-Old Woman with Fever, Hypotension, and Changing Cardiac Findings. Case record of the Massachusetts General Hospital: Case 34-1998. *N Eng J Med* 1998; 339: 1457-65.
- 23 Loire R. *Sem Hôp Paris* 1985; 62: 2463-66.
- 24 Wheater PR. *Basic Histopathology* 1985. Médecine et Sciences Internationales: 82-3.
- 25 Freney J. *Manuel de bactériologie clinique.* Elsevier 1992. 149-55.
- 26 Gutschik E and the endocarditis working group of the international society for chemotherapy. Microbiological recommendations for the diagnosis and follow-up of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 3S10-3S16.
- 27 Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB. Diagnostic value of transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 391-7.

- 28 Law A, Honos G, Huynh T. Negative predictive value of multiplane transesophageal echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Echocardiography* 2004, article in press.
- 29 Schulz R, Werner GS, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, Kreuzer H. Clinical outcome and echocardiographic findings of native and prosthetic valve endocarditis in the 1990's. *Eur Heart J* 1996; 17: 281-88.
- 30 Delahaye JP, Loire R, Delahaye F, Vandenesch F, Hoen B. Endocardite infectieuse. *Encycl med chir Cardiologie* 2000: 11-013-B-10.
- 31 Vered Z, Mossinson D, Peleg E, Kaplinsky E, Motro M, Beker B. Echocardiographic assessment of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16: 63-67.
- 32 Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Int Med* 1981; 94: 505-18.
- 33 Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
- 34 Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke Criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 713-19.
- 35 Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnosis criteria proposed by the Duke endocarditis service to permit improve diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996; 100: 629-33.
- 36 Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clinical infectious disease* 2000; 30:633-8.
- 37 Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F; Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis. Results of 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
- 38 Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1745-49.
- 39 Haile DT, Hughes J, Vetter E, Kohner P, Snyder R, Patel R, Cockerill FR 3rd. Frequency of isolation of *Staphylococcus lugdunensis* among staphylococcal isolates causing endocarditis: a 20-year experience. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4262-3.

- 40 Delahaye JP, Poncet P, Malquarti V, Beaune J, Gare JP, Mann JM. Cerebral accidents in infective endocarditis: role of anticoagulation. *Eur Heart Dis* 1990; 11: 1074-78.
- 41 Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998; 49: 96-101.
- 42 Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1069-76.
- 43 Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ, Bell JE, Brettle RP, Boon NA. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 1995; 16: 15-18
- 44 Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1448-54.
- 45 John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors of death. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1302-9.
- 46 Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis with cerebral complications: multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745-55.
- 47 Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-276.
- 48 Gilinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1125-1130.
- 49 Société de pathologie infectieuse de langue française. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse. Révision de la conférence de consensus de mars 1992. Recommandations 2002. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2003; 22: 920-929.
- 50 Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002; 185: 1761-66.
- 51 Cannady PB Jr, Sanford JP. Negative blood cultures in infective endocarditis: a review. *South Med J* 1976; 69: 1420-4.

- 52 Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. *N Engl J Med* 1992; 326: 1215-7.
- 53 Gray IR. Rational approaches to the treatment of culture negative endocarditis. *Drugs* 1991; 41 : 729-36.
- 54 Kupferwasser LI, Darius H, Muller AM, Martin C, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J. Diagnosis of culture negative endocarditis : the role of the Duke criteria and the impact of transoesophageal echocardiography. *Am Heart J* 2001; 142: 146-52.
- 55 Grijalva M, Horvath R, Dendis M, Erny J, Benedik J. Molecular diagnosis of culture negative endocarditis : clinical validation in a group of surgically treated patients. *Heart* 2003; 89 : 263-68.
- 56 Lang S, Watkin RW, Lambert PA, Littler WA, Elliott TS. Detection of bacterial DNA in cardiac vegetations by PCR after the completion of antimicrobial treatment for endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 579-81.
- 57 Goldenberger D, Kunzli A, Vogt P, Zbinden R, Altwegg M. Molecular diagnosis of bacterial endocarditis by broad-range PCR amplification and direct sequencing. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 : 2733-9.
- 58 Lisby G, Gutschik E, Durack DT. Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 393-412.
- 59 Brouqui P et Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clinical Microbiology reviews* 2001; 14 : 177-207.
- 60 Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, Roux V, Piette JC, Vandenesch F, Vital-Durand D, Marrie TJ. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 620-625.
- 61 Gubler JG, Kuster M, Dutly F, Bannwart F, Krause M, Vogelin HP, Garzoli G, Altwegg M. Whipple endocarditis without overt gastro-intestinal disease: report of four cases. *Ann Intern Med* 1999; 131: 112-116.
- 62 Lepidi H, Fenollar F, Dumier S, Gauduchon V, Chalabreysse L, Bammert A, Bonzi MF Thivolet-Béjui F, Vandenesch F et Raoult D. Cardiac valves in patients with Whipple endocarditis: microbiological, molecular, quantitative histologic and immunohistochemical studies of 5 patients. *The Journal of Infectious Diseases* 2004; 190: 935-45.
- 63 Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003; 89: 258-62.

- 64 Ali AS, Trivedi V, Lesch M. Culture negative endocarditis: An historical review and 1990s update. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 3: 149-160.
- 65 Van Scoy RE. Culture negative endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 149-54.
- 66 Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briançon S, Leport C, Canton P. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analyse of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 501-6.
- 67 Malquarti V, Saradarian W, Etienne J, Milon H, Delahaye JP. Prognosis of native valve endocarditis: a review of 253 cases. *Eur Heart J* 1984; 5: 11-20.
- 68 Horstkotte D, Pippert C. Endocarditis. In : Acar J, Bodnar E. *Textbook of acquired heart valve disease*. London ICR Publishers, 1995: 596-677.
- 69 Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, Brochet E, Trouillet JL, Leport C, Wolff M. The changing clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors of death. *Journal of Infection* 2002; 45: 246-56.
- 70 Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almeria C, Rodrigo JL, Samedi M, Herrera D, Aubele A, Mataix L, Serra V et Sanchez-Harguindey L. Comparaison of outcome in patients with culture-negative versus culture-positive active endocarditis. *The American Journal of Cardiology* 2001; 87: 1423-25.
- 71 Naegeli B, Bannwart F et Bertel O. An uncommon cause of recurrent strokes: *Tropheryma whippelii* endocarditis. *Stroke* 2000; 31: 2002-3.
- 72 Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 1991; 18: 663-7.
- 73 Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briançon S, Leport C et Canton P. Infective endocarditis en patients with negative blood cultures: analyse of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clinical Infectious diseases* 1995; 20: 501-6.
- 74 Zamorano J, Sanz J, Almeria C, Rodrigo JL, Samedi M, Herrera D, Aubele A, Mataix L, Serra V, Moreno R et Sanchez-Harguindey L. Difference between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. *The journal of heart valve disease* 2003; 12: 256-60.