



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N °: 205

# ENDOCARDITE INFECTIEUSE À COCCI À GRAM POSITIF.

*Thèse*

*Présentée et soutenue publiquement le:    /    / 2023*

PAR

**Monsieur Farouk HANDAOUI**

*Né le 15/05/1998 à Tanger*

**Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Endocardite Infectieuse Cocci Gram positif -complications -Antibioprophylaxie

**Membres du Jury** :

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Madame Mariama Chadli**

Professeur de Microbiologie

**Président du jury**

**directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**





DOYENS HONORAIRES :

|             |                                      |
|-------------|--------------------------------------|
| 1962 _ 1969 | : Professeur Abdelmalek FARAJ        |
| 1969 _ 1974 | : Professeur Abdellatif BERBICH      |
| 1974 _ 1981 | : Professeur Bachir LAZRAK           |
| 1981 _ 1989 | : Professeur Taieb CHKILI            |
| 1989 _ 1997 | : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI    |
| 1997 _ 2003 | : Professeur Abdelmajid BELMAHI      |
| 2003 _ 2013 | : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI |
| 2013 _ 2022 | : Professeur Mohamed ADNAOUI         |

ORGANISATION DECANALE :

- Doyen

*Professeur Brahim LEKEHAL*

- Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines

*Professeur Amal THIMOU*

- Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

*Professeur Taoufiq DAKKA*

- Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

*Professeur Younes RAHALI*

- Secrétaire Général

*Mr. Mohamed KARRA*

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- Chef du Service des Affaires Administratives

*Mr. Abdellah KHALED*

- Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

*Mr. Azzeddine BOULAAJOL*

- Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

*Mr. Najib MOUNIR*

- Chef du service des Finances

*Mr. Rachid BENNIS*

- Chef du Service Informatique

*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

---

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

|                          |                                                           |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz    | Médecine Interne - <a href="#"><i>Clinique Royale</i></a> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | Pathologie Chirurgicale                                   |

#### Décembre 1989

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
|---------------------|------------------|

#### Janvier et Novembre 1990

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
|--------------------|--------------------------|

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

|                              |                                                                                          |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pr. AZZOUZI Abderrahim       | Anesthésie Réanimation                                                                   |
| Pr. BAYAHIA Rabéa            | Néphrologie                                                                              |
| Pr. BELKOUCHI Abdelkader     | Chirurgie Générale                                                                       |
| Pr. BERRAHO Amina            | Ophthalmologie                                                                           |
| Pr. BEZAD Rachid             | Gynécologie Obstétrique <a href="#"><i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i></a>          |
| <a href="#"><i>Rabat</i></a> |                                                                                          |
| Pr. CHERRAH Yahia            | Pharmacologie <a href="#"><i>Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat</i></a>             |
| Pr. SOULAYMANI Rachida       | Pharmacologie- <a href="#"><i>Dir. du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance</i></a> |

#### Décembre 1992

|                           |                                                         |
|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| Pr. AHALLAT Mohamed       | Chirurgie Générale <a href="#"><i>Doyen de FMPT</i></a> |
| Pr. BENSOUADA Adil        | Anesthésie Réanimation                                  |
| Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie                                          |
| Pr. FELLAT Rokaya         | Cardiologie                                             |
| Pr. JIDDANE Mohamed       | Anatomie                                                |
| Pr. ZOUHDI Mimoun         | Microbiologie                                           |

#### Mars 1994

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Pr. BEN RAIS Nozha       | Biophysique                                                                     |
| Pr. CAOUI Malika         | Biophysique                                                                     |
| Pr. CHRAIBI Abdelmjid    | Endocrinologie et Maladies Métaboliques <a href="#"><i>Doyen de la FMPA</i></a> |
| Pr. EL AMRANI Sabah      | Gynécologie Obstétrique                                                         |
| Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale - <a href="#"><i>Directeur du CHIS Rabat</i></a>             |
| Pr. ESSAKALI Malika      | Immunologie                                                                     |
| Pr. ETTAYEBI Fouad       | Chirurgie Pédiatrique                                                           |
| Pr. IFRINE Lahssan       | Chirurgie Générale                                                              |
| Pr. SENOUCI Karima       | Dermatologie                                                                    |

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

#### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

#### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

#### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique - *Doyen de la FMPR*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

#### Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

#### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENYASS Aatif\*

Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. ZERAIDI Najia

Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie V-D chargé Aff Acad. Est.  
 Chirurgie Générale Directeur de l' ERPPLM

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie Directeur HM Avicenne-Marrakech  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé  
 Pédiatrie  
 Cardiologie

Biophysique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhoussaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie

Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Hématologie biologique  
 Biochimie-chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamyia  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### Mars 2010

Pr. FILALI Karim \*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*  
 Médecine Aéronautique

### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie

Pr. BENSCHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie

Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr.EL HARTI Jaouad  
 Pr.EL JAOUDI Rachid  
 Pr.EL KABABRI Maria  
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr.EL KHLOUFI Samir  
 Pr.EL KORAICHI Alae  
 Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
 Pr.ERRGUIG Laila  
 Pr.FIKRI Meryem  
 Pr.GHFIR Imade  
 Pr.IMANE Zineb  
 Pr.IRAQI Hind  
 Pr.KABBAJ Hakima  
 Pr.KADIRI Mohamed \*  
 Pr.LATIB Rachida  
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr.MEDDAH Bouchra  
 Pr.MELHAOUI Adyl  
 Pr.MRABTI Hind  
 Pr.NEJJARI Rachid  
 Pr.OUBEJJA Houda  
 Pr.OUKABLI Mohamed \*  
 Pr.RAHALI Younes  
 Pr.RATBI Ilham  
 Pr.RAHMANI Mounia  
 Pr.REDA Karim \*  
 Pr.REGRAGUI Wafa  
 Pr.RKAIN Hanan  
 Pr.ROSTOM Samira  
 Pr.ROUAS Lamiaa  
 Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr.SALIHOUN Mouna  
 Pr.SAYAH Rochde  
 Pr.SEDDIK Hassan \*  
 Pr.ZERHOUNI Hicham  
 Pr.ZINE Ali \*

#### **AVRIL 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

#### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

#### **JUIN 2013**

Pr.BENALI Bennaceur Médecine du Travail

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr.BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*

Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
 Pr. BEKKALI Hicham \*  
 Pr. BOUABDELLAH Mounya  
 Pr. DERRAJI Soufiane\*  
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
 Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
 Pr. FEJJAL Nawfal  
 Pr. JAHIDI Mohamed\*  
 Pr. LAKHAL Zouhair\*  
 Pr. OUDGHIRI NEZHA  
 Pr. RAMI Mohamed  
 Pr. SABIR Maria  
 Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
 Médecine Légale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Pharmacie Clinique  
 Anatomie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 O.R.L  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Psychiatrie  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
 Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
 Pr. EL ASRI Fouad\*  
 Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Oto-Rhino-Laryngologie

#### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
 Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
 Pr. BOUAITI El Arbi\*  
 Pr. BOUTAYEB Saber  
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
 Pr. HAFIDI Jawad  
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
 Pr. OURAINI Saloua\*  
 Pr. RAZINE Rachid  
 Pr. SOUADKA Amine  
 Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
 Cardiologie  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.  
 Oncologie Médicale  
 Oncologie Médicale  
 Anatomie  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

### MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

### NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIE NE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Pr. MOUZARI Yassine \*  
 Pr. NAOUI Hafida \*  
 Pr. OBTEL MAJDOULINE  
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM \*  
 Pr. SAOUAB RACHIDA \*  
 Pr. SBITTI YASSIR \*  
 Pr. ZADDOUG OMAR\*  
 Pr. ZIDOUH SAAD \*

#### **NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM \*

#### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
 Pr. ATOUF OUAFA  
 Pr. BAKALI Youness  
 Pr. BAMOUS Mehdi\*  
 Pr. BELBACHIR Siham  
 Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
 Pr. BENNIS Azzelarab\*  
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
 Pr. DOUMIRI Mouhssine  
 Pr. EDDERAI Meryem\*  
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
 Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
 Pr. EL OMRI Naoual\*  
 Pr. EL QATNI Mohamed\*  
 Pr. FAHRY Aicha\*  
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
 Pr. IKEN Maryem\*  
 Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
 Pr. KHALFI Lahcen\*  
 Pr. KHEYI Jamal\*  
 Pr. KHIBRI Hajar  
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
 Pr. LABOUDI Fouad  
 Pr. LAHKIM Mohamed\*  
 Pr. MEKAOUI Nour  
 Pr. MOJEMMI Brahim  
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
 Pr. SATTE AMAL\*  
 Pr. SOUHI Hicham \*  
 Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
 Pr. ZAHID Hafid\*  
 Pr. ZAJJARI Yassir\*  
 Pr. ZAKARYA Imane \*

Ophthalmologie  
 Parasitologie-Mycologie  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Oncologie Médicale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Oncologie Médicale  
 Immunologie  
 Chirurgie Générale  
 CCV  
 Psychiatrie  
 Médecine des Urgences et des Catastrophes  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Génétique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiologie  
 Anatomie Pathologique  
 Hématologie Clinique  
 Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Néphrologie  
 Parasitologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Radiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Chimie Analytique  
 Neurochirurgie  
 Neurologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Pharmacie Clinique  
 Virologie  
 Hématologie  
 Néphrologie  
 Pharmacognosie

---

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

|                                |                                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia            | Physiologie                                                     |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie-chimie                                                |
| Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie                                                   |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique                          |
| Pr. BARKIYOU Malika            | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed            | Génétique Humaine                                               |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques                                    |
| Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes     | Pharmacologie                                                   |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie                             |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie                                                          |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                                                  |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                                                   |

### PROFESSEURS HABILITES :

|                                  |                                              |
|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Pr. AANNIZ Tarik                 | Microbiologie et Biologie moléculaire        |
| Pr. BENZEID Hanane               | Chimie                                       |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie                             |
| Pr. CHERGUI Abdelhak             | Botanique, Biologie et physiologie végétales |
| Pr. DOUKKALI Anass               | Chimie Analytique                            |
| Pr. EL BAKKALI Mustapha          | Physiologie                                  |
| Pr. EL JASTIMI Jamila            | Chimie                                       |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Histologie-Embryologie                       |
| Pr. LAZRAK Fatima                | Chimie                                       |
| Pr. LYAHYAI Jaber                | Génétique                                    |
| Pr. OUADGHIRI Mouna              | Microbiologie et Biologie                    |
| Pr. RAMLI Youssef                | Chimie Organique Pharmaco-Chimie             |
| Pr. SERRAGUI Samira              | Pharmacologie                                |
| Pr. TAZI Ahnini                  | Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )    |
| Pr. YAGOUBI Maamar               | Eau, Environnement                           |

---

Mise à jour le 20/02/2023  
KHALED Abdellah  
Chef du Service des Affaires Administratives  
FMPR

*Le Doyen*



# *Dédicace*

*A mes très chers Parents  
Handaoui Abdellah et Krami Bouchra :*

*Aucune dédicace ne peut véritablement rendre hommage aux sacrifices que vous  
avez consentis pour le bien-être de notre famille.*

*Je vous remercie pour tous le savoir et les bonnes valeurs que vous m'avez  
transmises, pour m'avoir appris à distinguer le bien du mal, pour tous les  
moments où vos conseils m'ont éclairci ma route. Pour votre éducation qui m'a  
rendu l'homme dont je suis inconditionnellement reconnaissant d'être.*

*Aucune parole ne saurait véritablement exprimer l'ampleur infinie de l'amour que  
j'ai pour vous.*

*Ce travail représente simplement le fruit de tout ce que vous avez accompli pour  
moi, et j'espère sincèrement avoir réussi à vous rendre fier.*

*Je vous aime.*

*A mon frère Mehdi :*

*Je ne te remercierai jamais assez. Toujours présent à mes côtés avec ta protection  
et tes conseils si précieux,*

*Tu m'as appris à croire en mes rêves et à viser de grands horizons.*

*A mon frère Taha :*

*Mon compagnon de jeu représente la meilleure façon pour te décrire.*

*Merci de m'avoir inspiré bien plus souvent que tu ne peux l'imaginer, pour ton  
amour et ta tendresse cachée derrière ton caractère silencieux. Je suis fier de toi.*

*À la mémoire de mes grands-pères Mohamed Handaoui et Driss Krami :*

*Vous avez toujours occupé une place privilégiée dans mon cœur, je vous dédie  
aujourd'hui ce travail. Que Dieu, vous accueille dans Son éternel paradis.*

رحمكم الله

إلى جداتي العزيزات مليكة و دريسية

رمز المحبة و العطاء بلا حدود . شكرًا من القلب على الاهتمام والدعاء المستمر. حفظكما  
الله و أسعدكما بنا و معنا. دمتما بصحة و عافية ، انتما في قلبي دائما.

*À toute ma famille Tante Hayat et son mari Redouane : Ma reconnaissance est  
sans limite pour votre soutien dans ce parcours*

*À mes oncles Khalid et mon oncle Simo et leurs épouses Sanae et Houda : Merci  
pour votre présence à mes côtés*

*À ma tante Laila et son mari Ahmed : Merci pour tout votre sou*

*Merci pour votre soutien et votre présence tout au long de mon parcours. Je vous  
suis infiniment reconnaissant d'avoir été à mes côtés.*

*A ma tante Laila et son mari Abderrahman : Merci pour tant d'affection et d'intérêt sincères.*

*A AMMARI MOATAZ, ANOUK NAOUFAL, EL HADRI MOHAMED YASSIN, HAJJI YASSIR, KANBOUI MAROUANE, et MEGANE OMAR:*

*Dieu met sur le chemin de chacun les bonnes personnes, et vous l'étiez pour moi.*

*« Das Ende » n'est que le début, de notre histoire remplie de succès et bonheur que nous partagerons ensemble. Merci.*

*A Mhamdi Bakr : Je te remercie infiniment d'avoir été le meilleur roommate, pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble.*

*A mes amis Amghar Omar, Ben Moussa Mehdi, Hamdoune Oussama, Houazar Adam, Rossi Anass : Merci de m'avoir soutenu, d'avoir toujours été à l'écoute, de m'avoir toujours dit la vérité.*

*A Chentouf Ouiam :*

*Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien même dans les moments les plus difficiles, tes conseils, ta façon de répandre la joie autour de toi.*

*Je suis très reconnaissant que nos chemins se soient croisés. Merci du fond du cœur.*

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, je leur exprime ma gratitude sincère.*

*Que leur nom soit mentionné ou non, leur impact dans ma vie n'est en aucun cas oublié.*



*A notre maître et président de thèse, monsieur le professeur Gaouzi Ahmed,  
professeur de pédiatrie au CHU Ibn Sina de Rabat :*

*Je tiens à exprimer ma gratitude pour l'immense honneur et le privilège que vous  
m'avez accordés en acceptant la présidence de mon jury de thèse. Votre  
engagement et votre expertise ont été d'une valeur inestimable tout au long de ce  
processus. Je suis également reconnaissant de la gentillesse et de la spontanéité  
avec lesquelles vous avez dirigé ce travail. Votre approche bienveillante et votre  
disponibilité ont grandement facilité mes avancées et ont contribué à la qualité  
de mes recherches.*

*A mon encadrant et rapporteur de thèse, monsieur le professeur Zouhdi  
Mimoun, professeur et chef de service du laboratoire de bactériologie du CHU  
Ibn Sina de Rabat :*

*Je suis honoré par le fait que vous ayez accepté de me guider dans cette thèse  
avec bienveillance. Votre modestie, vos qualités humaines ainsi que votre  
compétence et votre savoir-faire sont des traits que nous admirons profondément.  
Je tiens à exprimer ma sincère gratitude pour le temps précieux que vous m'avez  
consacré tout au long de la réalisation de ce travail. Vos conseils précieux ont été  
inestimables et j'espère être à la hauteur de la confiance que vous avez placée en  
moi. Que ces mots reflètent mon profond respect, ma considération la plus élevée  
et ma reconnaissance sincère envers vous.*

*A notre maître et membre du jury, madame la professeur TELLAÏ Saïda,  
Professeur de Biochimie à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat :  
Je suis extrêmement honoré(e) que vous ayez accepté de faire partie du jury de  
cette thèse. Je tiens à exprimer ma profonde admiration pour la chaleur avec  
laquelle vous m'avez accueilli et pour la modestie qui transparaît à travers votre  
personnalité. Je vous prie de considérer ce modeste travail comme une expression  
sincère de ma gratitude.*

*A notre maître et membre du jury, madame la professeur CHADLI Mariama,  
Médecin Officier Féminin Hors Classe, Spécialiste du Val de Grâce et  
Professeur de Microbiologie à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed 5  
de Rabat*

*Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire  
partie de ce prestigieux jury. Je vous suis extrêmement reconnaissants pour  
votre spontanéité et votre amabilité en acceptant de juger notre travail. Votre  
présence parmi nous est un honneur. Veuillez accepter, Professeur, l'expression  
de mon profond respect.*

## **Liste des abreviations**

|       |                                                |
|-------|------------------------------------------------|
| CMI   | Concentration Minimale Inhibitrice             |
| EI    | Endocardite Infectieuse                        |
| ARN   | Acide Ribonucléique                            |
| ADN   | Acide Désoxyribonucléique                      |
| SCN   | Staphylocoque A Coagulase Négative             |
| PIA   | Adhésine Intercellulaire Polysaccharide        |
| PNAG  | Poly-N-Acétylglucosamine                       |
| PSM   | Modulines Solubles Dans Le Phénol              |
| VPC   | Variante A Petite Colonie                      |
| AMP   | Adenosine 5'-Monophosphate                     |
| SCP   | Staphylocoque A Coagulase Positive             |
| MRSA  | Methycilin Resistant Staphylococcus Aureus     |
| MSSA  | Methycilin Sensible Staphylococcus Aureus      |
| SSL   | Staphylococcal Superantigen-Like Protein       |
| PSGL  | Glycoprotéine P-Sélectine Ligand               |
| GPCR  | Récepteurs Couplés Aux Protéines G             |
| CHIPS | Chimiotaxie Du Staphylococcus Aureus           |
| SCIN  | Inhibiteur Staphylococcique Du Complément      |
| ROS   | Reactive Oxygen Species                        |
| PVL   | Leucocidine De Panton-Valentin                 |
| SARM  | Staphylocoque Aureus Résistant A La Méciciline |
| HGT   | Transfert Horizontal De Gènes                  |
| SGA   | Streptocoque Du Groupe A                       |
| SSA   | Superantigène Streptococcique                  |
| SPE   | Exotoxine Pyrogène Streptococcique             |
| SLO   | Hémolysine Streptolysine O                     |
| SMEZ  | Exotoxine Mitogène Streptococcique Z           |
| STSS  | Syndrome Du Choc Toxique Streptococcique       |
| IL    | Interleukine                                   |
| SK    | Steptokinase                                   |
| SOF   | Facteur D'opacité Sérique                      |
| SGB   | Streptocoque Du Groupe B                       |
| MEC   | Matrice Extracellulaire                        |
| ATP   | Adénosine Triphosphate                         |
| OMS   | Organisation Mondiale De La Santé              |

|      |                                                   |
|------|---------------------------------------------------|
| CPS  | Polysacharrides Capsulaire                        |
| LTA  | Acides Lipoteichoïques                            |
| ERV  | Entérocoques Résistants À La Vancomycine          |
| UDI  | D'utilisation De Drogues Intraveineuses           |
| VIH  | Virus De L'immunodéficience Humaine               |
| PCR  | Polymerase Chain Reaction                         |
| ETNB | Endocardite Thrombotique Non Bactérienne          |
| UFC  | Unités Formant Des Colonies                       |
| BGN  | Bacille Gram Négative                             |
| PMP  | Protéines Microbicides Plaquettaires              |
| IRM  | Imagerie Par Résonnance Magnétique                |
| BSAC | British Society For Antimicrobial Chemotherapy    |
| CLSI | Clinical And Laboratory Standards Institute       |
| TLD  | Tests Développés En Laboratoire                   |
| NFS  | Numération Formule Sanguine                       |
| CIVD | Coagulation Intravasculaire Déciminé              |
| VS   | Vitesse De Sédimentation                          |
| CRP  | Protéine C Réactive                               |
| ETT  | Échocardiographie Trans Thoracique                |
| ETO  | Échocardiographie Trans Oesophagienne             |
| MSCT | Tomographie Informatisée Multicoupes              |
| TDM  | Tomodensitométrie                                 |
| TEMP | Tomographie Par Emission Monophotonique           |
| TEP  | Tomographie Par Émission De Positrons             |
| EVP  | Endocardite A Valve Prothétique                   |
| ESC  | Société Européenne De Cardiologie                 |
| IC   | Insuffisance Cardiaque                            |
| NVE  | Endocardite Infectieuse Sur Valve Native          |
| AVC  | Accident Vasculaire Cérébral                      |
| PBP  | Penicillin Binding Protein                        |
| HLAR | Résistance Élevée Aux Aminoglycosides             |
| OPAT | L'antibiothérapie Parentérale Ambulatoire         |
| ACC  | Collège Américain De Cardiologie                  |
| AHA  | American Heart Association                        |
| NICE | National Institute For Health And Care Excellence |

## Liste des figures

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : La famille des micrococcaceae .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2  |
| Figure 2 : Différenciation des Cocci gram positif.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3  |
| Figure 3:Différentes espèces du genre Micrococcus.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4  |
| Figure 4:Alexander Ogston (1844-1929) Chirurgien et bactériologiste .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6  |
| Figure 5:Schéma clinique et épidémiologique des espèces de staphylocoques .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 7  |
| Figure 6:a. Staphylococcus epidermidis, grossissement 1000 au microscope à champ clair ; b. Image électronique à balayage de S. epidermidis ; c. Biofilm de Staphylococcus epidermidis sur un substrat de titane.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8  |
| Figure 7: Les actions biologiques des PSM .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 11 |
| Figure 8:Illustration sommaire des facteurs de virulence des SCN .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 13 |
| Figure 9:Taux d'incidence des infections sanguines à Staphylococcus aureus en fonction de l'âge et du sexe. MRSA, S. aureus résistant à la méticilline ; MSSA, S. aureus sensible à la méticilline.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15 |
| Figure 10:Morphologie de Staphylococcus aureus visualisée par coloration de Gram (grossissement 10×).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 16 |
| Figure 11: Les facteurs de virulences chez Staphylococcus aureus.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 17 |
| Figure 12:Représentation schématique de S. Aureus échappant à l'opsonisation et à l'absorption phagocytaire par les neutrophiles 3b. Les cases rouges indiquent les protéines staphylococciques et les cases bleues les protéines de l'hôte.Abréviations : IgG, immunoglobuline G ; SpA, protéine staphylococcique A ; Sbi, liaison staphylococcique de l'IgG ; SCIN, inhibiteur staphylococcique du complément ; SAK, staphylokinase ; Aur, auréolysine ; SSL, protéine staphylococcique de type superantigène ; Efb, protéine extracellulaire de liaison au fibrinogène ; Ecb, protéine extracellulaire de liaison au complément. .... | 21 |
| Figure 13:Structure de l'opéron agr chez S. aureus .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 24 |
| Figure 14:Développement rapide des résistances aux antibiotiques chez S.Aureus.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 25 |
| Figure 15:Prévalence de l'infection à Staphylococcus aureus par continent et par pays. L'Europe est présentée en détail en raison du nombre élevé de patients inscrits et du grand nombre de pays participants. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 26 |
| Figure 16:Culture des Streptocoques sur gélose. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 28 |
| Figure 17:La relation phylogénétique entre 8 groupes majeurs d'espèces streptococciques humaines.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 29 |
| Figure 18:Prévalence (%) de la détection du streptocoque du groupe A (SGA) dans les écouvillons de gorge (A) et les écouvillons de peau (B) par groupe d'âge et par ethnie prioritaire, Auckland, 2010-2017. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 33 |
| Figure 19:Illustration des facteurs de virulence de SGA(46).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 38 |
| Figure 20:Coloration de Gram d'un pneumocoque dans une hémoculture (× 1 000).(57).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 43 |
| Figure 21:Les facteurs de virulence de S.pneumoniae.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 46 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 22:Diagramme montrant l'évolution de la résistance des streptocoques aux Beta-Lactamines. ....                                                                                                                                                                                              | 47  |
| Figure 23 : Le cœur et le péricarde vus de face .....                                                                                                                                                                                                                                              | 52  |
| Figure 24: Structure de la paroi cardiaque .....                                                                                                                                                                                                                                                   | 54  |
| Figure 25: Vue antérieure montrant la vascularisation du coeur .....                                                                                                                                                                                                                               | 56  |
| Figure 26: Les taux d'incidence bruts d 'EI réalisées jusqu'en 2007 .....                                                                                                                                                                                                                          | 58  |
| Figure 27:Incidence de l'endocardite selon le type de cardiopathie préexistante .....                                                                                                                                                                                                              | 60  |
| Figure 28:Mécanismes de l'EI. a   Colonisation de la valve à la suite d'une lésion mécanique. persister à l'intérieur des cellules.....                                                                                                                                                            | 64  |
| Figure 29:Physiopathologie de l'EI. ....                                                                                                                                                                                                                                                           | 69  |
| Figure 30:Organes cibles de l' endocardite infectieuse. ....                                                                                                                                                                                                                                       | 71  |
| Figure 31:Les nodosités d'Osler dans l'endocardite infectieuse. ....                                                                                                                                                                                                                               | 72  |
| Figure 32:Multiples lésions de Janeway chez un patient atteint de EI.....                                                                                                                                                                                                                          | 73  |
| Figure 33: Fond d'oeil montrant plusieurs taches de Roth.....                                                                                                                                                                                                                                      | 75  |
| Figure 34:flacons d'hémoculture dans le cadre du diagnostic d'une bactériémie ou d'une endocardite infectieuse. ....                                                                                                                                                                               | 77  |
| Figure 35:Algorithme de diagnostic microbiologique dans l'EI à culture positive et à culture négative .....                                                                                                                                                                                        | 84  |
| Figure 36:Échocardiographie Trans œsophagienne montrant une végétation aortique (flèche) .....                                                                                                                                                                                                     | 86  |
| Figure 37:TEMP d'une endocardite infectieuse sur prothèse valvulaire. (A) Hyperfixation annulaire en projection cardiaque sur le MIP 3D. (B, C, D) Hyperfixation en regard de la prothèse valvulaire mitrale). (E) Persistance de l'hyperfixation sur les coupes non corrigées d'atténuation. .... | 88  |
| Figure 38:IRM cérébrale, séquence de diffusion. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques multiples de petite taille bilatéraux d'origine embolique au cours d'une endocardite infectieuse à Staphylococcus aureus.....                                                                          | 94  |
| Figure 39: IRM cérébrale, séquence en T2*. Hyposignaux multiples juxta-corticaux (flèches blanches) traduisant des lésions microhémorragiques (microbleeds). ....                                                                                                                                  | 96  |
| Figure 40:Valve mitrale déjà opérée de plastie .....                                                                                                                                                                                                                                               | 111 |
| Figure 41:Cardiopathies à risque d 'endocardite infectieuse. ....                                                                                                                                                                                                                                  | 115 |
| Figure 42:Procédures nécessitant une prophylaxie de l'endocardite infectieuse chez les patients à risque .....                                                                                                                                                                                     | 119 |

## **Liste des tableaux**

|                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau I:Déterminants de virulence extracellulaires et associés à la surface, potentiels et établis, du SGA .....                                                 | 34  |
| Tableau II: Lien entre la porte d'entrée et le micro-organisme responsable de l'endocardite infectieuse.....                                                       | 66  |
| Tableau III: les causes principales d'hémocultures négatives dans l'endocardite .....                                                                              | 79  |
| Tableau IV:Les critères de diagnostic de l'EI de la Duke Université modifiés et par l'ESC ..                                                                       | 90  |
| Tableau V:Schémas antibiotiques proposés pour le traitement empirique initial de l'endocardite infectieuse chez les patients gravement malades en phase aiguë..... | 100 |
| Tableau VI:Traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse due à Staphylococcus.....                                                                          | 102 |
| Tableau VII:Traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse due au Streptocoques Oraux et Bovis.....                                                          | 105 |
| Tableau VIII:Traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse due au Streptocoques Oraux et Bovis résistant à la Pénicillines. ....                            | 106 |
| Tableau IX:Traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse due à Enterococcus spp....                                                                         | 109 |
| Tableau X:Critères déterminant la pertinence d'une antibiothérapie parentérale ambulatoire en cas d'endocardite infectieuse .....                                  | 110 |
| Tableau XI:Indications de chirurgie valvulaire précoce. ....                                                                                                       | 113 |
| Tableau XII:Régime d'antibiotiques pour une intervention dentaire selon AHA .....                                                                                  | 118 |

## **Sommaire**

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introduction : .....                                      | 1  |
| 2. Généralités sur Coccis Gram Positives : .....             | 2  |
| 2.1. Généralité : .....                                      | 2  |
| 2.2. Famille des Micrococcaceae et Staphylococcaceae : ..... | 3  |
| 2.2.1. Les Micrococcaceae : .....                            | 3  |
| 2.2.2. Les Staphylococcaceae : .....                         | 5  |
| 2.2.2.1. Histoire : .....                                    | 5  |
| 2.2.2.2. Classification : .....                              | 6  |
| 2.2.2.3. Staphylocoque à Coagulase Négatif : .....           | 7  |
| 2.2.2.3.1. Epidémiologie et transmission : .....             | 7  |
| 2.2.2.3.2. Caractéristiques .....                            | 8  |
| 2.2.2.3.3. Pathogénicité : .....                             | 9  |
| 2.2.2.4. Staphylocoque à Coagulase Positive : .....          | 14 |
| 2.2.2.4.1. Épidémiologie et transmission : .....             | 14 |
| 2.2.2.4.2. Morphologie : .....                               | 15 |
| 2.2.2.4.3. Pathogénicité : .....                             | 17 |
| 2.2.2.4.4. Régulation de la virulence : .....                | 23 |
| 2.2.2.5. Sensibilité aux Antibiotiques : .....               | 24 |
| 2.3. Famille des Streptococcaceae : .....                    | 27 |
| 2.3.1. Définition et Historique : .....                      | 27 |
| 2.3.2. Classification et caractères d'identification : ..... | 28 |
| 2.3.2.1. Caractères morphologiques : .....                   | 30 |
| 2.3.2.2. Caractères culturels : .....                        | 30 |
| 2.3.2.3. Caractères antigéniques : .....                     | 31 |
| 2.3.2.4. Caractères biochimiques : .....                     | 31 |
| 2.3.3. Importance de l'espèce : .....                        | 32 |
| 2.3.3.1. Bactéries commensales : .....                       | 32 |

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.3.2. Bactéries pathogènes :                                                              | 32 |
| 2.3.4. Streptococcus pyogènes :                                                              | 33 |
| 2.3.4.1. Pathogénicité :                                                                     | 34 |
| 2.3.4.1.1. Déterminants associés à la surface                                                | 34 |
| 2.3.4.1.2. Protéines de virulence extracellulaires (exotoxines pyrogènes streptococciques) : | 35 |
| 2.3.4.1.3. Régulation de la virulence :                                                      | 38 |
| 2.3.4.2. Sensibilité aux Antibiotiques :                                                     | 39 |
| 2.3.5. Streptococcus agalactiae                                                              | 40 |
| 2.3.5.1. Réservoir et Transmission :                                                         | 40 |
| 2.3.5.2. Implication Cliniques :                                                             | 40 |
| 2.3.5.3. Pathogénicité :                                                                     | 41 |
| 2.3.5.4. Sensibilité aux antibiotiques :                                                     | 42 |
| 2.3.6. Streptococcus pneumoniae ou Pneumocoque :                                             | 42 |
| 2.3.6.1. Histoire :                                                                          | 42 |
| 2.3.6.2. Morphologie et identification :                                                     | 43 |
| 2.3.6.3. Réservoir :                                                                         | 44 |
| 2.3.6.4. Pathogénicité :                                                                     | 44 |
| 2.3.6.5. Sensibilité aux Antibiotiques :                                                     | 46 |
| 2.3.7. Streptococcus du groupe D (S. Bovis) :                                                | 48 |
| 2.3.8. Streptococcus Orais :                                                                 | 48 |
| 2.3.8.1. Pouvoir pathogène :                                                                 | 49 |
| 2.3.9. Enterococcus :                                                                        | 50 |
| 2.3.9.1. Pouvoir Pathogène :                                                                 | 50 |
| 2.3.9.2. Sensibilité aux antibiotiques                                                       | 51 |
| 3. Rappel anatomique                                                                         | 51 |
| 3.1. Configuration externe :                                                                 | 52 |
| 3.2. Configuration interne :                                                                 | 53 |
| 3.2.1. Structure de la paroi cardiaque :                                                     | 53 |

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.2. Appareil Valvulaire :                                                                             | 55 |
| 3.3. Vascularisation du cœur :                                                                           | 55 |
| 3.4. Drainage veineux :                                                                                  | 56 |
| 4. Épidémiologie :                                                                                       | 57 |
| 4.1. L'évolution de l'épidémiologie de l'endocardite infectieuse au XXI <sup>e</sup> siècle.....         | 57 |
| 4.2. - Les facteurs de risque clinique.....                                                              | 60 |
| 4.3. - Agent pathogène :                                                                                 | 61 |
| 5. Cocci Gram Positive et Endocardite infectieuse :                                                      | 63 |
| 6. Physiopathologie :                                                                                    | 63 |
| 6.1. Endocardite thrombotique non bactérienne :                                                          | 65 |
| 6.2. Bactériémie transitoire :                                                                           | 65 |
| 7. Manifestations Cliniques :                                                                            | 70 |
| 7.1. Manifestations cardiaques :                                                                         | 71 |
| 7.2. Syndrome infectieux :                                                                               | 72 |
| 7.3. Manifestations cutanées :                                                                           | 72 |
| 7.4. Manifestations pulmonaires. ....                                                                    | 73 |
| 7.5. Manifestations spléniques. ....                                                                     | 74 |
| 7.6. Manifestations neurovasculaires. ....                                                               | 74 |
| 7.7. Manifestations oculaires.....                                                                       | 75 |
| 8. Paraclinique :                                                                                        | 76 |
| 8.1. Microbiologie .....                                                                                 | 76 |
| 8.1.1. Hémocultures .....                                                                                | 76 |
| 8.1.2. DIAGNOSTIC DE L'ENDOCARDITE À HEMOCULTURE NÉGATIVE .....                                          | 80 |
| 8.1.3. Tests sérologiques. ....                                                                          | 80 |
| 8.1.4. Histopathologie. ....                                                                             | 81 |
| 8.1.5. Culture.....                                                                                      | 81 |
| 8.1.6. Techniques moléculaires. ....                                                                     | 82 |
| 8.2. UNE PROPOSITION D'ALGORITHME DE DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE<br>ET PATHOLOGIQUE DE L'ENDOCARDITE..... | 82 |

|                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| 8.3. Autres examens Biologique :                                       | 85  |
| 8.4. Imagerie :                                                        | 85  |
| 8.4.1. Échocardiographie :                                             | 85  |
| 8.4.2. Tomographie multi coupes                                        | 87  |
| 8.4.3. Imagerie par résonance magnétique                               | 87  |
| 8.4.4. Imagerie nucléaire                                              | 88  |
| 9. Critères Diagnostic                                                 | 89  |
| 10. Complications :                                                    | 90  |
| 10.1. -Cardiaques :                                                    | 90  |
| 10.1.1. Insuffisance Cardiaque :                                       | 90  |
| 10.1.2. Persistance de l'infection ;                                   | 91  |
| 10.1.3. Troubles de conduction :                                       | 92  |
| 10.1.4. Embolique :                                                    | 93  |
| 10.2. -Extracardiaques :                                               | 93  |
| 10.2.1. Neurologiques :                                                | 93  |
| 10.2.1.1. Accident Vasculaire Cérébral :                               | 94  |
| 10.2.1.2. Anévrisme mycotique                                          | 95  |
| 10.2.1.3. L'hémorragie cérébrale                                       | 95  |
| 10.2.2. Les complications spléniques :                                 | 96  |
| 10.2.3. L'insuffisance rénale aiguë                                    | 97  |
| 10.2.4. Manifestations musculo-squelettiques                           | 97  |
| 11. Traitement :                                                       | 98  |
| 11.1. Principes et méthodes :                                          | 98  |
| 11.2. Antibiothérapie :                                                | 98  |
| 11.2.1. Principes généraux :                                           | 98  |
| 11.2.2. Traitement probabiliste :                                      | 99  |
| 11.2.3. Endocardite staphylococcique :                                 | 100 |
| 11.2.3.1. Staphylococcus aureus et staphylocoques à coagulase négative | 101 |

|                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 11.2.3.2. Staphylocoques résistants à la méticilline et à la vancomycine .....       | 103 |
| 11.2.4. Endocardite streptococcique : .....                                          | 104 |
| 11.2.4.1. Streptocoques oraux et Streptococcus bovis : .....                         | 105 |
| 11.2.4.1.1. Traitement des souches sensibles à la pénicilline .....                  | 105 |
| 11.2.4.1.2. Traitement des souches résistantes à la pénicilline (CMI >0,250 mg/L)... | 106 |
| 11.2.4.2. Streptococcus pneumoniae et streptocoques bêta-hémolytiques.....           | 107 |
| 11.2.4.3. Endocardite à Entérocoques : .....                                         | 107 |
| 11.3. Antibiothérapie parentérale ambulatoire dans l'endocardite infectieuse.....    | 110 |
| 11.4. Thérapie chirurgicale : .....                                                  | 111 |
| 11.4.1. Évaluation du risque opératoire : .....                                      | 111 |
| 11.4.2. Indications : .....                                                          | 112 |
| 11.4.3. Chirurgie dans une EI avec complications neurologiques .....                 | 114 |
| 12. Prévention : .....                                                               | 114 |
| 12.1. Indications : .....                                                            | 116 |
| 12.2. Situations à risque : .....                                                    | 116 |
| 12.3. Administration : .....                                                         | 118 |
| 12.3.1. Prophylaxie pour les procédures dentaires .....                              | 118 |
| 12.3.2. Prophylaxie pour les procédures non dentaires .....                          | 119 |
| 13. Conclusion : .....                                                               | 120 |
| 14. Résumé : .....                                                                   | 121 |
| 15. Références .....                                                                 | 124 |

## **1. Introduction :**

L'endocardite infectieuse (EI) est une infection grave touchant la surface interne du cœur, principalement les valves cardiaques. L'EI est une maladie rare, mais potentiellement mortelle, avec une incidence annuelle d'environ 3 à 10 cas pour 100 000 personnes. De plus son profil épidémiologique a subi une évolution lors du XXI<sup>e</sup> siècle.

L'EI est souvent difficile à diagnostiquer en raison de sa présentation clinique non spécifique, de son évolution chronique et de la variabilité des symptômes.

Les cocci à Gram positif, notamment les streptocoques et les staphylocoques, sont les agents pathogènes les plus couramment impliqués dans l'EI. Cependant, les différences dans les caractéristiques cliniques et microbiologiques entre ces cocci peuvent influencer la présentation clinique et le traitement de l'infection.

Malgré l'amélioration de la prise en charge de l'EI au cours des dernières décennies, cette maladie reste associée à une mortalité élevée et à une morbidité significative, notamment chez les patients présentant des comorbidités ou des complications cardiovasculaires.

De plus, la sélection du traitement antimicrobien optimal est souvent compliquée par la résistance aux antibiotiques et la variabilité des schémas thérapeutiques recommandés.

Cette thèse se concentre sur les cocci à Gram positif impliqués dans l'EI et explore les différentes caractéristiques cliniques et microbiologiques, ainsi que les options thérapeutiques disponibles pour une prise en charge efficace de cette pathologie grave.

Son objectif est de déterminer les caractéristiques cliniques, microbiologiques et thérapeutiques des patients atteints d'endocardite infectieuse à cocci gram-positifs. En examinant les différentes présentations cliniques et les schémas thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de l'endocardite infectieuse à cocci gram-positifs, nous visons à identifier les facteurs qui peuvent influencer le pronostic de la maladie et à recommander des pratiques cliniques optimales pour améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints de cette pathologie grave.

## 2. Généralités sur Coccis Gram Positives :

### 2.1. Généralité :

Les cocci à Gram positif sont des micro-organismes fréquemment isolés en bactériologie médicale, puisqu'ils font partie de la flore commensale de la peau et des muqueuses humaines.

Ils peuvent être aérobies, anaérobies stricts, anaérobies-aérotolérants ou aérobies-anaérobies facultatifs.

Les cocci à Gram positif sont classés en deux familles, les Micrococcaceae et les Streptococcaceae, qui se différencient par des caractères morphologiques et enzymatique (test de la catalase). Les Micrococcaceae sont positifs à la catalase et sont organisés en grappes, tandis que les Streptococcaceae sont négatifs à la catalase et sont arrangés en paires ou en chaînes.

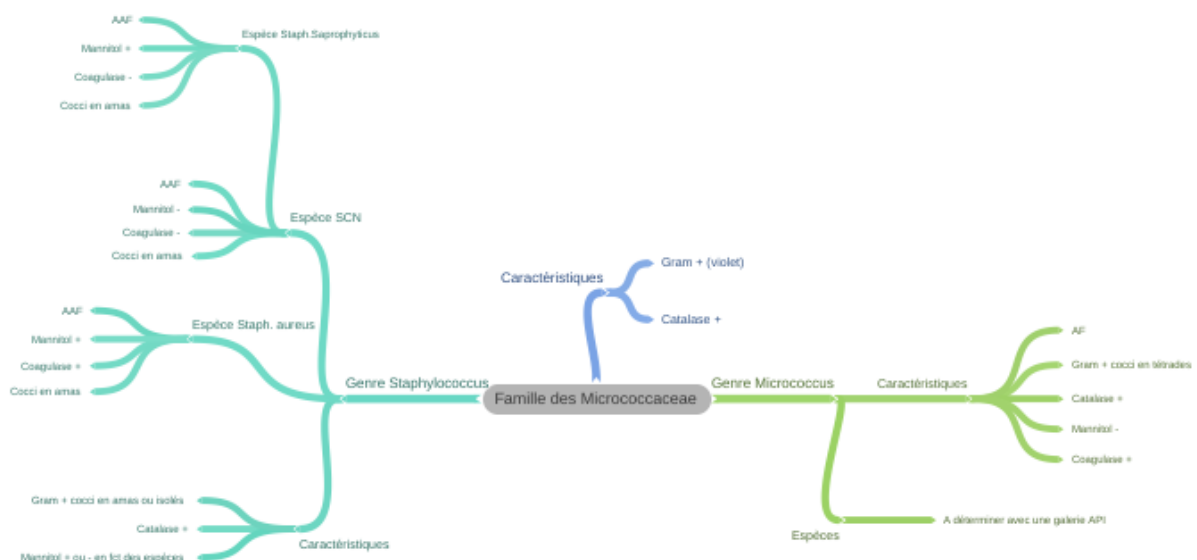


Figure 1 : La famille des micrococcaceae(1)

## 2.2. Famille des Micrococcaceae et Staphylococcaceae :

La famille Micrococcaceae comprenait traditionnellement les genres *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Stomatococcus*, et *Planococcus*, cocci Gram-positifs aérobies et anaérobies facultatifs, catalase-positifs.

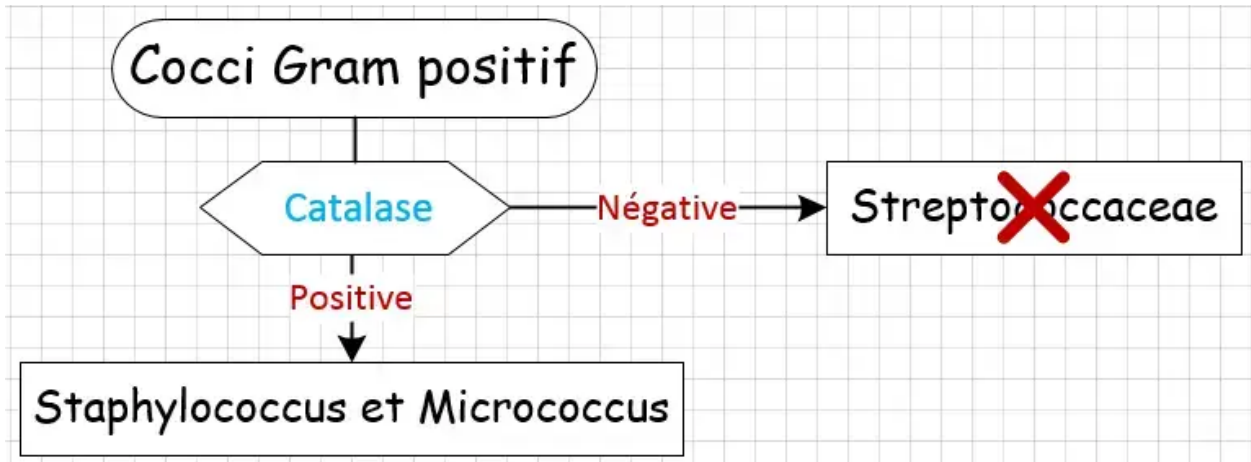


Figure 2 : Différenciation des Cocci gram positif(2)

### 2.2.1. Les Micrococcaceae :

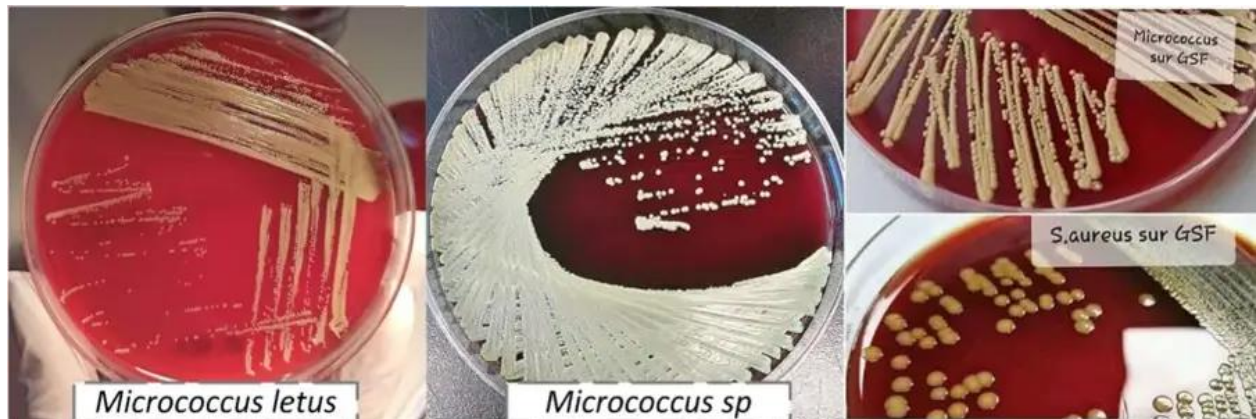
La famille des Micrococcaceae proposée par Pribram (1929) a été réorganisée et modifiée par Stackebrandt (1929) exclusivement sur la base de nucléotides de signature dans les séquences du gène de l'ARNr 16S.

À cette époque, en plus du genre type *Micrococcus*, les genres *Arthrobacter*, *Kocuria*, *Nesterenkonia*, *Renibacterium*, *Rothia*, et *Stomatococcus* ont été placés dans cette famille. Par la suite, sept autres genres ont été attribués à la famille, notamment *Citricoccus*, *Acaricomes*, *Zhihengliuella*, *Yaniella*, *Sinomonas*, *Auritidibacter* et *Enteractinococcus*.(3)

La famille des Micrococcaceae est une famille bien définie au sein de l'ordre des Actinomycetales. Les membres de la famille sont définis par une large gamme de propriétés morphologiques et chimiotaxonomiques.

Tous les genres sont caractérisés par la présence de la L-lysine comme acide diaminé diagnostique du peptidoglycane de type A et par la prédominance d'acides gras cellulaires iso- et anté-ramifiés, mais ils diffèrent nettement dans la structure de leurs ponts interpeptidiques et

dans la composition de leurs quinones respiratoires qui comportent principalement 7 à 10 unités isoprénoïdes dans la chaîne latérale, qui sont soit complètement insaturées, soit dihydrogénées, soit une combinaison des deux.(4)



**Figure 3:Différentes espèces du genre Micrococcus(2)**

Les bactéries appartenant au genre *Micrococcus* sont Gram-positives, sphériques, d'un diamètre de 0,5-2,0  $\mu$ m, non sporulantes et rarement mobiles. Elles se présentent en paires, en tétrades ou en amas irréguliers, mais pas en chaînes.

Ils sont strictement aérobies, chimioorganotrophes, avec un métabolisme respiratoire. Elles sont catalase positives et souvent oxydase positives, bien que faiblement. Ils se développent sur des milieux simples et sont généralement halotolérants. On trouve fréquemment des souches de *Micrococcus* dans une grande variété d'écosystèmes terrestres et aquatiques, mais la peau des animaux à sang chaud, y compris l'homme, est un réservoir principal de souches de *Micrococcus*.

Le genre *Micrococcus* n'est pas considéré comme pathogène. Cependant, des souches de *Micrococcus* ont été signalées comme étant à l'origine de divers types d'infections, généralement en tant que pathogènes opportunistes. Ainsi, des souches de *M. luteus* ont été associées à l'arthrite septique, à l'endocardite de la valve prothétique et à la bactériémie récurrente.(5)

Ils ne sont que rarement observés en pathologie humaine et sont responsables d'infections opportunistes.

## **2.2.2. Les Staphylococcaceae :**

### **2.2.2.1. Histoire :**

Le nom *Staphylococcus* (staphyle, grappe de raisin) a été introduit par Ogston (1883) pour désigner le groupe des micrococccies provoquant des inflammations et des suppurations. Il a été le premier à différencier deux types de cocci pyogènes : l'un disposé en groupes ou en masses a été appelé "*Staphylococcus*" et l'autre disposé en chaînes a été nommé "*Streptococcus* de Billroth".

Une description formelle du genre *Staphylococcus* a été fournie par Rosenbach (1884). Il a divisé le genre en deux espèces : *Staphylococcus aureus* et *S. albus*.

Zopf (1885) a placé les staphylocoques formant des masses et les micrococci formant des tétrades dans le genre *Micrococcus*.

En 1886, le genre *Staphylococcus* a été séparé de *Micrococcus* par Flügge (1886).

Il a différencié les deux genres principalement sur la base de leur action sur la gélatine et sur la relation avec leurs hôtes. Les staphylocoques liquéfient la gélatine et sont parasites ou pathogènes ou les deux, tandis que les micrococci sont variables dans leur action sur la gélatine et sont saprophytes.

Les genres *Staphylococcus*, *Micrococcus* et *Planococcus*, qui contiennent des cocci à Gram positif et à catalase positive, ont ensuite été placés dans la famille des Micrococcaceae. Evans et al. (1955) ont proposé de séparer les staphylocoques des micrococci sur la base de leur relation à l'oxygène. Les cocci anaérobies facultatifs ont été placés dans le genre *Staphylococcus* et les cocci aérobies obligatoires dans le genre *Micrococcus*.

Au milieu des années 1960, une distinction claire pouvait être faite entre les staphylocoques et les microcoques sur la base de la composition des bases de leur ADN (Silvestri et Hill, 1965). D'autres études ont montré que les staphylocoques peuvent être distingués des micrococci et d'autres cocci catalase-positifs sur la base de la composition de leur paroi cellulaire (Schleifer et Kandler, 1972 ; Endl et al., 1983), du profil des cytochromes (Faller et al., 1980) et du profil des ménaquinones (Collins et Jones, 1981), de la sensibilité à la

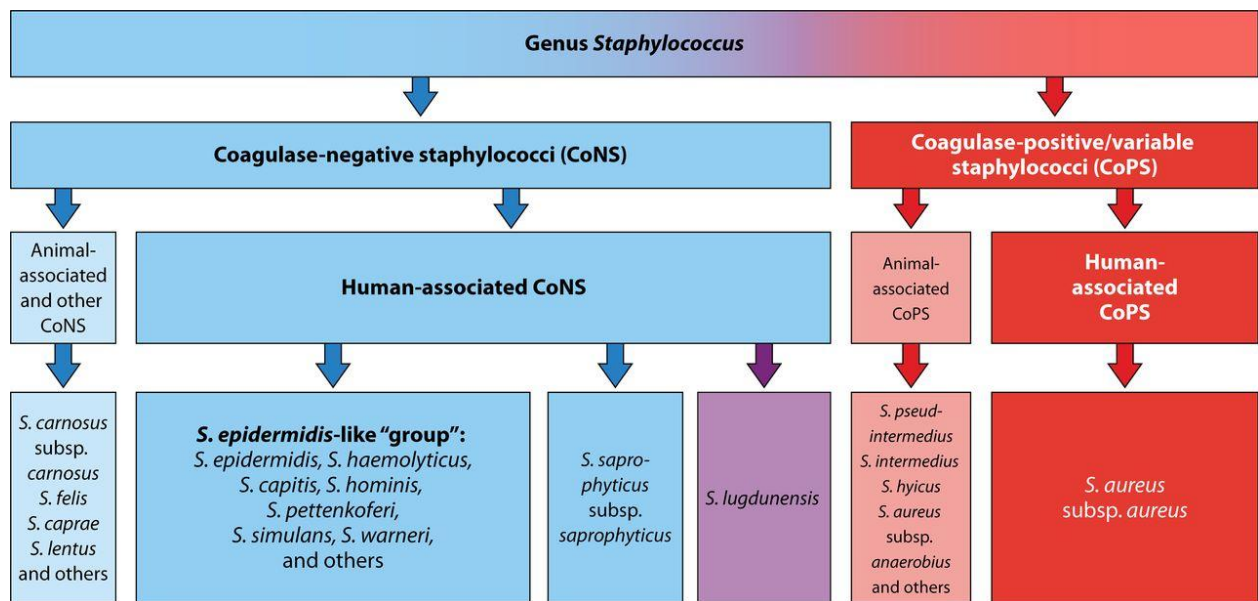
lysostaphine et à l'érythromycine (Schleifer et Kloos, 1975b), de la bacitracine (Falk et Guering, 1983).(6)



**Figure 4: Alexander Ogston (1844-1929) Chirurgien et bactériologiste(7)**

#### **2.2.2.2. Classification :**

En 2014, le genre *Staphylococcus* comptait 47 espèces et 23 sous-espèces valablement décrites. Parmi celles-ci, 38 correspondent à la catégorie des espèces à coagulase négative, et une autre espèce, *S. schleiferi*, comprend à la fois une sous-espèce à coagulase négative (*S. schleiferi* subsp. *schleiferi*) et une sous-espèce à coagulase positive (*S. schleiferi* subsp. *coagulans*). (8)



**Figure 5: Schéma clinique et épidémiologique des espèces de staphylocoques(8)**

### 2.2.2.3. Staphylocoque à Coagulase Négatif :

#### 2.2.2.3.1. Epidémiologie et transmission :

La peau est physiologiquement colonisée par une multitude de micro-organismes divers. Les SCN représentent une part régulière du microbiote de la peau et des muqueuses des humains et des animaux.

La dynamique de la colonisation par les SCN peut être liée à l'âge et est abordée plus loin. Conformément aux données des premières études qui appliquaient des méthodes de culture traditionnelles, des analyses métagénomiques récentes ont révélé que les staphylocoques préfèrent les zones à forte humidité.

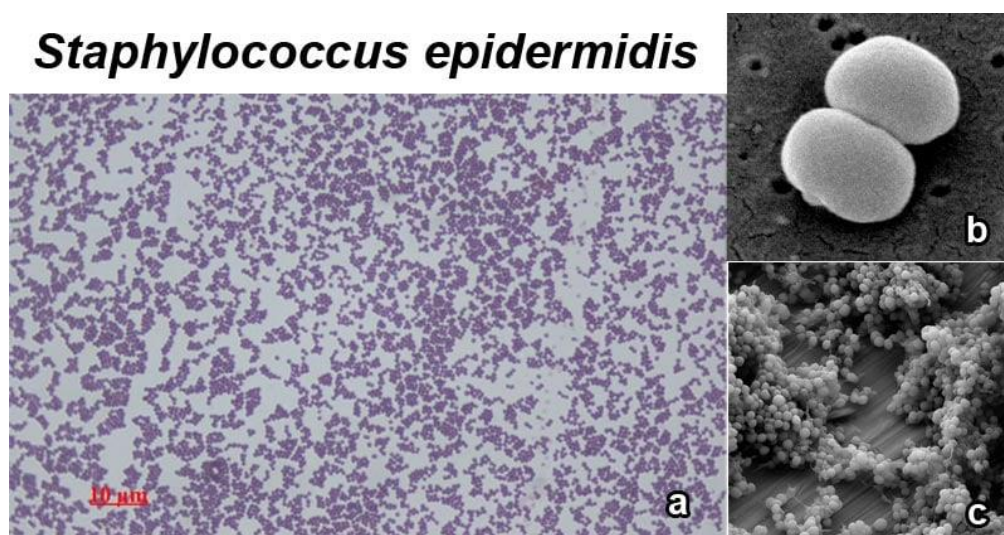
La question de savoir dans quelle mesure les SCN et d'autres commensaux de la peau apportent un bénéfice direct à l'hôte n'est toujours pas résolue. Il est intéressant de noter qu'il a été récemment démontré qu'un sous-ensemble de souches de *S. epidermidis* sécrétant la sérine protéase Esp inhibait et détruisait la formation du biofilm de *S. aureus* et empêchait la colonisation nasale(9)

#### 2.2.2.3.2. Caractéristiques

Examen direct : Comme tous les staphylocoques, les SCN sont des cocci à Gram positif, non mobiles et non sporulés. Ils sont généralement disposés en paires ou en tétrades, mais on les trouve aussi seuls, en grappes irrégulières (en forme de raisin) ou en courtes chaînes d'environ trois ou quatre cellules. L'examen microscopique direct peut être utile pour analyser des liquides normalement stériles (par exemple, le liquide céphalo-rachidien et les aspirats articulaires).

Morphologie et variation des colonies. En règle générale, la plupart des espèces de SCN présentent des colonies non pigmentées, lisses, entières, luisantes et opaques. Les grands producteurs de bave peuvent présenter une colonie mucoïde. Après 2 à 3 jours d'incubation, le diamètre des colonies atteint 3 à 6 mm.

Les colonies pigmentées plus ou moins gris-jaune, jaune ou jaune-orange sont une caractéristique des espèces de SCN suivantes : *S. chromogenes*, *S. devriesei*, *S. lugdunensis*, *S. sciuri*, *S. vitulinus*, *S. warneri* et *S. xylosus*. D'autres espèces de SCN peuvent présenter une sorte de pigmentation jaunâtre. Certaines espèces de SCN (par exemple, *S. haemolyticus* et *S. lugdunensis*) présentent une zone floue ou distincte de bêta-hémolyse autour des colonies (8)



**Figure 6:a. *Staphylococcus epidermidis*, grossissement 1000 au microscope à champ clair ; b. Image électronique à balayage de *S. epidermidis* ; c. Biofilm de *Staphylococcus epidermidis* sur un substrat de titane.(10)**

#### 2.2.2.3.3. Pathogénicité :

Les staphylocoques, qui ont la capacité de coloniser et d'infecter des hôtes humains et animaux, disposent d'un arsenal de stratégies diverses, propres à chaque espèce et à chaque souche, pour permettre l'adhésion, l'agression, l'invasion, la persistance et/ou l'évasion de l'immunité innée et adaptative. Toutefois, par rapport à *S. aureus*, les mécanismes de virulence des SCN sont nettement moins connus, à l'exception de certains aspects de la formation de biofilms par *S. epidermidis*.

En général, les isolats de SCN ne possèdent pas les déterminants de virulence responsables de l'agression. Néanmoins, les facteurs impliqués dans la colonisation peuvent soutenir avec succès l'interaction bactérie-hôte, un phénomène qui peut être basé, au moins en partie, sur le caractère multifonctionnel de divers facteurs de virulence staphylococciques connus pour présenter des fonctions redondantes et qui se chevauchent.

##### - Adhésion aux surfaces et phases de formation du biofilm

Le premier événement critique dans l'établissement de la colonisation et/ou de l'infection par les staphylocoques est l'adhésion aux surfaces de l'hôte ou - conséquence de la médecine moderne - aux surfaces du corps étranger. La colonisation de la surface en polymère d'un dispositif médical par la formation d'un biofilm multicouche a été considérée comme le facteur critique dans la pathogenèse des infections associées à un corps étranger causées par des SCN(11)

Parmi les SCN, *S. epidermidis* est de loin l'espèce la plus souvent retrouvée dans les infections associées à un biofilm.

Pour faciliter l'attachement aux surfaces abiotiques ou aux facteurs de l'hôte, tels que les protéines extracellulaires et matricielles du plasma ou même les cellules de l'hôte, ainsi que pour faciliter l'adhésion intercellulaire, les membres du genre *Staphylococcus* produisent diverses adhésines protéiques et non protéiques.(12)

Les adhésines protéiques ont été regroupées en protéines ancrées de manière covalente à la surface, également appelées protéines ancrées à la paroi cellulaire, en protéines associées de manière non covalente à la surface, y compris la famille des autolysines/adhésines, et en

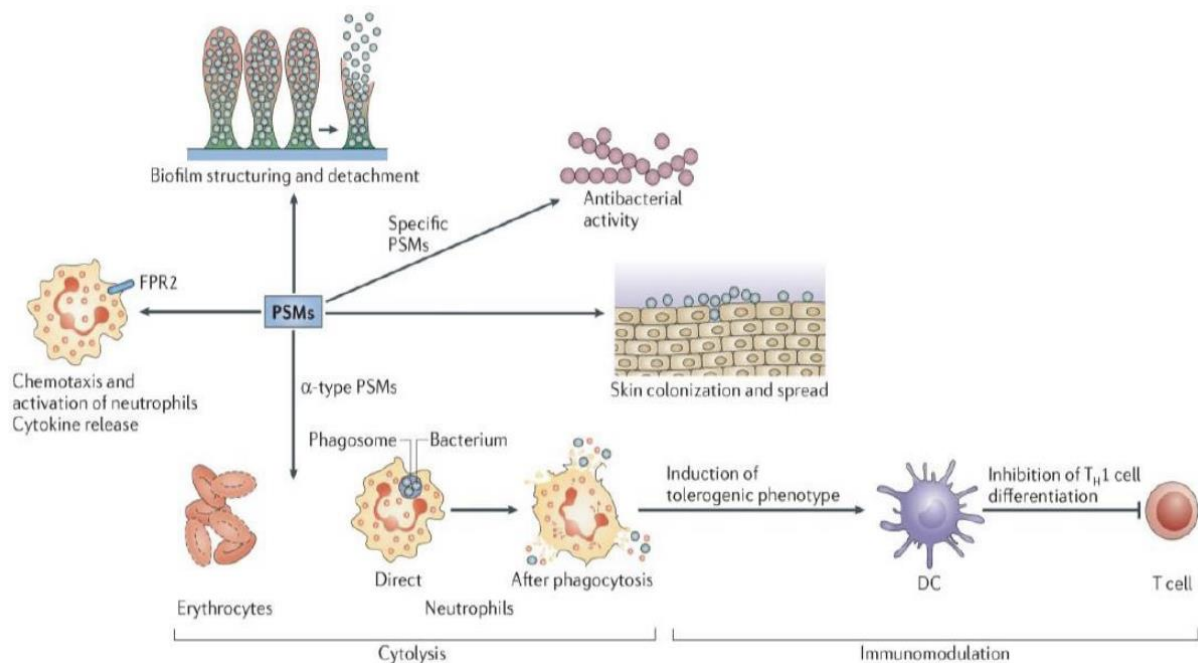
protéines membranaires. Les adhésines non protéiques comprennent l'adhésine intercellulaire polysaccharide (PIA) (également connue sous le nom de poly-N-acétylglucosamine [PNAG]) ainsi que les acides téichoïques et lipotéichoïques de la paroi.

Les différentes phases de la formation du biofilm par les SCN et les mécanismes moléculaires sous-jacents respectifs ont été analysés en profondeur au cours des dernières années. La formation du biofilm peut être divisée en quatre étapes. Tout d'abord, les bactéries se fixent rapidement à la surface biotique ou abiotique. Au cours de la deuxième étape, après la fixation, les bactéries se multiplient et s'accumulent en agrégats cellulaires multicouches, un processus qui nécessite une adhésion intercellulaire. Au cours de la troisième phase, le biofilm se développe et devient une couche épaisse et structurée. Un biofilm mature contient des canaux remplis de liquide pour assurer l'apport d'oxygène et de nutriments aux cellules bactériennes situées dans les couches plus profondes du biofilm.

Enfin, des cellules isolées ou des agglomérats de cellules peuvent se dissocier du biofilm et se disséminer dans la circulation sanguine pour commencer la colonisation et la formation d'un biofilm sur un autre site.(13)

### **Détachement du biofilm.**

Lors de la maturation du biofilm, des bactéries individuelles ou des groupes de bactéries peuvent se dissocier et se disperser dans la circulation sanguine. À la suite de cette étape, d'autres parties du corps peuvent être colonisées par les bactéries circulantes, ce qui entraîne une métastase de l'infection. La désintégration des biofilms peut être médiée par différents mécanismes, tels qu'une variété d'activités enzymatiques extracellulaires, des enzymes telles que les protéases (clivage de protéines telles que Bap, Aap et Embp), les hydrolases de sucre (désintégration de PIA/PNAG) ou les nucléases (désintégration de l'ADN électronique) sont susceptibles d'y participer ou ce que l'on appelle les modulines solubles dans le phénol (PSM). Les PSM sont des peptides courts et amphipathiques qui sont sécrétés de manière contrôlée par l'agr.



**Figure 7: Les actions biologiques des PSM(14)**

### **Internalisation par les cellules hôtes et persistance dans celles-ci**

Internalisation par les phagocytes non professionnels. Comme cela a déjà été largement admis pour *S. aureus*, les SCN peuvent également être ingérées par les cellules de l'hôte humain, ce qui permet d'échapper aux défenses immunitaires du patient et à la thérapie antibactérienne en se "cachant" dans des phagocytes non professionnels. Il a été récemment démontré que l'AtlE se lie non seulement aux facteurs de l'hôte, mais qu'elle facilite également l'adhésion de *S. epidermidis* aux cellules endothéliales humaines et leur internalisation, ce qui représente le premier et peut-être le seul mécanisme d'internalisation utilisé par les SCN.(15)

Il a également été démontré que les souches de *S. epidermidis* étaient internalisées par les cellules osseuses.

Cependant, contrairement à *S. aureus*, les souches de *S. epidermidis* infectées par des dispositifs orthopédiques ne présentaient qu'un faible taux d'internalisation (par rapport aux isolats commensaux à portage nasal), ce qui suggère que l'invasion des cellules osseuses n'est

pas un mécanisme physiopathologique majeur dans les infections à *S. epidermidis* par des dispositifs orthopédiques. Pour *S. saprophyticus*, l'internalisation par une lignée cellulaire de carcinome urinaire humain a été rapportée.

### **Persistance intracellulaire - le concept VPC.**

Le terme "variante à petite colonie" (VPC) reflète un phénotype spécifique résultant d'un changement par rapport au phénotype normal (type sauvage).

Les VPC ont été décrits pour plusieurs espèces Gram-négatives et Gram-positives. Bien que la plupart des travaux aient porté sur les VPC de *S. aureus*, on peut supposer que les VPC de SCN présentent des caractéristiques générales similaires.

Quelle que soit l'espèce, le phénotype du VPC se caractérise par des changements radicaux dans le métabolisme cellulaire, qui se traduisent par un taux de croissance réduit et des modifications quantitatives et qualitatives substantielles du transcriptome, du métabolome et du protéome. Ces changements déterminent l'auxotrophisme exprimé par presque tous les isolats du VPC. Les changements métaboliques influencent également le morphotype colonial des VPC, qui se caractérisent par des colonies minuscules, une pigmentation réduite ou perdue et une hémolyse par rapport à leur homologue de type sauvage.

Leur localisation intracellulaire fournit une niche de survie dans l'environnement de l'hôte, protégeant les VPC des défenses de l'hôte et, en outre, des agents antimicrobiens. Le fait de vivre dans un environnement intracellulaire nécessite une adaptation au milieu anaérobie. En outre, la virulence et les comportements pathogènes sont modifiés ; par exemple, les mutants de *S. epidermidis* présentant le phénotype VPC ont démontré une expression accrue de PIA.

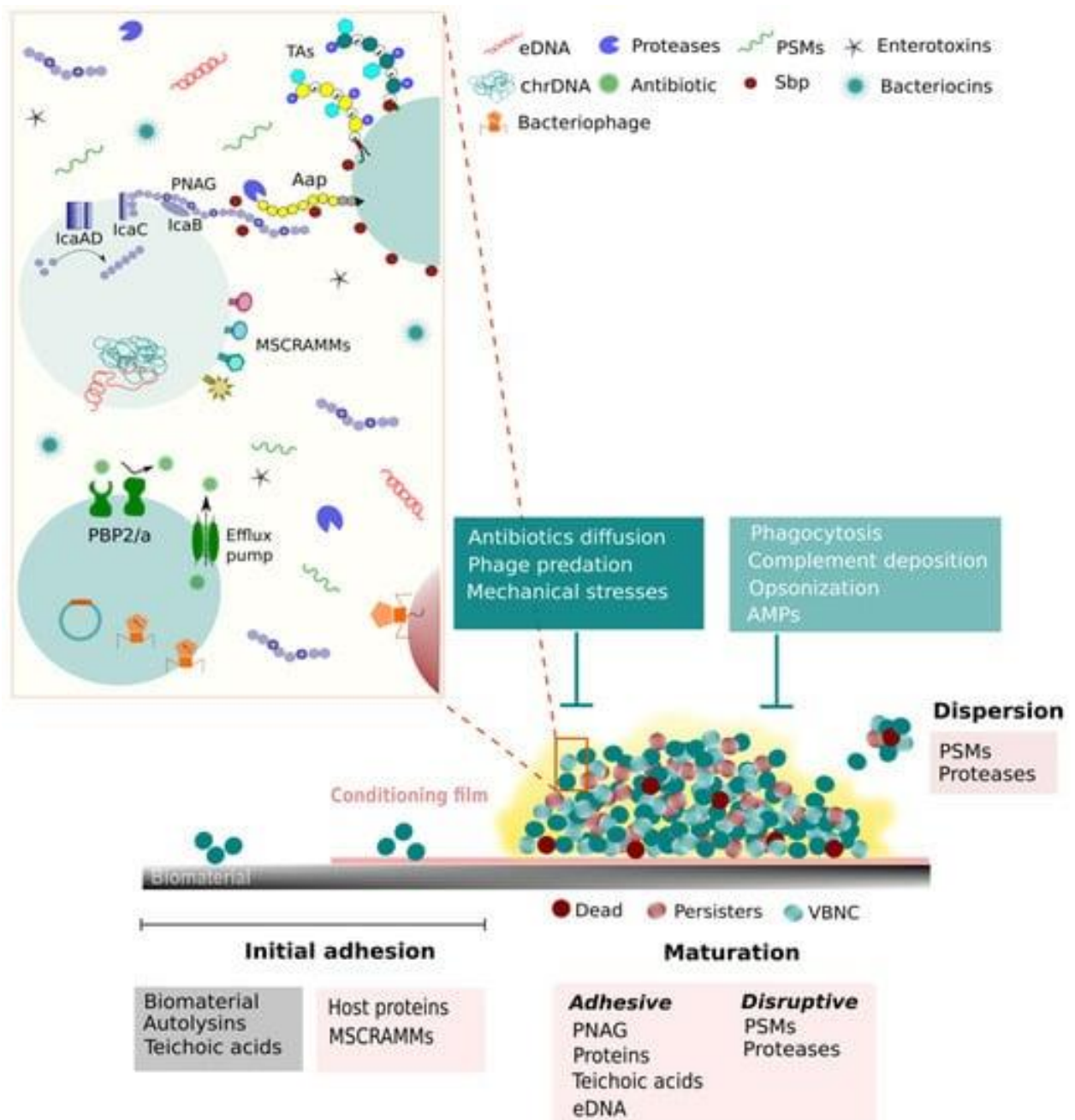


Figure 8: Illustration sommaire des facteurs de virulence des SCN(16)

### Capacités agressives

Par rapport au *S. aureus*, les SCN se caractérisent par une faible agressivité. Ainsi, les facteurs de virulence décrits pour les SCN sont soit inexistants, soit peu agressifs. En outre, les SCN ne sont pas encore généralement reconnus comme producteurs de toxines superantigènes.

- **Toxines cytolytiques.** Bien que certains PSM de *S. epidermidis* soient apparentés à ceux de *S. aureus*, avec une capacité marquée à lyser les neutrophiles humains, *S. epidermidis* a, en général, un potentiel cytolytique moindre. Néanmoins, *S. epidermidis* produit des toxines cytolytiques, telles que la  $\delta$ -toxine (PSM $\gamma$ ), qui agit en formant des pores dans la membrane cellulaire, entraînant la lyse des érythrocytes et d'autres cellules de mammifères. La PSM $\gamma$  serait impliquée dans l'entérocolite nécrosoyante des nouveau-nés. D'autres PSM de type  $-\alpha$  ayant des activités cytolytiques comprennent le PSM $\epsilon$  et la puissante toxine leucocytaire PSM $\delta$ . En revanche, les PSM de type  $-\beta$  sont beaucoup moins cytotoxiques. Ainsi, *S. epidermidis* a le potentiel de produire une cytotoxine efficace ; cependant, la production de PSMs fortement cytolytiques est faible.

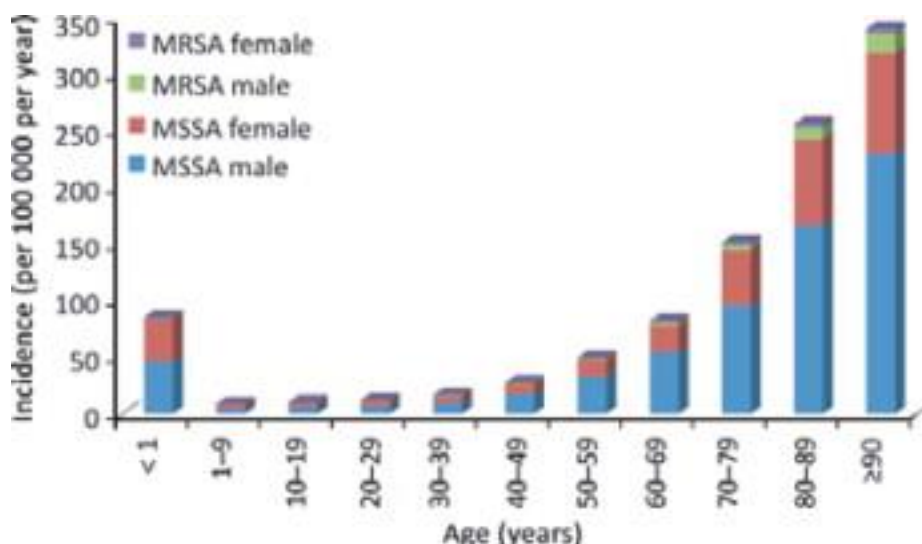
Ces données indiquent que la stratégie de *S. epidermidis* pour échapper au système immunitaire humain dépend de mécanismes de défense passive médiés par des activités enzymatiques, telles que la protéase SepA qui clive les AMP, plutôt que d'être un pathogène agressif qui produit une variété de cytotoxines puissantes, comme dans le cas de *S. aureus*.(17)

#### 2.2.2.4. Staphylocoque à Coagulase Positive :

##### 2.2.2.4.1. Épidémiologie et transmission :

Les espèces de staphylocoques à coagulase positive (SCP) sont des bactéries commensales présentes dans la flore cutanée et nasale ; cependant, elles peuvent causer des infections opportunistes chez les animaux et les humains.(18)

Les narines antérieures sont le principal habitat de *S. aureus*, des études ont montré qu'environ 20 % des individus sont des porteurs nasaux persistants de *S. aureus* et qu'environ 30 % sont des porteurs intermittents, tandis qu'environ 50 % ne sont pas porteurs. Cette colonisation augmente donc considérablement les risques d'infection en constituant un réservoir de l'agent pathogène.(19)



**Figure 9: Taux d'incidence des infections sanguines à *Staphylococcus aureus* en fonction de l'âge et du sexe. MRSA, *S. aureus* résistant à la méticilline ; MSSA, *S. aureus* sensible à la méticilline.(20)**

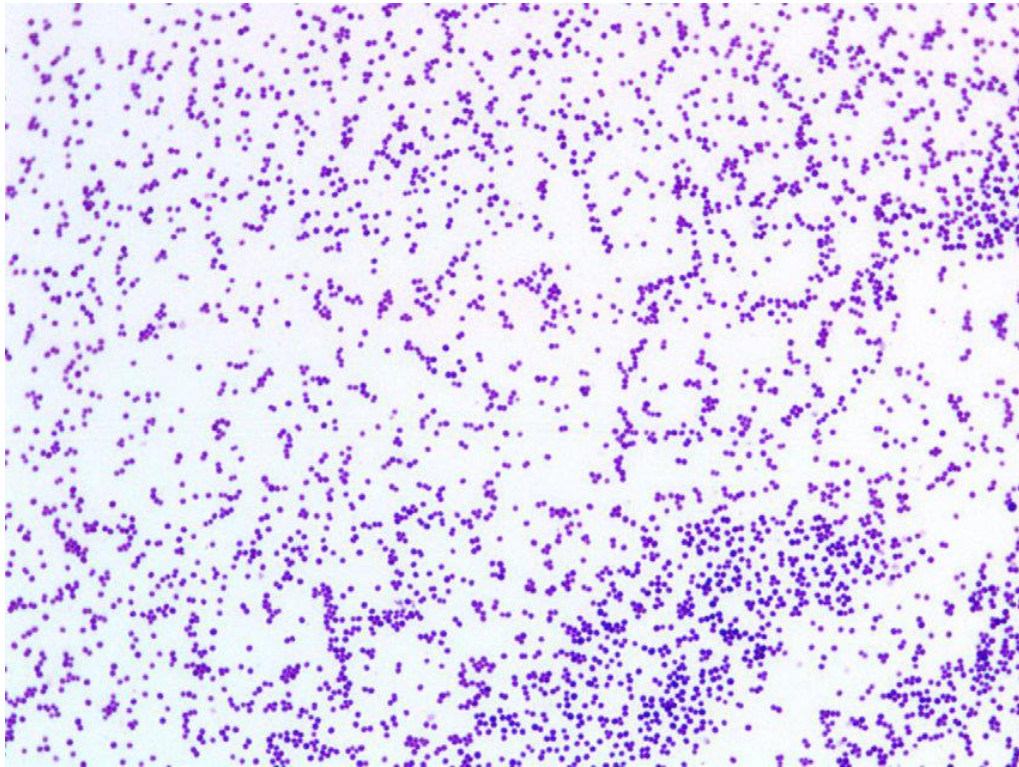
La transmission du staphylocoque se fait principalement par contact direct avec les mains, ou de manière nosocomiale par le personnel hospitalier. Ils peuvent également être transmis par contact direct avec du matériel souillé et, rarement, par voie aérienne.

#### **2.2.2.4.2. Morphologie :**

Les staphylocoques sont des bactéries sphériques de forme arrondie, qui sont positives au test de Gram et qui se regroupent en amas réguliers ou par paires. Leur diamètre varie entre 0,7 et 1  $\mu\text{m}$ , avec les *S. blancs* étant souvent légèrement plus grands que les *S. dorés*. Les staphylocoques n'ont pas la capacité de se déplacer et ne possèdent pas de spores, mais ils sont dotés d'une capsule. Ils sont généralement observés en amas en grappes de raisin dans les cultures solides, mais dans les cultures liquides et les échantillons pathologiques, ils apparaissent sous forme de petits amas contenant 3 à 4 éléments, voire isolés ou en paires (diplocoques).

Sur le plan morphologique, les staphylocoques à coagulase positive ont tendance à former des colonies plus dorées sur les milieux de culture, tandis que les staphylocoques à coagulase négative ont des colonies plus pâles.

De plus, les staphylocoques à coagulase positive ont souvent une forme de coques plus grosses et plus arrondies que les staphylocoques à coagulase négative, qui ont souvent une forme plus irrégulière et moins régulière en grappes. (21)



**Figure 10: Morphologie de Staphylococcus aureus visualisée par coloration de Gram (grossissement 10×).(22)**

La principale différence morphologique entre les staphylocoques à coagulase positive et négative réside dans leur capacité à produire la coagulase, une enzyme qui est capable de coaguler le plasma sanguin. Les staphylocoques à coagulase positive, tels que Staphylococcus aureus, produisent de la coagulase, ce qui leur permet de former des amas de fibrine autour d'eux. Les staphylocoques à coagulase négative, tels que Staphylococcus epidermidis, ne produisent pas de coagulase, donc ils ne sont pas capables de former ces amas de fibrine.

#### 2.2.2.4.3. Pathogénicité :

Les infections à *S. aureus* proviennent généralement d'une colonisation asymptomatique ou, probablement plus rarement et en particulier en milieu hospitalier, de matières fécales infectées ou d'un transfert à partir d'autres individus.(23)

Après la rupture de l'épithélium et l'invasion systémique, le succès d'une infection staphylococcique dépend de l'efficacité de l'évasion des défenses de l'hôte. *S. aureus* y parvient en quittant la circulation sanguine avec sa forte concentration de mécanismes de défense immunitaire cellulaires et humoraux pour envahir les organes et les tissus, où il forme des abcès encapsulés.

Lorsqu'il est encore dans le sang, *S. aureus* utilise une série étonnante de mécanismes pour éviter d'être éliminé. Ces mécanismes vont des toxines qui détruisent les phagocytes (leucocidines) et des mécanismes qui déclenchent l'apoptose des phagocytes à l'inhibition des facteurs du complément, en passant par l'agglutination et la formation de thrombus.

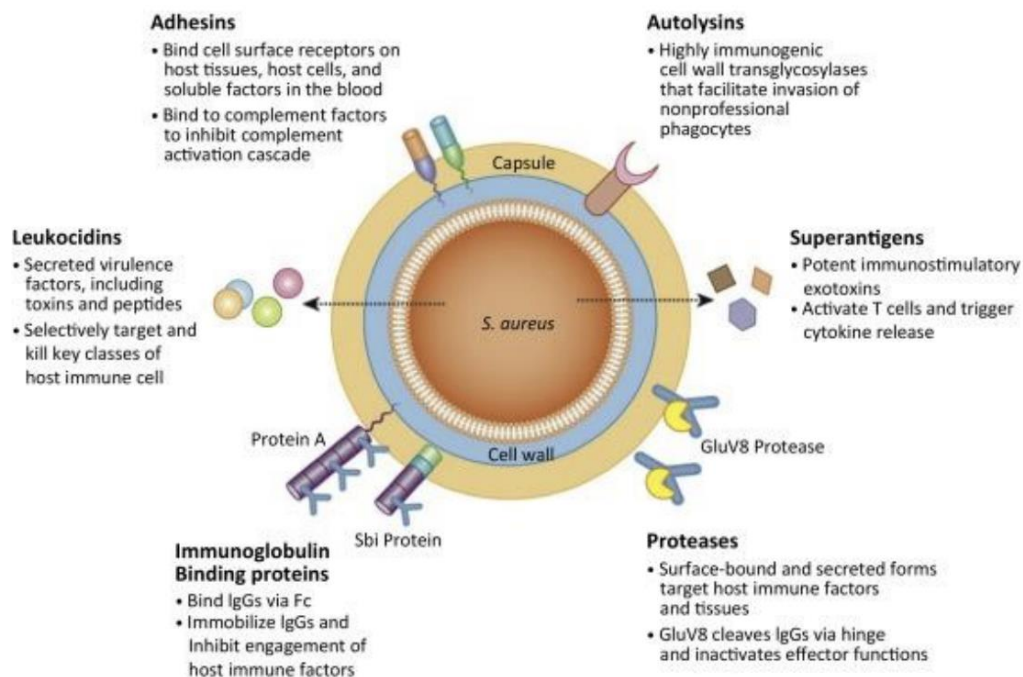


Figure 11: Les facteurs de virulences chez *Staphylococcus aureus*.(24)

Éviter la destruction par les phagocytes :

Les neutrophiles sont les leucocytes les plus importants dans le sang, Ils jouent un rôle majeur dans la lutte contre l'infection par *S. aureus*, comme le montre l'extrême sensibilité à l'infection par *S. aureus* observés chez les patients présentant des déficiences en neutrophiles.

En outre, des recherches récentes ont attribué un rôle important aux cellules de Kupffer du foie dans l'infection à *S. aureus*, car l'élimination du pathogène dans le foie par ces cellules a été décrite comme un goulot d'étranglement initial clé pour le développement d'une bactériémie à *S. aureus* ultérieure et l'établissement de l'infection dans d'autres organes.

La plupart des mécanismes par lesquels *S. aureus* échappe à l'élimination par les phagocytes ont toutefois été étudiés chez les neutrophiles.

*S. aureus* évite d'être éliminé par les neutrophiles à plusieurs niveaux :

- 1) l'inhibition de l'extravasation des neutrophiles de la circulation sanguine vers les tissus, l'activation des neutrophiles et le chimiotactisme :

*S. aureus* inhibe l'extravasation, l'activation et la chimiotaxie des neutrophiles en utilisant une multitude de facteurs et de mécanismes. La staphylococcal superantigen-like protein 5 (SSL5) et SelX, qui se lie à la glycoprotéine P-sélectine ligand-1 (PSGL-1) à la surface des leucocytes, inhibent l'extravasation via l'inhibition de l'adhésion des neutrophiles à l'ancrage de la P-sélectine sur les cellules endothéliales par l'intermédiaire de PSGL-1.(25)

L'activation et la chimiotaxie sont inhibées par de nombreux membres de la famille SSL, notamment SSL3, SSL4, SSL5 et SSL10, qui se lient aux récepteurs couplés aux protéines G (GPCR).

La protéine inhibitrice de la chimiotaxie du *Staphylococcus aureus* (CHIPS) bloque les récepteurs peptidiques et C5a pour empêcher la chimiotaxie. De plus, la cystéine protéase Staphopaine A clive le récepteur de chimiokine CXCR2. En outre, *S. aureus* peut empêcher l'activation des neutrophiles grâce à la protéine 3 staphylococcique qui se lie au récepteur Toll-like 2.

- 2) l'inhibition de la phagocytose par l'agrégation, les structures de surface protectrices et la formation de biofilms,

De nombreux micro-organismes invasifs produisent des exopolysaccharides capsulaires dont la principale fonction est de protéger le pathogène de la phagocytose. Plusieurs souches cliniques de *S. aureus* produisent des capsules, généralement des sérotypes 5 ou 8.(26)

L'adhésine intercellulaire polysaccharidique (PIA, également appelée PNAG pour poly-N-acétyl glucosamine selon sa structure) est un exopolysaccharide homopolymérique de *S. aureus* et d'autres staphylocoques situés à la surface des cellules. Le PIA/PNAG est un composant majeur de la matrice du biofilm staphylococcique(27). La formation du biofilm représentant en soi un mécanisme efficace pour inhiber la phagocytose, le PIA/PNAG empêche la phagocytose par deux mécanismes :

- (i) En protégeant la surface cellulaire des attaques des phagocytes et
- (ii) En contribuant au réseau du biofilm.

Comme la capsule, le PIA/PNAG n'est pas produit par toutes les souches de *S. aureus*, ce qui souligne le caractère multifactoriel des mécanismes d'évasion des phagocytes (28). Il convient de noter que le PIA/PNAG a également été étudié en tant que composant de vaccin.

*S. aureus* utilise d'autres mécanismes d'agrégation dans le sang pour échapper à l'ingestion par les phagocytes. Il produit notamment des thrombus par l'activité combinée et non redondante de la coagulase et de la protéine de liaison au facteur de von Willebrand, qui après une cascade permet de cliver le fibrinogène pour former des caillots de fibrine en l'absence du signal de dommage vasculaire. *S. aureus* utilise ensuite des protéines de liaison au fibrinogène telles que le facteur d'agglutination A (ClfA) pour adhérer aux caillots de fibrine et former des agrégats bactériens contenant de la fibrine.(29)

-3) l'inhibition de l'opsonisation,

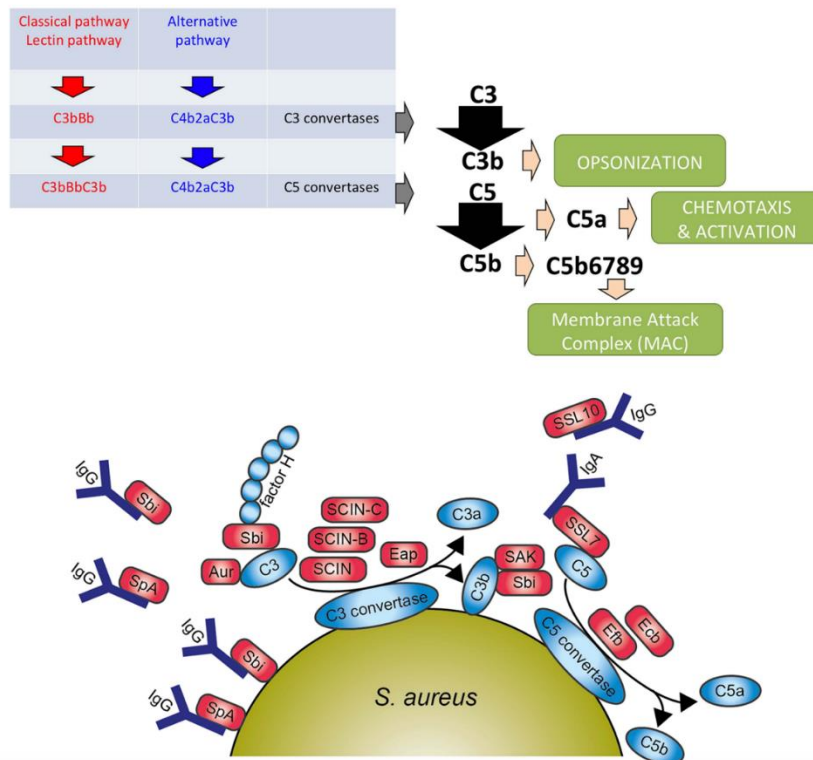
Une phagocytose efficace nécessite l'opsonisation des cibles bactériennes par des anticorps (immunoglobulines, Igs) ou par le complément. Les Igs se lient aux pathogènes par l'intermédiaire de leurs segments Fab et aux phagocytes par l'intermédiaire de leurs régions Fc.

*S. aureus* produit d'ailleurs trois protéines qui interfèrent avec le dépôt d'Ig. La plus connue est la protéine de surface A (SpA), qui produit un "manteau de camouflage" d'Ig non spécifiques sur la surface de *S. aureus* en se liant de manière non spécifique aux régions Fc de l'IgG.(30)

En outre, elle détourne la réponse immunitaire des autres facteurs de virulence de *S. aureus* en déclenchant la production de cellules B plasmatisques qui reconnaissent presque exclusivement la protéine A

*S. aureus* produit une multitude de protéines qui inhibent le système du complément (figure 12). La plus centrale et la plus polyvalente, l'inhibiteur staphylococcique du complément (SCIN), inhibe les trois voies par une approche à plusieurs volets qui conduit à l'inhibition des cortases C3, à la diminution du dépôt de C3b et à la formation de chimioattractants C5a.(31)

En outre, SSL7 inhibe le complément de deux manières, via l'inhibition de la reconnaissance de l'IgA en se liant à la région Fc de l'IgA et en se liant au C5.



**Figure 12: Représentation schématique de *S. Aureus* échappant à l'opsonisation et à l'absorption phagocytaire par les neutrophiles 3b. Les cases rouges indiquent les protéines staphylococciques et les cases bleues les protéines de l'hôte. Abréviations : IgG, immunoglobuline G ; SpA, protéine staphylococcique A ; Sbi, liaison staphylococcique de l'IgG ; SCIN, inhibiteur staphylococcique du complément ; SAK, staphylokinase ; Aur, auréolysine ; SSL, protéine staphylococcique de type superantigène ; Efb, protéine extracellulaire de liaison au fibrinogène ; Ecb, protéine extracellulaire de liaison au complément.(32)**

#### -4) l'inhibition des mécanismes de destruction des neutrophiles

Une fois que les neutrophiles ont réussi à ingérer *S. aureus* malgré les nombreux mécanismes dont dispose *S. aureus* pour échapper à la phagocytose, ces derniers sont attaqués par les activités bactéricides très efficaces présentes dans le phagosome des neutrophiles.

Les mécanismes bactéricides d'un neutrophile sont généralement classés comme oxygénépendants (myéloperoxydase qui produit des reactive oxygen species ROS) et indépendants (peptides et protéines antimicrobiens).

*S. aureus* possède plusieurs mécanismes de résistance et d'inhibition des enzymes productrices de ROS. Par exemple La staphyloxanthine cette molécule contient une série de doubles liaisons conjuguées qui piègent les radicaux provenant de l'activité des ROS.

-5) l'élimination directe des neutrophiles par des toxines cytolytiques ou le déclenchement de l'apoptose.(33)

*S. aureus* synthétise également une série de toxines qui éliminent directement les neutrophiles et autres leucocytes. Il s'agit principalement de l' $\alpha$ -toxine (Hla), des leucocidines à deux composants et des PSM.

L' $\alpha$ -toxine est probablement la toxine la plus connue et la plus importante de *S. aureus* en termes de contribution à la pathogenèse.

Elle a de multiples fonctions ; nous avons déjà discuté de son rôle dans la rupture de l'épithélium dans la section précédente. Plus particulièrement, l' $\alpha$ -toxine est une cytolysine majeure pour de nombreux types de cellules, y compris les leucocytes.

L' $\alpha$ -toxine induit une série d'événements inflammatoires dans la cellule cible et induit l'inflammasome NLRP3, généralement à des concentrations lytiques et faisant probablement partie des événements conduisant à la mort cellulaire par pyroptose.

La contribution de l' $\alpha$ -toxine à l'infection par *S. aureus* a été démontrée à l'aide de mutants isogéniques dans de nombreux modèles d'infection animale, notamment la pneumonie, l'infection cutanée et la septicémie, pour n'en citer que quelques-uns.

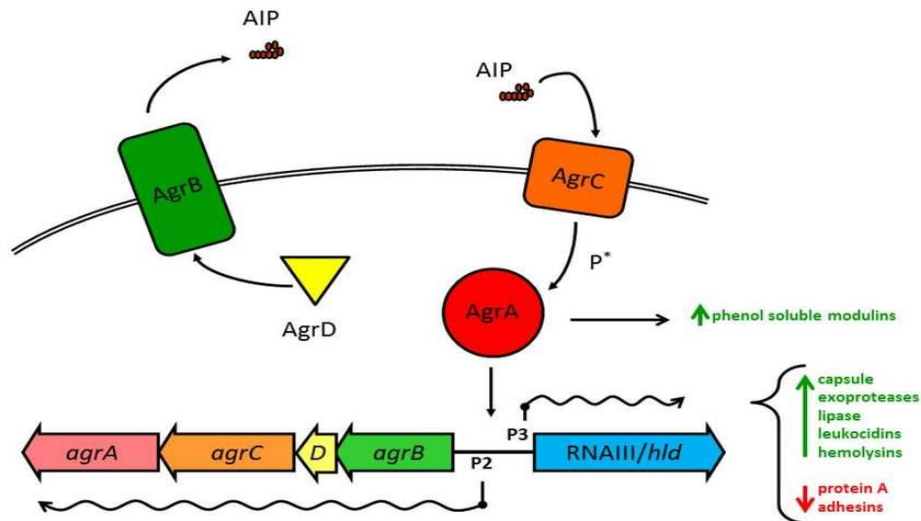
Cependant, le *S. aureus* produit différentes toxines qui ont la capacité de détruire les cellules hôtes en créant des pores  $\beta$ -barrel dans les membranes cytoplasmiques. Les cinq leucocidines distinctes, qui font partie de ces toxines, ciblent spécifiquement leurs cellules cibles en se liant à des récepteurs couplés aux protéines G.

La leucocidine la plus connue, la leucocidine de Panton-Valentin (PVL), se fixe particulièrement aux récepteurs C5a des neutrophiles humains, entraînant leur destruction avant que les bactéries ne puissent être phagocytées. La PVL est associée à des maladies telles que la furonculose et la pneumonie hémorragique, et elle est fortement liée aux récentes épidémies de souches de *S. aureus* résistants à la méticilline, issues de la communauté (SARM-AC).

Il a été avancé que l'efficacité des deux derniers mécanismes, qui sont indépendants de la réussite de l'opsonisation par des anticorps et d'autres opsonines, pourrait être à l'origine des difficultés rencontrées pour trouver un vaccin efficace contre *S. aureus*, qui n'a toujours pas été trouvé (34).

#### **2.2.2.4.4. Régulation de la virulence :**

L'expression des déterminants de la virulence de *S. aureus* est soumise à une grande variété d'influences réglementaires (Figure 4). Il s'agit notamment de la régulation par des facteurs de régulation spécifiques au locus, tels que le gène *icaR* adjacent à l'opéron *ica*, qui est lui-même soumis à de nombreux impacts réglementaires, ou la protéine *PmtR* détectant le PSM et contrôlant l'opéron *Pmt* exportateur de PSM, ainsi que des régulateurs globaux qui régulent une série de gènes de virulence et qui sont souvent influencés par des conditions environnementales spécifiques. Nous nous concentrerons ici sur certains régulateurs globaux clés. Le régulateur de virulence staphylococcique le plus étudié est l'Agr (accessory gene regulator), qui est un système de détection du quorum qui régule à la hausse de nombreuses toxines et déterminants de virulence lorsque la densité cellulaire atteint un certain seuil.



**Figure 13: Structure de l'opéron agr chez *S. aureus*(35)**

On pense que cette régulation lie l'expression des déterminants de la virulence au stade de l'infection, lorsqu'ils sont nécessaires à l'acquisition des nutriments et à l'évasion immunitaire, tout en retardant leur expression au début de l'infection afin d'éviter le déclenchement de réponses immunitaires.

En outre, à l'intérieur d'un phagosome, les facteurs de virulence contrôlés par l'Agr sont exprimés probablement parce que l'environnement confiné active le système de détection du quorum par un mécanisme appelé "détection de la diffusion"(36)

#### **2.2.2.5. Sensibilité aux Antibiotiques :**

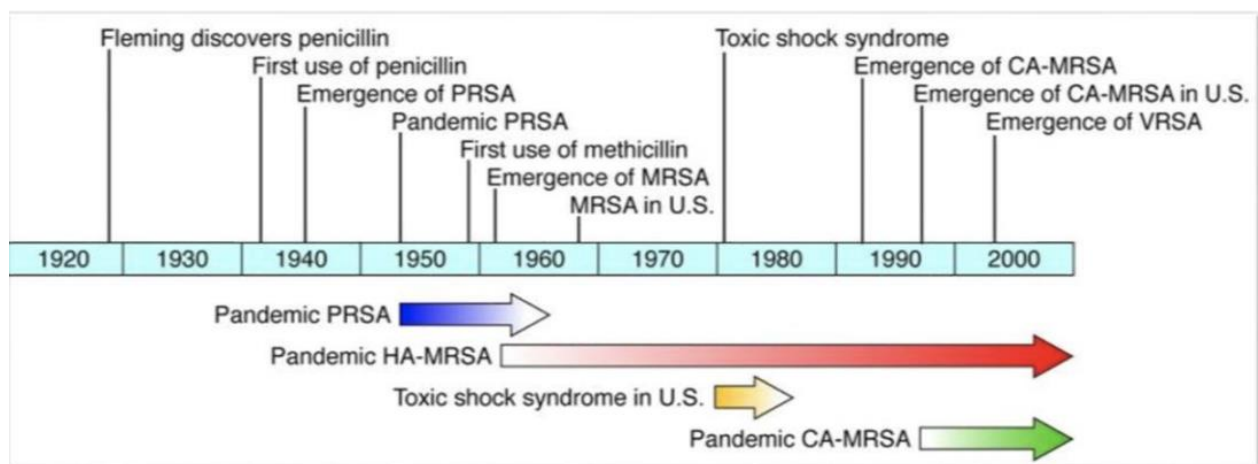
##### **a) *S. Aureus* :**

L'utilisation généralisée des antibiotiques a inévitablement conduit à l'apparition de résistances.

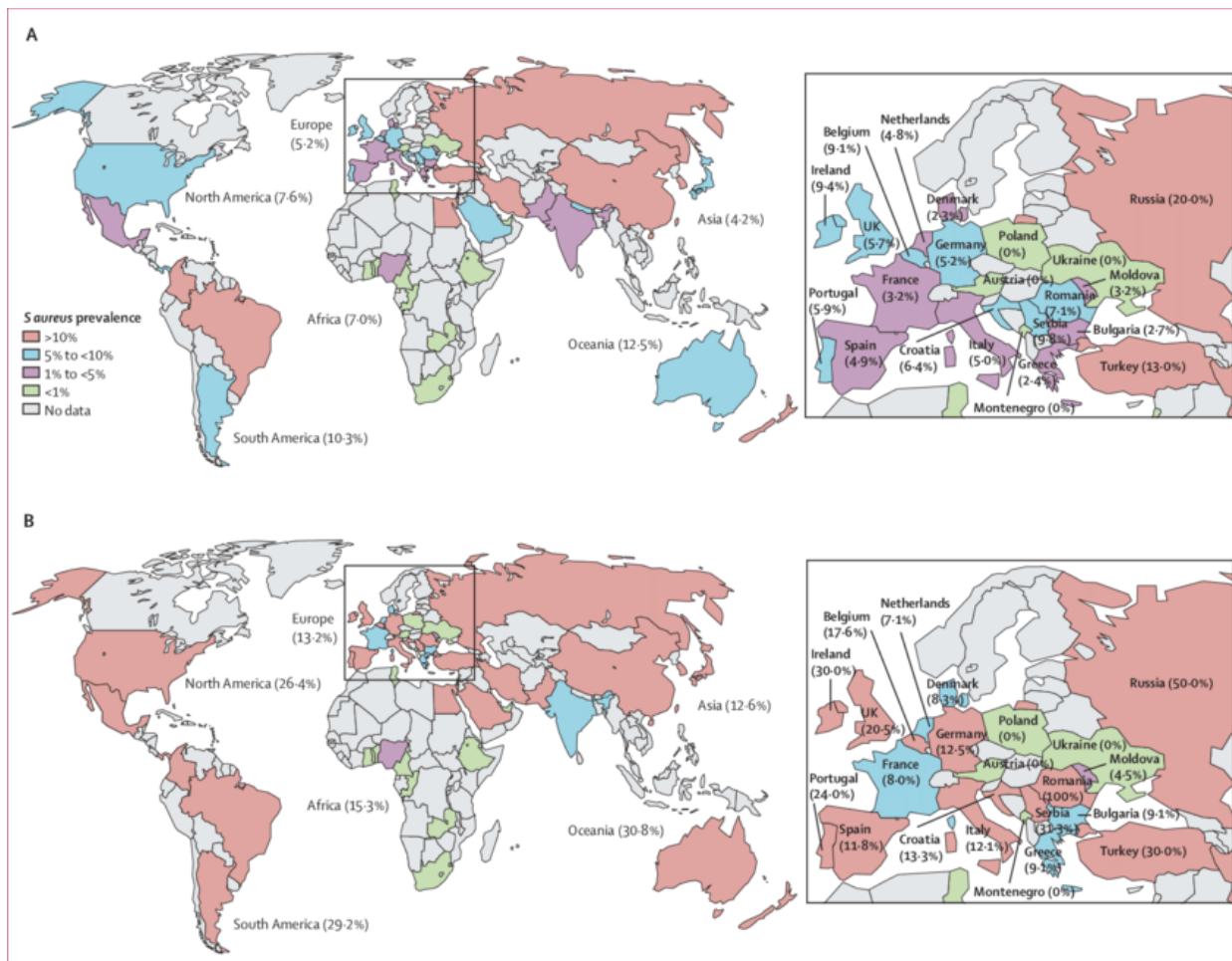
Des résistances ont été observées comme lors de la première apparition, et en 1961, les premiers microorganismes résistants ont été identifiés au Royaume-Uni (Figure 14). Ces microorganismes ont été nommés MRSA, qui est l'abréviation de l'expression anglaise « Methicilin resistant *Staphylococcus aureus* ».

Comme nous l'avons déjà mentionné, *S. aureus* a la capacité unique d'acquérir rapidement une résistance aux antibiotiques à pratiquement toutes les molécules

antimicrobiennes qui ont été développées. La résistance est souvent acquise par transfert horizontal de gènes (HGT) à partir d'autres espèces ou genres, bien que les mutations chromosomiques contribuent également à la résistance à certains antibiotiques. HGT permet l'acquisition de groupes de gènes préconstitués qui concourent à un trait de résistance (par exemple, le complexe *mec* ou le complexe *vanA* pour la résistance à la méthicilline ou à la vancomycine, respectivement), tandis que les mutations peuvent conférer une résistance à des antibiotiques nouveaux ou synthétiques qui n'ont pas d'analogues naturels et pour lesquels les déterminants de la résistance ne sont pas disponibles dans la nature (par exemple, pour le linézolide).



**Figure 14: Développement rapide des résistances aux antibiotiques chez *S. aureus***



**Figure 15:Prévalence de l'infection à Staphylococcus aureus par continent et par pays.**  
**L'Europe est présentée en détail en raison du nombre élevé de patients inscrits et du grand nombre de pays participants.(37)**

b) SCN :

En ce qui concerne la résistance aux antibiotiques et aux désinfectants, on peut diviser les SCN en deux groupes principaux :

(1) ceux qui "n'ont pas vu un hôpital de l'intérieur" et qui sont sensibles aux agents habituellement administrés ou appliqués et

(2) ceux qui ont été exposés à la pression de sélection des antibiotiques dans l'environnement des soins de santé. Pour les isolats cliniques de SCN, notre arme la plus tranchante et la plus efficace – les  $\beta$  lactamines bactéricides - s'est progressivement émoussée.

Cette situation qui se détériore est encore aggravée par le phénomène de la multirésistance.

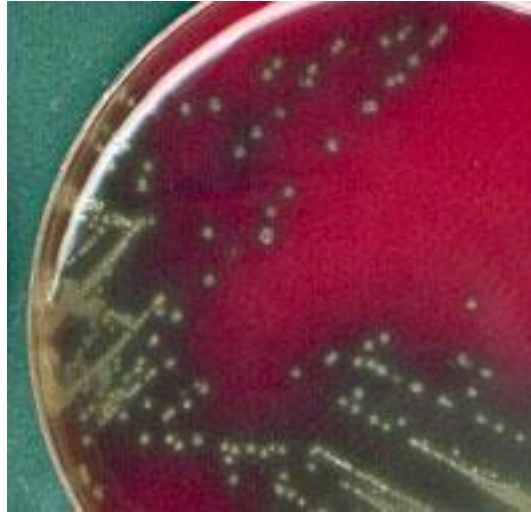
Aux États-Unis et en Amérique du Nord, deux grandes études de surveillance ont révélé que la résistance à l'oxacilline était observée chez 73 % à 88 % des isolats, tandis que la résistance à la lévofloxacine était de 55 % à 66 %, à l'érythromycine était de 70 % à 73 %, à la clindamycine était de 35 % à 52 %, et au triméthoprim-sulfaméthoxazole était de 35 % à 48 %. Des résultats similaires ont également été observés au Royaume-Uni.

### **2.3. Famille des Streptococcaceae :**

#### **2.3.1. Définition et Historique :**

streptocoque, (genre Streptococcus), groupe de bactéries sphéroïdales appartenant à la famille des Streptococcaceae. Le terme streptocoque ("baie tordue") fait référence au regroupement caractéristique de la bactérie en chaînes qui ressemblent à un chapelet de perles. Les streptocoques sont microbiologiquement caractérisés comme étant des cocci gram-positifs et non mobiles.(38)

Billroth (1874) a observé des cocci formant des chaînes dans des plaies et a appliqué le terme "streptococcus" à ces organismes pour désigner leur arrangement morphologique. Quelques années plus tard, Rosenbach (1884) a utilisé pour la première fois le mot Streptococcus au sens générique et a décrit l'espèce Streptococcus pyogenes, qui est aujourd'hui l'espèce type du genre.



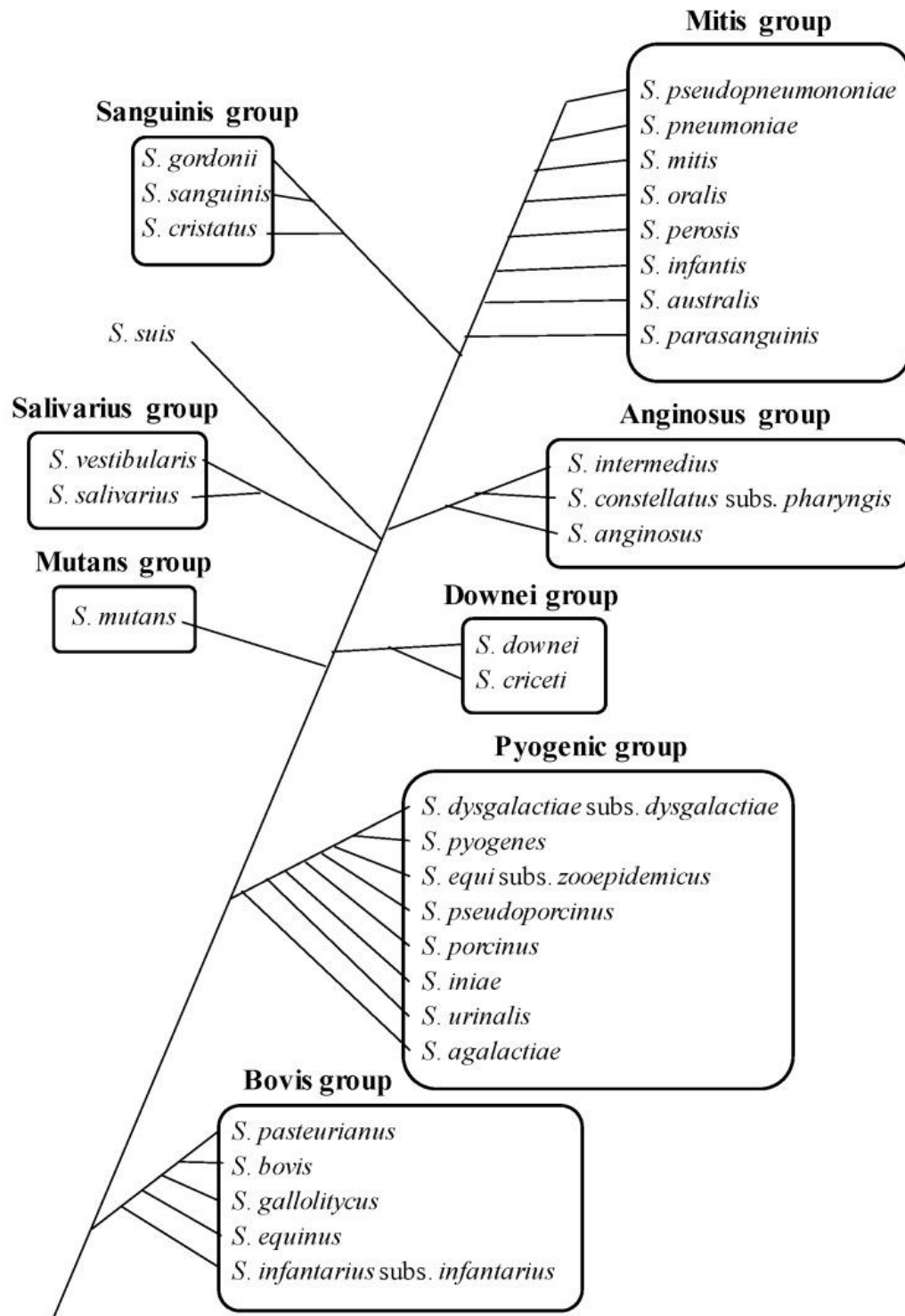
**Figure 16: Culture des Streptocoques sur gélose.(39)**

### **2.3.2. Classification et caractères d'identification :**

Bien que de nombreux taxons distincts aient été reconnus parmi les streptocoques, leur classification et leur nomenclature ont été à l'origine d'une grande confusion au fil des ans.

L'un des premiers caractères reconnus et utilisés pour distinguer les isolats a été la capacité de certains streptocoques d'importance clinique à provoquer une ( $\beta$ -) hémolyse complète autour des colonies cultivées sur des milieux contenant du sang (Schottmiiller, 1903). D'autres espèces se sont avérées produire un verdissement ou une  $\alpha$ -hémolyse dans certaines conditions, tandis que d'autres ne provoquaient aucune modification des globules rouges (Brown, 1919). Bien que ces changements hémolytiques soient toujours utiles à des fins descriptives, ils n'ont jamais constitué une base fiable pour la subdivision taxonomique du genre.

Il a été récemment considéré que le genre Streptococci a un impact important sur la santé humaine en étant à l'origine d'un nombre significatif d'infections humaines dans le monde. Il a été divisé en 8 groupes distincts : mitis, sanguinis, anginosus, salivarius, downei, mutans, pyogène et bovis en utilisant le regroupement de gènes, ainsi que des analyses phylogénétiques et des analyses de gain/perte de gènes.(40)



**Figure 17:La relation phylogénétique entre 8 groupes majeurs d'espèces streptococciques humaines.(40)**

#### **2.3.2.1. Caractères morphologiques :**

Les cellules des streptocoques sont normalement de forme sphérique ou ovoïde, mais certaines espèces peuvent se présenter sous forme de bâtonnets courts dans certaines conditions de culture. Elles sont généralement disposées en chaînes ou en paires, la formation de chaînes étant mieux visible dans les cultures en bouillon.

Les cellules individuelles ont généralement un diamètre de 0,8-1,2  $\mu\text{m}$  et la longueur des chaînes varie de quelques cellules à plus de 50, en fonction de la souche et des conditions de croissance. Il n'est pas rare que les cellules des cultures plus anciennes semblent varier en fonction du Gram, tandis que certaines souches peuvent être très pléomorphes lors de l'isolement initial.

#### **2.3.2.2. Caractères cultureux :**

La croissance sur milieu solide nécessite généralement un enrichissement avec du sang, du sérum ou du glucose.

Les colonies de la plupart des espèces dépassent rarement 1 mm de diamètre après 24 heures d'incubation à 37°C sur gélose au sang et sont généralement non pigmentées, apparaissant souvent légèrement translucides.

Sur des milieux contenant du saccharose, les producteurs de polysaccharides extracellulaires présentent une variété de formes coloniales qui peuvent faciliter la reconnaissance d'espèces telles que *S. mutans* et *S. salivarius* (Hardie et Marsh, 1978b).

Bien que les streptocoques soient facultativement anaérobies, de nombreuses souches se développent de manière optimale dans des conditions microaérophiles ou anaérobies (avec du CO<sub>2</sub>) plutôt que dans l'air, et certaines ont un besoin absolu de CO<sub>2</sub>, en particulier lors de l'isolement initial. Les streptocoques putatifs obligatoirement anaérobies ont maintenant été reclassés dans d'autres genres (Schleifer et Kilpper-Balz, 1987) tels que *S. morbillorum*, *S. parvulus*, *S. hansenii* et *S. pleomorphus*.

La croissance en milieu liquide est favorisée par l'ajout de glucose ou d'un autre hydrate de carbone fermentable, mais à moins que le milieu ne soit bien tamponné (comme dans le bouillon Todd-Hewitt), la chute du pH devient rapidement inhibitrice. L'aspect des cultures en

bouillon varie d'une turbidité diffuse à une croissance granuleuse avec un surnageant clair, selon les espèces et les souches.

#### **2.3.2.3. Caractères antigéniques :**

L'introduction de méthodes sérologiques permettant de reconnaître une série d'antigènes spécifiques de la paroi cellulaire, appelés "antigènes de groupe", a constitué une évolution importante dans la classification des streptocoques. Lancefield (1933) a démontré pour la première fois la présence d'un antigène glucidique particulier chez *S. pyogenes*, qui a été désigné comme groupe A, ce qui a conduit à l'extension du système de classification de Lancefield à d'autres streptocoques désignés comme B, C, G, etc. Les propriétés immunochimiques de plusieurs de ces antigènes ont ensuite été étudiées en détail (par exemple Krause et McCarty, 1962), et certains d'entre eux, par exemple le groupe D, se sont révélés être des acides teichoïques (Krause, 1972).

Dans certains cas, y compris le groupe A (*S. pyogenes*) et le groupe B (*S. agalactiae*), d'autres subdivisions sérologiques ont été faites sur la base d'autres composants antigéniques (tels que les protéines M, T et R dans le groupe A de Lancefield) et elles se sont révélées extrêmement utiles pour le typage dans les enquêtes épidémiologiques (Maxted, 1978).

#### **2.3.2.4. Caractères biochimiques :**

Différents profils biochimiques permettent de caractériser les espèces. L'absence de catalase est un indicateur clé de l'orientation vers les streptocoques. En étudiant la fermentation de sucre, l'activité enzymatique et la croissance en milieu hostile, il est possible de différencier les différentes espèces de streptocoques.

Comme indiqué précédemment, les streptocoques sont anaérobies facultatifs et ne sont généralement pas affectés par la présence d'oxygène. Ils sont négatifs à la catalase, ne peuvent pas synthétiser de composés héminiques et certaines espèces produisent du peroxyde d'hydrogène lorsqu'elles sont cultivées en aérobiose.

Avant la séparation des entérocoques et des lactocoques en genres distincts, la détermination de la gamme de températures à laquelle les isolats pouvaient se développer et

leur capacité à résister à différentes concentrations de chlorure de sodium, de bile et d'autres produits chimiques constituaient des critères différentiels importants.

### **2.3.3. Importance de l'espèce :**

#### **2.3.3.1. Bactéries commensales :**

Les streptocoques constituent un élément important de la flore commensale de l'homme et des animaux, colonisant les muqueuses de la bouche, des voies respiratoires, du tube digestif et des voies génito-urinaires. Certaines espèces sont également présentes sur la peau et d'autres peuvent être isolées du lait et des produits laitiers (en plus des lactocoques et des entérocoques) (Skinner et Quesnel, 1978).

Plusieurs des streptocoques associés à la flore buccale de l'homme ont également été isolés de la bouche de plusieurs espèces animales vivant dans un zoo (Dent et al., 1978), mais on dispose de peu d'informations sur la flore streptococcique des animaux sauvages vivant dans leur habitat naturel.

Des études sur la flore streptococcique de la cavité buccale humaine ont montré que différentes espèces ont une prédilection pour la colonisation de surfaces particulières, telles que les épithéliums de la langue, de la joue et du palais, ou les tissus durs des dents (Hardie et Marsh, 1978a ; Marsh et Martin, 1992).

Les bactéries commensales, qui cohabitent habituellement avec leur hôte sans causer de maladies, peuvent se transformer en agents pathogènes opportunistes et entraîner des infections graves, telles que des septicémies ou des endocardites.

#### **2.3.3.2. Bactéries pathogènes :**

Les streptocoques responsables d'infections aiguës comprennent :

- les *Streptococcus pyogenes*, qui sont des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques du groupe A, -
- les *Streptococcus agalactiae*, qui sont des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques du groupe B,
- le *S. pneumoniae*, également connu sous le nom de pneumocoque.

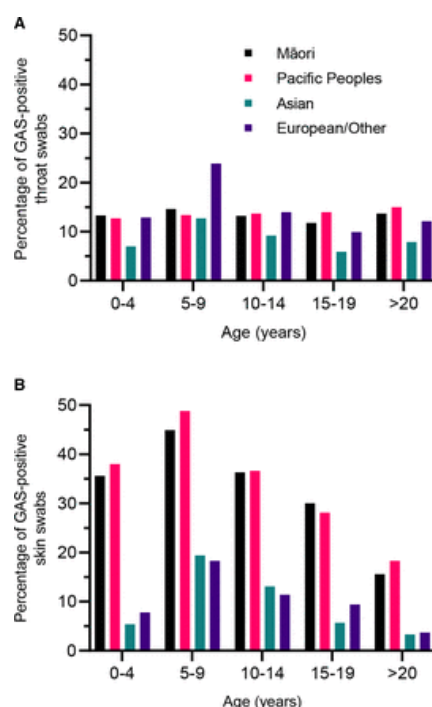
### 2.3.4. Streptococcus pyogènes :

Le streptocoque du groupe A de Lancefield, souvent appelé *S. pyogenes*, est la cause la plus fréquente d'infections streptococciques chez l'homme.

Il est hautement transmissible et peut donner lieu à des flambées ou à des épidémies dans les populations sensibles. Les patients présentent le plus souvent un mal de gorge (pharyngite, amygdalite) ou des lésions cutanées (impétigo, pyodermite) comme infection primaire, qui peut devenir invasive et entraîner une bactériémie ou une septicémie.

En effectuant une culture sur un milieu de gélose sanguin, la bactérie en question montre une hémolyse totale, type  $\beta$ .

Les différentes protéines, telles que les protéines M, T, R et F, qui sont ancrées dans la paroi de cette bactérie, permettent de déterminer son sérotype.



**Figure 18:Prévalence (%) de la détection du streptocoque du groupe A (SGA) dans les écouvillons de gorge (A) et les écouvillons de peau (B) par groupe d'âge et par ethnie prioritaire, Auckland, 2010-2017.(41)**

#### 2.3.4.1. Pathogénicité :

Le large spectre de maladies causées par *S. pyogenes* est associé à la présence d'une grande variété de protéines extracellulaires et de surface (tableau 1). Dans ce chapitre, seuls quelques-uns des facteurs de virulence les plus étudiés et ayant une forte probabilité de contribuer à des infections streptococciques invasives graves sont pris en compte.

**Tableau I: Déterminants de virulence extracellulaires et associés à la surface, potentiels et établis, du SGA**

| Déterminants associés à la surface                                   | Protéines de virulence extracellulaires                                       |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Protéines M et protéines apparentées                                 | Superantigènes : exotoxines pyrogènes de type A, C, G, H, I, J, K et Z et SSA |
| Protéines de liaison à la fibronectine SfbI, F et GAP déshydrogénase | Protéinase streptococcique (SPE-B)                                            |
| Capsule d'acide hyaluronique                                         | Streptokinase                                                                 |
| Streptolysines O et S                                                | Hyaluronidase                                                                 |
|                                                                      | C5a peptidase                                                                 |
|                                                                      | Apolipoprotéinase (facteur d'opacité)                                         |
|                                                                      | DNases (DNase B)                                                              |

Trois d'entre eux sont des antigènes importants et constituent donc des outils de diagnostic précieux :

Les protéines M, en particulier les répétitions C conservées de ces molécules, la cystéine protéinase streptococcique (exotoxine pyrogène streptococcique B ; SPE-B) et l'hémolysine streptolysine O (SLO).

##### 2.3.4.1.1. Déterminants associés à la surface

- Protéine M :

Parmi les nombreux facteurs de surface cellulaire, les protéines M spécifiques du type et, dans une certaine mesure, les protéines de type M contribuent le plus à la virulence du GAS

: elles sont principalement responsables de la résistance du SGA à la phagocytose par les leucocytes polymorphonucléaires (42).

Avec d'autres protéines de la surface cellulaire, les protéines M jouent un rôle majeur dans l'adhérence, c'est-à-dire la liaison aux protéines plasmatiques et matricielles. Les protéines M lient également le kininogène, précurseur des kinines qui agissent localement comme des peptides pro-inflammatoires en stimulant la perméation vasculaire et la vasodilatation. Les kinines actives du kininogène lié peuvent ensuite être libérées par la protéinase streptococcique SPE-B

- La capsule :

La capsule composée d'acide hyaluronique prévient la phagocytose, encourage la fixation de *S. pyogenes* et facilite la pénétration tissulaire en se liant aux récepteurs cellulaires qui interagissent avec la hyaluronidase.(43)

- Protéine F :

La Protéine F est une adhésine capable de se fixer à la fibronectine, ce qui autorise le SGA à se fixer aux tissus épithéliaux cutanés et respiratoires.

L'interaction de la protéine de liaison à la Fn de *S. pyogenes* (SfbI = F1) avec la Fn des cellules épithéliales déclenche l'internalisation de la bactérie.

#### **2.3.4.1.2. Protéines de virulence extracellulaires (exotoxines pyrogènes streptococciques) :**

En commençant par le syndrome de choc toxique, la présence de superantigènes chez les staphylocoques et les streptocoques a suggéré un rôle important pour ces toxines (exotoxines pyrogènes streptococciques) dans les épisodes sévères d'infection à SGA. Les superantigènes sont des stimulateurs extrêmement puissants des sous-ensembles V $\beta$  des récepteurs des cellules T, provoquant ainsi un choc par la libération massive de cytokines pro-inflammatoires (44).

Au cours de l'analyse de la base de données du génome streptococcique, le nombre de superantigènes streptococciques connus a considérablement augmenté et comprend les toxines classiques de la scarlatine de types A et C (SPE-A, SPE-C), le superantigène streptococcique

SSA et l'exotoxine mitogène streptococcique Z (SMEZ), ainsi que 9 superantigènes potentiels supplémentaires, dont 4 sont exprimés sous forme de protéines recombinantes : SPE-G, SPE-H, SMEZ2 polymorphe et SPE-J.

On a constaté que toutes les souches de SGA hébergeaient un ensemble de gènes superantigènes [46] qui ne résident pas sur des prophages intacts et ne ressemblent pas non plus à des structures d'îlots de pathogénicité [36].

Dans la bactériémie à SGA, l'effet fatal de ces exotoxines extrêmement puissantes résulte de leur sécrétion directe dans la circulation sanguine, ce qui surstimule considérablement les lymphocytes.

De nombreuses études d'épidémiologie moléculaire menées sur un large éventail de souches d'origines géographiques différentes et provenant de différentes épidémies ont révélé les résultats suivants :

1) Le syndrome de choc toxique ne dépend pas de la présence d'un type de superantigène particulier. Bien qu'il y ait une augmentation significative de la présence du gène de la toxine érythrogène de type A dans les souches associées au STSS (principalement isolées aux États-Unis) par rapport aux isolats provenant d'épisodes non compliqués, de nombreuses souches STSS ne contiennent pas le gène *speA*.

2) Il n'a pas été possible de détecter une augmentation de la présence du gène *speC* dans les isolats associés aux STSS par rapport aux souches de référence ayant causé des infections non invasives.

3) À l'exception des SPE de types A et C dans des conditions in vitro, ces souches n'expriment que faiblement ou pas du tout toutes les autres exotoxines.

Ainsi, en ce qui concerne les exotoxines pyrogènes, il pourrait être utile d'envisager une combinaison limitée aux SPE-A et C comme candidat vaccin

Parmi les exotoxines du SGA, la protéinase à cystéine extracellulaire streptococcique, également appelée SPE-B (exotoxine pyrogène de type B), a été identifiée comme un facteur de virulence majeur. Cette protéase n'exerce pas son action en tant que superantigène, mais sa

forme active clive les protéines matricielles fibronectine et fibronectine ainsi que le précurseur IL1b, contribuant à l'inflammation et éventuellement au choc par la libération d'IL-1b.

En outre, la protéase SPE-B peut solubiliser le domaine N-terminal des protéines M et M-like, qui contiennent des sites de liaison pour les domaines Fc des immunoglobulines. Les complexes immuns accumulés peuvent provoquer une inflammation grave et ont donc été détectés dans des cas de glomérulonéphrite aiguë. La structure cristalline inhabituelle de la SPE-B a récemment été résolue et un motif RGD se liant à l'intégrine a été identifié, ce qui permet la dégradation locale des protéines et le maintien de l'intégrité des tissus humains. Le gène speB est très conservé parmi tous les GAS.

Il est important de noter qu'une étude immunologique a révélé que des titres sériques élevés d'anticorps SPE-B sont en corrélation avec des infections non compliquées, tandis que des titres faibles sont en corrélation avec des infections invasives ou une issue fatale.

- Streptolysine :

La streptolysine O (SLO) est l'une des toxines cytolytiques classiques se liant au cholestérol, produite par tous les SGA. Les anticorps sériques dirigés contre la SLO sont utilisés pour diagnostiquer les SGA. Bien qu'aucune implication directe dans le STSS n'ait pu être démontrée, la SLO affecte un grand nombre de voies pathogènes, à savoir la phagocytose par les macrophages, le chimiotactisme et l'adhérence des neutrophiles, et elle peut probablement provoquer une perte auditive dans l'otite moyenne aiguë.

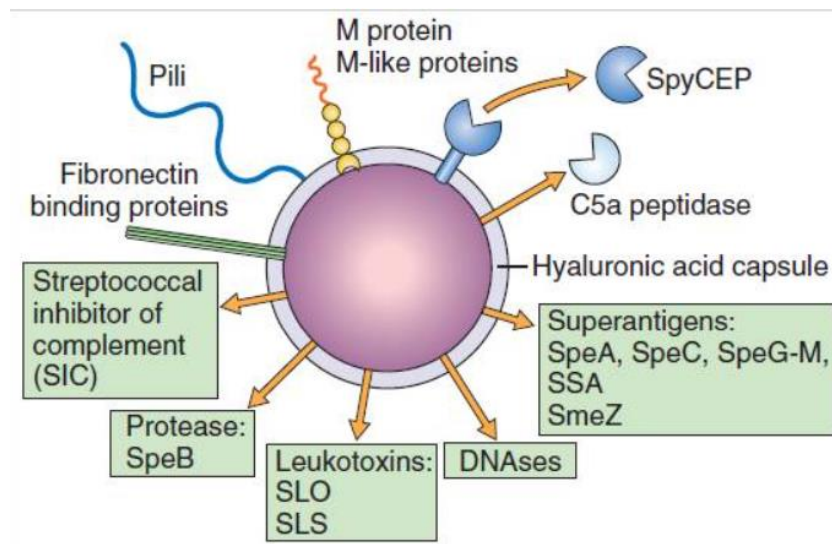
Pour confirmer que les complications tardives sont causées par des streptocoques, cette caractéristique antigénique est utilisée dans le diagnostic sérologique des infections à *S. pyogenes*.

Cependant, le développement de vaccins sur la base des protéines M hautement immunogènes est sérieusement entravé pour deux raisons : la partie N-terminale immunologiquement réactive est très variable ; environ 100 sérotypes M différents sont connus. La réactivité immunologique croisée avec les fibrilles  $\alpha$ -hélicoïdales humaines et les protéines de la capsid des coxsackievirus est un défi encore plus difficile à relever.

- Streptokinase :

*Streptococcus pyogenes* sécrète la streptokinase, une puissante protéine activatrice du plasminogène. Codé par gène de la streptokinase (ska).

Toutes les variantes de SK peuvent activer le glu plasminogène lorsqu'un complexe activateur est préformé avec la plasmine ; cependant, Ces complexes sont inhibés par l' $\alpha$ 2-antiplasmine. Les variantes de streptokinase produites par les isolats de SGA utilisent des voies d'activation du plasminogène distinctes, ce qui affecte directement la pathogenèse de cet organisme. L'activité du plasminogène et des complexes activateurs contenant de la plasmine n'est pas inhibée par les principaux régulateurs de la plasmine chez les mammifères, l' $\alpha$ 2-antiplasmine et l' $\alpha$ 2-macroglobuline.(45)



**Figure 19: Illustration des facteurs de virulence de SGA(46)**

#### **2.3.4.1.3. Régulation de la virulence :**

Chez le SGA, plusieurs facteurs de virulence importants sont régulés de manière coordonnée dans ce que l'on appelle le régulon vir, répondant ainsi aux conditions changeantes au cours du processus infectieux. L'expression des gènes codant pour ces facteurs est régulée positivement au niveau de la transcription par la protéine régulatrice Mga (anciennement appelée virR ou Mry).

Outre Mga, deux autres protéines régulatrices de virulence ont été décrites chez le GAS : la protéine régulatrice à action positive RofA et le régulateur négatif Nra. Les gènes de virulence régulés par Mga affectent l'adhésion bactérienne, l'invasion et les mécanismes permettant d'échapper à la défense de l'hôte humain.

Le régulon vir contient les gènes codant pour la protéine M, emm, les gènes codant pour les protéines apparentées à M, fcr/mrp et enn (résistance à la phagocytose, liaison aux protéines plasmatiques), le gène de la protéine de liaison à la fibronectine, sof (facteur d'opacité sérique OF), le gène du facteur d'inhibition du complément, sic (qui n'apparaît que dans les sérotypes 1 et 57) et le gène de la peptidase C5a inactivant le complément, scpA. En outre, Mga autorégule son propre gène mga. Les gènes codant pour le régulateur Mga lui-même (mga), la protéine M et les protéines liées à la protéine M (emm, mrp, enn) et la peptidase C5a (scpA) sont regroupés, formant ainsi le régulon vir central.(47)

#### **2.3.4.2. Sensibilité aux Antibiotiques :**

Le *S. pyogenes* est intrinsèquement sensible aux bêta-lactamines, aux macrolides au chloramphénicol, à la rifampicine, aux tétracyclines, au cotrimoxazole, aux glycopeptides, aux furanes, lincosamines et streptogramines.

Les streptocoques ont une résistance innée à tous les aminosides, polymyxines et quinolones.

L'échec de la pénicilline à éradiquer les streptocoques de la gorge se produit chez 35% des patients atteints de pharyngo-amygdalite. Plusieurs explications ont été avancées, comme la coexistence de bactéries oropharyngées productrices de bêta-lactamase, l'interférence de commensaux aérobies et anaérobies, la tolérance à la pénicilline, la réinfection.

À l'heure actuelle, de nombreuses études soutiennent l'hypothèse selon laquelle la niche intracellulaire peut protéger les streptocoques du groupe A contre la pénicilline, qui n'atteint pas une concentration intracellulaire élevée. Ainsi, l'internalisation et la survie intracellulaire représentent une nouvelle explication de l'échec de l'éradication de la pénicilline. En fait, la capacité des streptocoques du groupe A à persister dans la gorge après une antibiothérapie correspond à leur capacité à adhérer aux cellules épithéliales et à être internalisés par elles.

Les macrolides sont le meilleur et le premier choix pour le traitement antibiotique du SGA, comme le montre le taux d'éradication global élevé (88 %) des isolats prtF1-positifs, appartenant à la fois aux phénotypes sensibles et résistants à l'érythromycine.(48)

### **2.3.5. Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus agalactiae* sont des cocci à Gram positif,  $\beta$ -hémolytiques, formant des chaînes (streptocoque du groupe B ; SGB). Ils peuvent être classés en 10 sérotypes : Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII et IX.

Ils sont la cause la plus fréquente d'infections bactériennes chez les nouveau-nés humains.

#### **2.3.5.1. Réservoir et Transmission :**

Le *S. agalactiae* a d'abord été reconnu comme un agent pathogène vétérinaire provoquant des mammites chez les bovins, puis comme un agent pathogène humain responsable d'infections néonatales graves.

Ils résident en tant qu'organismes commensaux dans la flore gastro-intestinale inférieure et vaginale de 25 % des femmes adultes en bonne santé.(49)

La transmission du SGB au nouveau-né peut se produire in utero en raison d'une infection ascendante ou de l'aspiration de liquides amniotiques/vaginaux contaminés pendant l'accouchement. Les infections ascendantes à SGB sont également liées à une infection intra amniotique, à une naissance prématurée et à une mortinatalité.(50)

#### **2.3.5.2. Implication Cliniques :**

*S. agalactiae* est reconnu pour sa capacité à causer des maladies graves telles que des méningites et des méningo-encéphalites chez les nouveau-nés.

Ces manifestations cliniques chez l'adulte sont variées et comprennent des infections de la peau, des tissus mous et des voies urinaires, des bactériémies, des pneumonies, des arthrites et des endocardites.

Les infections graves à SGB sont observées chez les adultes non enceintes, en particulier chez les personnes âgées et les individus fragilisés par des pathologies sous-jacentes. La

méningite est moins fréquente, représentant environ 4 % des infections à SGB chez les adultes, mais elle est associée à des taux de mortalité très élevés (27 à 34 %).(51)

#### **2.3.5.3. Pathogénicité :**

La première étape de la colonisation du vagin par les SGB est l'adhésion aux cellules épithéliales par l'intermédiaire d'adhésines associées à la surface. Plusieurs facteurs d'adhésion permettent aux SGB de se lier aux composants de la matrice extracellulaire (MEC), renforçant ainsi leur capacité à pénétrer la barrière muqueuse de l'hôte et à se propager à d'autres tissus de l'hôte. (52)

##### **a) Les adhesins :**

FbsA, FbsB, FbsC : FbsA, FbsB et FbsC sont trois membres de la famille des protéines liant le fibrinogène codé par le SGB. Ils adhèrent aux cellules épithéliales humaines pour favoriser la colonisation vaginale.

PbsP : La protéine de surface liant le plasminogène (PbsP) est une protéine de surface qui joue un rôle crucial dans la physiopathologie du SGB. Cette protéine d'adhésion possède deux domaines structuraux répétitifs de la surface streptococcique, médiant la liaison du plasminogène pour renforcer la capacité de colonisation et d'invasion des tissus de l'hôte.

Pili : les pili sont des appendices codés par les SGB, ancrés dans les parois cellulaires, qui font saillie à partir de la surface bactérienne.

Lmb : La protéine de liaison à la laminine (Lmb) assure la médiation de l'attachement des SGB à la laminine humaine, ce qui est crucial pour la colonisation et l'invasion bactériennes.

HylB : hyaluronate lyase, une enzyme exolytique libérée par le SGB. L'HylB peut cliver le polymère de glycosaminoglycane de poids moléculaire élevé de l'acide hyaluronique, qui sert de composant de la matrice extracellulaire épithéliale. Le clivage de l'acide hyaluronique par l'HylB rompt la barrière materno-fœtale et permet aux SGB de passer du vagin au fœtus et de provoquer une infection et des lésions mortelles.(53)

ScpB : ScpB ou C5a peptidase est une sérine protéase associée à la surface. Elle empêche l'activation du complément en clivant la C5a, un chélateur des neutrophiles, mais aide aussi les bactéries à se lier à la fibronectine.

b) Pigment hémolytique

L'activité hémolytique des SGB est due au pigment ornithine rhamnolipide (, également connu sous le nom de Granadène), qui est produit par les gènes de l'opéron cyl. En tant que facteur de virulence majeur du SGB, le Granadaene a non seulement une activité pigmentaire et hémolytique, mais il résiste aussi efficacement à l'élimination par les mastocytes, les macrophages et les neutrophiles(54). En outre, il peut pénétrer dans le placenta humain, envahir la cavité amniotique et provoquer de graves lésions fœtales.

#### **2.3.5.4. Sensibilité aux antibiotiques :**

Une étude menée en Georgie a révélé qu'au total, sur 104 échantillons, 29% étaient des *Str. agalactiae*. Toutes les souches de SGB étaient sensibles à la pénicilline, à l'ampicilline et à la vancomycine. 25 % étaient résistantes à l'érythromycine et 13 % à la clindamycine.(55)

Une autre étude du American Journal of tropical medicine and hygiene a trouvé que tous les sérotypes de SGB isolés étaient sensibles aux bêtalactamines (ampicilline, amoxicilline, pénicillines et céphalosporines), au linézolide et à la vancomycine.

Bien que 4,08 % soient résistants aux macrolides (érythromycine) et 10,2 % à la clindamycine et à l'iMLS, 17,3 % sont résistants aux quinolones et 95,9 % aux tétracyclines.

#### **2.3.6. Streptococcus pneumoniae ou Pneumocoque :**

*Streptococcus pneumoniae*, ou pneumocoque, est une bactérie à Gram positif, alpha-hémolytique et membre du genre *Streptococcus*. Pathogène humain important, *S. pneumoniae* a été reconnu comme une cause majeure de pneumonie à la fin du 19e siècle et fait l'objet de nombreuses études sur l'immunité humorale.(56)

##### **2.3.6.1. Histoire :**

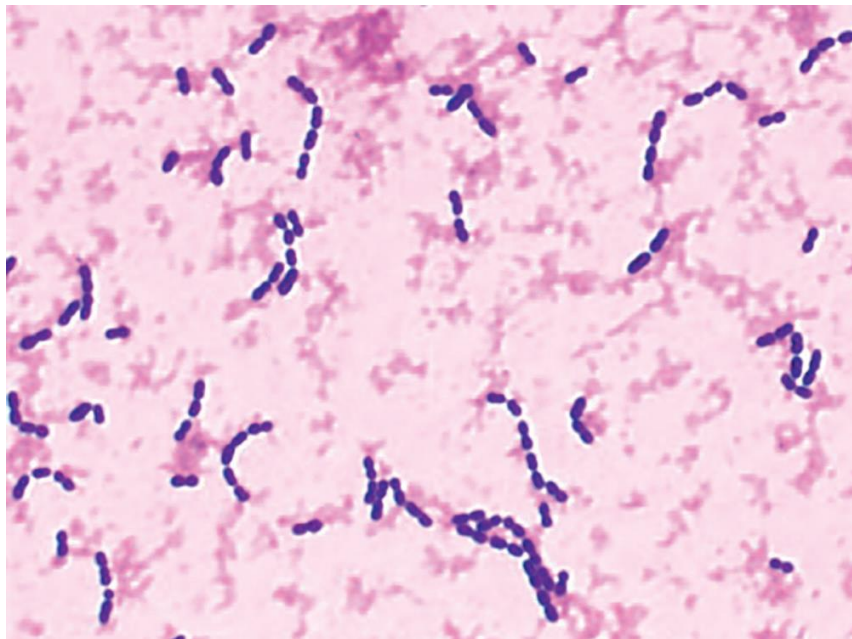
En 1881, l'organisme, alors connu sous le nom de pneumocoque en raison de son rôle d'agent étiologique de la pneumonie, a été isolé pour la première fois simultanément et

indépendamment par le médecin de l'armée américaine George Sternberg et le chimiste français Louis Pasteur.

La désignation de cette bactérie a subi plusieurs modifications au fil du temps. Elle a d'abord été appelée "*Micrococcus pasteurii*", puis "*Micrococcus pneumoniae*", avant d'être finalement renommée en 1901 sous les noms de "*Diplococcus pneumoniae*" et "*Streptococcus pneumoniae*".

#### **2.3.6.2. Morphologie et identification :**

Les bactéries *Streptococcus pneumoniae* sont des cocci Gram positif en forme de lancette, généralement observés par paires (diplocoques), mais qui peuvent également être trouvés en tant que bactéries individuelles ou en courtes chaînes. Dans la gélose au sang, elle forme des colonies alpha-hémolytiques de 12 mm de diamètre qui tendent à présenter un centre déprimé après une incubation prolongée. La culture des pneumocoques est souvent réalisée dans des milieux complétés par du sang, dans une atmosphère enrichie en dioxyde de carbone, car jusqu'à 8 % des souches peuvent en avoir besoin pour se développer.



**Figure 20:Coloration de Gram d'un pneumocoque dans une hémoculture ( $\times 1\,000$ ).<sup>(57)</sup>**

L'identification de *S. pneumoniae* à partir de la culture dépend de l'observation des caractéristiques morphologiques susmentionnées et de trois autres caractéristiques phénotypiques principales, à savoir la négativité de la catalase, la sensibilité à l'optochine et la biliosolubilité. La sensibilité à l'optochine a été un pilier de l'identification des pneumocoques en raison de la facilité d'exécution du test. Ce test repose sur l'inhibition par l'optochine de l'ATPase pneumococcique, une caractéristique qui n'est généralement pas partagée par d'autres streptocoques viridiens.

#### **2.3.6.3. Réservoir :**

Chez l'homme, les pneumocoques peuvent être portés de manière asymptomatique dans les voies respiratoires supérieures, y compris les voies nasales, l'oropharynx et le nasopharynx, ce qui semble être une condition préalable à l'infection.(58)

#### **2.3.6.4. Pathogénicité :**

Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 1,2 million d'enfants âgés de moins de 5 ans meurent chaque année des suites d'une pneumonie, dont le principal facteur causal est *S. pneumoniae*, ce qui représente 18 % de l'ensemble des décès dans ce groupe d'âge.(59)

##### **(i) La capsule (60):**

La capsule est sans aucun doute le principal facteur de virulence du pneumocoque. Réflétant le rôle prépondérant des polysaccharides capsulaire (CPS) dans la pathogenèse, l'écrasante majorité des isolats provenant de cas d'infections pneumococquiques invasives peuvent être sérotypés.

Le mécanisme de l'activité des CPS dans l'hôte est probablement multifactoriel. Il a été suggéré que la charge et la forte hydrophilie des CPS interfèrent avec les interactions cellule-cellule avec les phagocytes.

L'épaisse couche externe des CPS agit comme une barrière qui masque les structures sous-jacentes et interfère avec la reconnaissance des anticorps, tout en empêchant l'interaction de la région Fc de l'IgG ou du composant du complément iC3b lié aux structures internes avec les récepteurs pertinents des cellules phagocytaires.

La capsule interfère donc à la fois avec la voie classique et la voie alternative du complément et réduit l'opsonisation avec C3b/iC3b.

Le développement de vaccins cible la CPS

(ii) Acides téichoïques

Les acides lipoteichoïques (LTA) et les acides téichoïques de paroi, ainsi que le peptidoglycane, sont situés sous la protection de la CPS.

Le LTA participe à la protection des bactéries contre les peptides antimicrobiens cationiques.

(iii) Pneumolysine

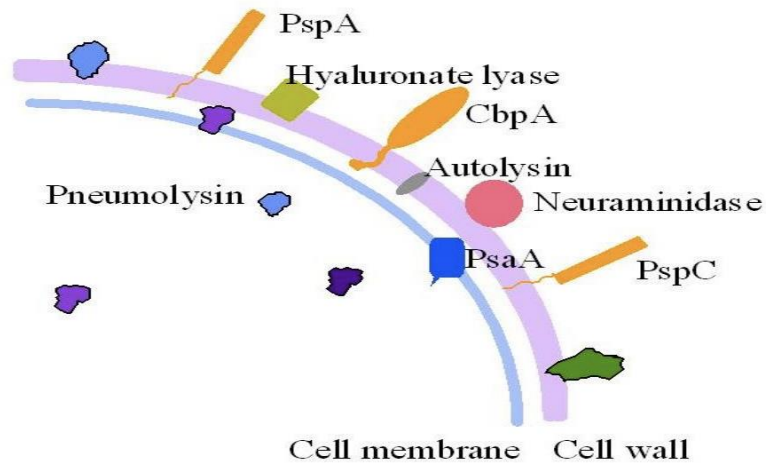
La pneumolysine (Ply) est un membre de la famille des toxines bactériennes formant des pores, reconnue depuis longtemps comme un facteur clé de virulence des pneumocoques.

Les deux principales activités de la Ply sont sa capacité à former des pores sur les membranes cellulaires contenant du cholestérol, ce qui entraîne une cytolysse et une induction puissante de l'inflammation, et à activer le complément par la voie classique.

(iv) Autres facteurs de virulence :

Protéine A de liaison à la choline (CbpA) - une adhésine qui peut interagir avec des hydrates de carbone à la surface des cellules épithéliales pulmonaires

Antigène protecteur (PspA) - peut inhiber l'opsonisation des pneumocoques médiée par le complément

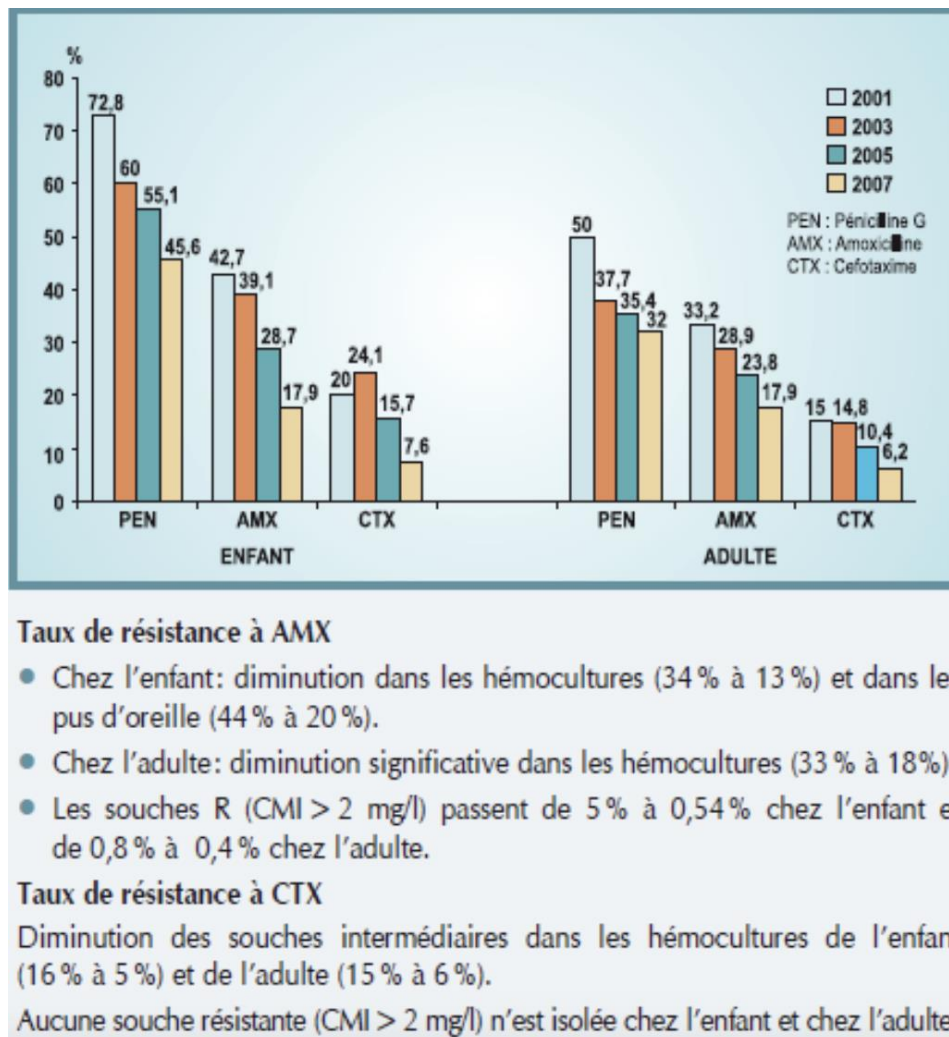


**Figure 21: Les facteurs de virulence de *S. pneumoniae***

#### **2.3.6.5. Sensibilité aux Antibiotiques :**

Historiquement, le traitement reposait principalement sur les  $\beta$ -lactamines. Dans les années 1960, presque toutes les souches de *S. pneumoniae* étaient sensibles à la pénicilline, mais depuis lors, la prévalence de la résistance à la pénicilline a augmenté, en particulier dans les régions où l'on utilise beaucoup d'antibiotiques.

Une proportion variable de souches peut également être résistante aux céphalosporines, aux macrolides (comme l'érythromycine), à la tétracycline, à la clindamycine et aux quinolones.(61)



**Figure 22: Diagramme montrant l'évolution de la résistance des streptocoques aux Beta-Lactamines.**

Une étude de la Sensibilité aux antimicrobiens chez *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* recueillie à l'échelle mondiale entre 2015 et 2017 dans le cadre de l'essai d'évaluation et de surveillance de la tigécycline (TEST) a démontré que plus de 99 % des isolats de *S. pneumoniae* étaient sensibles à la vancomycine (100 %), au linézolide (100 %), à la tigécycline (99,9 %) et à la lévofloxacine (99,1 %). Les macrolides (érythromycine, azithromycine et clarithromycine, sensibilité de 67,1 à 69,4 % au niveau mondial) et la pénicilline (61,7 % au niveau mondial) étaient les médicaments les plus résistants à *S. pneumoniae*.(62)

### **2.3.7. Streptococcus du groupe D (S. Bovis) :**

*Streptococcus bovis* est un groupe de micro-organismes définis comme des cocci gram-positifs anaérobies facultatifs exprimant l'antigène D de Lancefield à leur surface. Ces bactéries font partie du microbiote gastro-intestinal de l'homme (5-16%), bien qu'elles puissent également provoquer des bactériémies et des endocardites, principalement chez les hommes et les personnes âgées. L'association entre un tableau clinique de bactériémie ou d'endocardite causée par *S. bovis* et la présence occulte d'un cancer du côlon est connue depuis 1951. Par ailleurs, on a constaté que les patients atteints d'endocardite à *S. bovis* présentaient une charge bactérienne de *S. bovis* cinq fois plus élevée dans leurs matières fécales. Ces dernières années, et à la suite de l'application de méthodes moléculaires d'identification, il a été observé que différentes (sous-)espèces existent sous le nom de *S. bovis*, et qu'il existe une association claire entre certaines d'entre elles et différentes conditions pathologiques. (63)

#### **-Sensibilité aux antibiotiques de Streptococcus bovis**

En général, les isolats du complexe *S. bovis* sont plus sensibles aux pénicillines que les autres micro-organismes des genres *Streptococcus* et *Enterococcus*, en raison de la plus grande affinité des  $\beta$ -lactames pour les protéines de liaison à la pénicilline. C'est pourquoi elles sont considérées comme les antimicrobiens de choix, tant dans l'endocardite que dans la bactériémie. La sensibilité de *S. bovis* aux céphalosporines les différencie d'autres cocci à Gram positif exprimant l'antigène D de Lancefield, tels que les entérocoques.

### **2.3.8. Streptococcus Oraux :**

Les bactéries appartenant au genre *Streptococcus* sont les premiers habitants de la cavité buccale, qui peuvent être acquis dès la naissance et jouent donc un rôle important dans l'assemblage du microbiote buccal.

Une attention particulière est accordée à la taxonomie des streptocoques, car ce genre est maintenant divisé en huit groupes distincts, et les espèces buccales se retrouvent dans six d'entre eux. Les streptocoques oraux produisent un arsenal de molécules adhésives qui leur permettent de coloniser efficacement les différents tissus de la bouche.

Ils ont également une capacité remarquable à métaboliser les hydrates de carbone par fermentation, générant ainsi des acides comme sous-produits. L'acidification excessive de l'environnement buccal par des espèces aciduriques telles que *Streptococcus mutans* est directement associée au développement des caries dentaires. Cependant, des espèces moins tolérantes à l'acide, telles que *Streptococcus salivarius* et *Streptococcus gordonii*, produisent de grandes quantités d'alcali, jouant ainsi un rôle important dans la physiologie acido-basique de la cavité buccale. Une autre caractéristique importante de certains streptocoques oraux est leur capacité à générer du peroxyde d'hydrogène qui peut inhiber la croissance de *S. mutans*.

Ainsi, les streptocoques oraux peuvent également être bénéfiques pour l'hôte en produisant des molécules inhibitrices pour les espèces pathogènes. Enfin, les streptocoques commensaux et pathogènes résidant dans la cavité buccale peuvent éventuellement accéder à la circulation sanguine et provoquer des infections systémiques telles que l'endocardite infectieuse.(64)

La répartition des espèces streptococciques orales dans la cavité buccale a également été rapportée. Les groupes mitis et sanguinis, tels que *S. sanguinis*, *S. mitis*, *S. gordonii* et *S. oralis* sont des commensaux communs, principalement impliqués dans la formation initiale de la plaque dentaire en tant que premiers colonisateurs de la surface des dents, mais ils sont également associés à un risque accru de maladies systémiques et d'infections invasives, y compris l'endocardite infectieuse, en pénétrant dans la circulation sanguine par le biais d'une bactériémie transitoire après des activités quotidiennes telles que le brossage des dents et l'utilisation du fil dentaire, ainsi que des procédures dentaires invasives telles que l'extraction des dents.(40)

#### **2.3.8.1. Pouvoir pathogène :**

En tant que colonisateurs primaires importants de la bouche, les streptocoques oraux possèdent de multiples adhésines à haute affinité qui assurent la liaison initiale avec les surfaces dentaires par le biais d'interactions avec des substrats dans la pellicule salivaire acquise, y compris l'albumine, les protéines riches en proline, les glycoprotéines, les mucines et l'acide sialique. Les polysaccharides extracellulaires bactériens et l'ADN extracellulaire sont les

principaux constituants des matrices du biofilm de la plaque dont la production est déclenchée par l'adhésion bactérienne.

Les colonisateurs tardifs, qu'il s'agisse d'espèces Gram positif ou Gram négatif, s'appuient sur la base streptococcique initiale par le biais d'une série d'événements de co-agrégation et de co-adhésion, jusqu'à ce qu'une plaque mature soit atteinte chez un individu donné.(65)

### **2.3.9. Enterococcus :**

Autrefois classés comme des streptocoques, les entérocoques sont désormais reconnus comme un genre à part entière. Ils représentent environ 10% de la flore aérobie intestinale.

Les infections causées par les Enterococcus (plus particulièrement *E. faecalis* et *Enterococcus faecium*), qui surviennent principalement chez les patients hospitalisés, comprennent les infections des voies urinaires, les bactériémies, les infections intra-abdominales et l'endocardite. Les entérocoques sont aujourd'hui le troisième agent pathogène nosocomial le plus fréquent, à l'origine de 14 % des infections nosocomiales aux États-Unis entre 2011 et 2014, soit une augmentation par rapport aux 11 % enregistrés en 2007(66,67)

#### **2.3.9.1. Pouvoir Pathogène :**

Pour que les entérocoques provoquent des maladies, plusieurs barrières doivent être franchies. Une première barrière est la capacité à surmonter la résistance à la colonisation fournie par les microbes concurrents et les défenses de l'hôte telles que l'acide gastrique et la bile, et à coloniser le tractus intestinal. À partir de ce réservoir, les bactéries peuvent se multiplier et se propager vers des sites vulnérables à l'infection. Une prédiction de base d'un tel modèle est que la probabilité d'infection devrait être fonction de la charge intestinale de bactéries dans le réservoir intestinal - plus il y a de bactéries, plus la probabilité de contamination d'un site d'infection potentiel est grande en nombre suffisant pour surmonter les défenses de l'hôte. En effet, il a été démontré que la colonisation du tractus gastro-intestinal était directement associée au risque d'infection(68). L'infection survient lorsque les entérocoques surmontent les défenses de l'hôte, se répliquent à des taux qui dépassent la

clairance, et lorsque des changements pathologiques résultent de l'activité directe des toxines, ou indirectement des dommages causés par la réponse inflammatoire.

#### **2.3.9.2. Sensibilité aux antibiotiques**

Le défi posé par les infections causées par les entérocoques est aggravé par leur sensibilité limitée aux antibiotiques, due à des résistances intrinsèques et acquises aux antibiotiques. Les entérocoques sont intrinsèquement résistants aux céphalosporines, aux aminoglycosides, aux lincosamides et aux streptogramines.(69)

La vancomycine a été introduite à la fin des années 1950 et, en raison de son spectre limité et de son administration par voie intraveineuse, elle n'a reçu qu'une application limitée chez les patients hospitalisés souffrant d'allergies aux  $\beta$ -lactamines et d'infections dues à des organismes présentant d'autres résistances aux antibiotiques. La vancomycine s'est avérée efficace contre les entérocoques résistants aux aminoglycosides et est devenue une thérapie alternative de premier plan à la fin des années 70 et au début des années 80. Cependant, la résistance à la vancomycine est apparue au milieu des années 80, d'abord en Europe, puis aux États-Unis.

Un autre antibiotique s'est avéré utile dans le traitement des entérocoques résistants à la vancomycine : la tigécycline, une glycylicycline. Elle a été utilisée avec succès, seule ou en association avec d'autres antibiotiques, pour traiter les infections à ERV, mais une résistance est également apparue. Une étude portant sur 73 isolats d'E. faecium et d'E. faecalis non sensibles à la tigécycline, collectés entre 2007 et 2015, a mis en évidence des mutations dans diverses pompes d'efflux qui ont été identifiées et associées à la résistance à la tigécycline.(70)

### **3. Rappel anatomique**

Le cœur est un organe creux, fibromusculaire, en forme de cône irrégulier. Il est situé entre les sacs pleuraux droit et gauche, dans le médiastin moyen, son grand axe s'étend obliquement le long d'une ligne, son grand axe s'étend obliquement le long d'une ligne allant de la ligne médio-claviculaire gauche, en avant, à la ligne médio-scapulaire droite. Un tiers du cœur se trouve à droite du plan médian (sagittal) du corps et deux tiers à gauche de ce plan.

### 3.1. Configuration externe :

Le cœur peut être décrit comme possédant une surface antérieure (ou Sterno-costale), une surface inférieure (ou diaphragmatique), une surface gauche (également appelée bord gauche ou "obtus"), un bord droit émoussé et un bord inférieur (également appelé le bord ou la bordure "aiguë").

Le bord inférieur est le bord le long duquel la surface antérieure rencontre la surface diaphragmatique du cœur.

En outre, le cœur possède une surface postérieure (aussi appelée base du cœur) et d'un "apex" arrondi (zone où se trouvent les surfaces antérieure, inférieure et gauche se rencontrent). La limite supérieure du cœur correspond aux bords supérieurs des oreillettes droite et gauche peut être désignée comme le bord supérieur.(71)

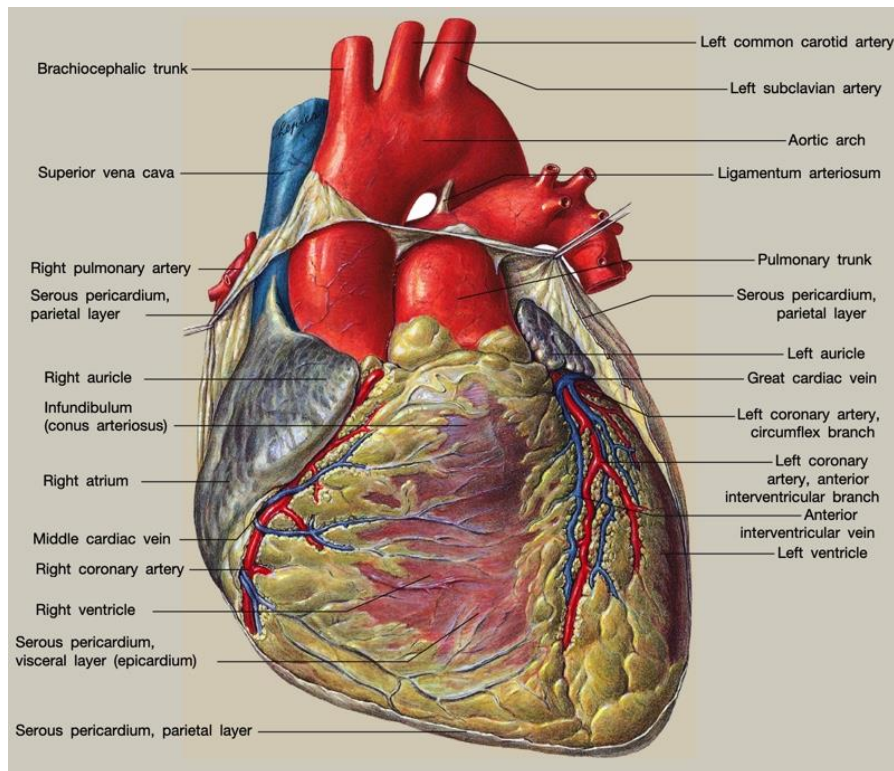


Figure 23 : Le cœur et le péricarde vus de face(71)

### **3.2. Configuration interne :**

Le cœur est divisé en quatre chambres. Vous avez deux chambres en haut (atrium, oreillette) et deux en bas (ventricules), une de chaque côté du cœur.

L'oreillette droite : Deux grosses veines amènent le sang pauvre en oxygène à votre oreillette droite. La veine cave supérieure transporte le sang provenant de la partie supérieure de votre corps. La veine cave inférieure amène le sang de la partie inférieure du corps. Ensuite, l'oreillette droite pompe le sang vers votre ventricule droit.

Le ventricule droit : La chambre inférieure droite pompe le sang pauvre en oxygène vers vos poumons via l'artère pulmonaire. Les poumons rechargent le sang en oxygène.

L'oreillette gauche : Après que les poumons ont rechargé le sang en oxygène, les veines pulmonaires transportent le sang vers l'oreillette gauche. Cette chambre supérieure pompe le sang vers votre ventricule gauche.

Ventricule gauche : Le ventricule gauche est légèrement plus grand que le droit. Il pompe le sang riche en oxygène vers le reste de votre corps.(72)

#### **3.2.1. Structure de la paroi cardiaque :**

On décrit 3 tuniques à la paroi cardiaque : l'endocarde, le myocarde et le péricarde. [Figure: 3] [11]

L'endocarde : représente la couche cellulaire la plus interne. Il s'agit d'une fine membrane endothéliale qui tapisse la surface interne du myocarde et qui se projette, à l'extérieur du cœur, par une couche d'artères et de veines., Il est donc constitué d'un endothélium bordant la lumière du cœur et d'une couche conjonctive sous-endothéliale, séparés par des éléments fibreux de collagène.

L'endocarde est ainsi séparé du myocarde par une couche cellulaire composée de tissu conjonctif, de cellules nodales et de cellules de Purkinje, qui est le site d'une importante vascularisation.

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

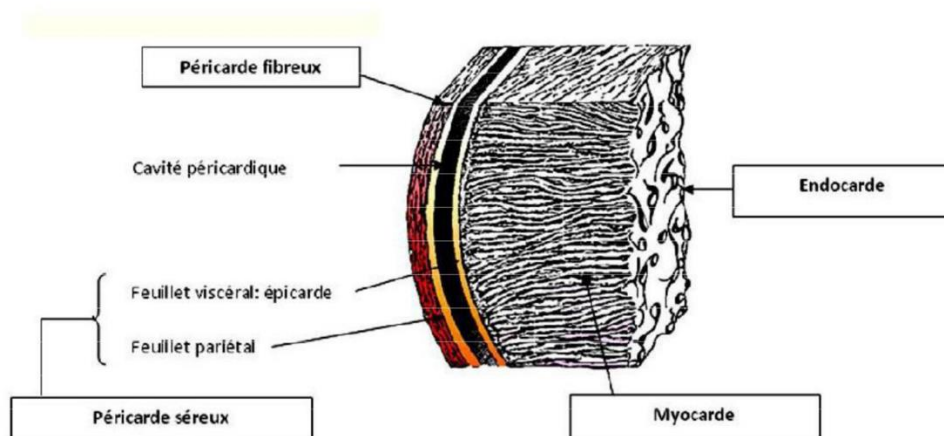
Le péricarde : est un sac fibroséreux, qui enferme le cœur, comprenant trois couches concentriques. La couche la plus externe, appelée péricarde fibreux, est une couche fibreuse dense, dure et inélastique.

Dans la partie inférieure, le péricarde fibreux est fusionné avec la partie tendineuse centrale du diaphragme, tandis qu'en avant il est attaché à la surface postérieure du sternum par des bandes de tissu conjonctif appelées ligaments sternopéricardiques. À l'intérieur du péricarde fibreux se trouve le péricarde séreux, qui se compose de deux couches (figure 1). La couche externe est

fermement appliquée à la surface interne du péricarde fibreux,

appelée la couche pariétale. La couche interne ou viscérale (également appelée épicarde), recouvre la surface du cœur, et y est fermement appliquée.

Entre les couches pariétale et viscérale du péricarde séreux se trouve la cavité péricardique, qui contient une fine pellicule de liquide. Ce film permet au cœur qui bat de glisser sans frottement dans le péricarde.



**Figure 24: Structure de la paroi cardiaque(73)**

### 3.2.2. Appareil Valvulaire :

Les valves cardiaques sont comme des portes entre les cavités cardiaques. Elles s'ouvrent et se ferment pour permettre au sang de circuler.

Les valves **atrio-ventriculaires** s'ouvrent entre les cavités cardiaques supérieures et inférieures. Elles comprennent :

La valve tricuspide : Porte entre votre oreillette droite et votre ventricule droit.

La valve mitrale : Porte entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche.

Les valves **semi-lunaires** s'ouvrent lorsque le sang s'écoule de vos ventricules. Elles comprennent :

La valve aortique : S'ouvre lorsque le sang s'écoule de votre ventricule gauche vers votre aorte (artère qui transporte le sang riche en oxygène dans votre corps).

Valve pulmonaire : S'ouvre lorsque le sang s'écoule de votre ventricule droit vers vos artères pulmonaires (les seules artères qui transportent le sang pauvre en oxygène vers vos poumons).

### 3.3. Vascularisation du cœur :

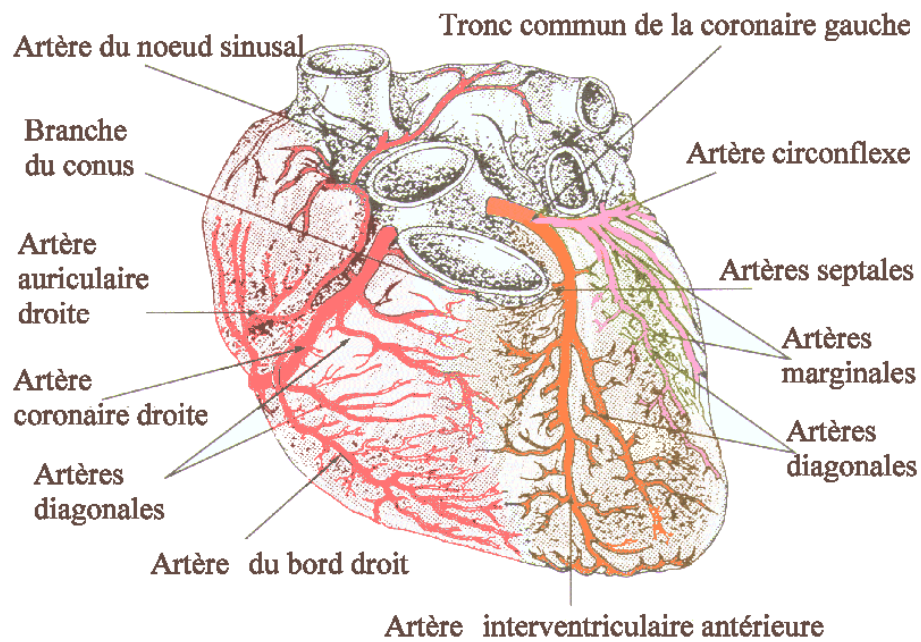
Le cœur est alimenté par les artères coronaires droite et gauche (Figure 3). La racine aortique présente trois dilatations naturelles appelées les sinus aortiques (sinus de Valsalva), un au-dessus de chaque cuspide de la valve aortique.

L'artère coronaire gauche : Se divise en deux branches (l'artère circonflexe et l'artère descendante antérieure gauche).

Artère circonflexe : alimente en sang l'oreillette gauche ainsi que le côté et l'arrière du ventricule gauche.

Artère descendante antérieure gauche : Alimente en sang l'avant et le bas du ventricule gauche et l'avant du septum.

Artère coronaire droite : Elle alimente en sang l'oreillette droite, le ventricule droit, la partie inférieure du ventricule gauche et l'arrière du septum.(71)



**Figure 25: Vue antérieure montrant la vascularisation du coeur(74)**

### **3.4. Drainage veineux :**

La plupart du retour veineux du cœur entre dans le sinus coronaire (un sac veineux de 2 à 3 cm de long dans la partie postérieure du cœur). Le sinus coronaire se draine dans la partie postérieure de l'oreillette droite à travers un orifice qui est adjacent à l'ouverture de la veine cave inférieure.

- Le sinus coronaire reçoit à son tour les veines suivantes :
- La grande veine cardiaque (qui accompagne d'abord l'artère interventriculaire antérieure puis l'artère circonflexe)
- La veine cardiaque moyenne (qui accompagne l'artère interventriculaire postérieure)
- La petite veine cardiaque (qui accompagne l'artère marginale droite)
- Veine postérieure du ventricule gauche
- Veine oblique de l'oreillette gauche

#### 4. Épidémiologie :

L'endocardite reste une maladie hautement morbide, avec un taux de mortalité global de 20 % à 30 jours, malgré un arsenal croissant de traitements anti-microbiens et l'amélioration des techniques d'intervention chirurgicale.

Récemment, on a assisté à un changement spectaculaire dans le spectre des patients qui sont affectés par cette maladie, avec une prévalence croissante d'infections sur prothèses valvulaires, les sondes de stimulateurs cardiaques et de défibrillateurs, et autres matériaux implantés.(75)

##### 4.1. L'évolution de l'épidémiologie de l'endocardite infectieuse au XXIe siècle

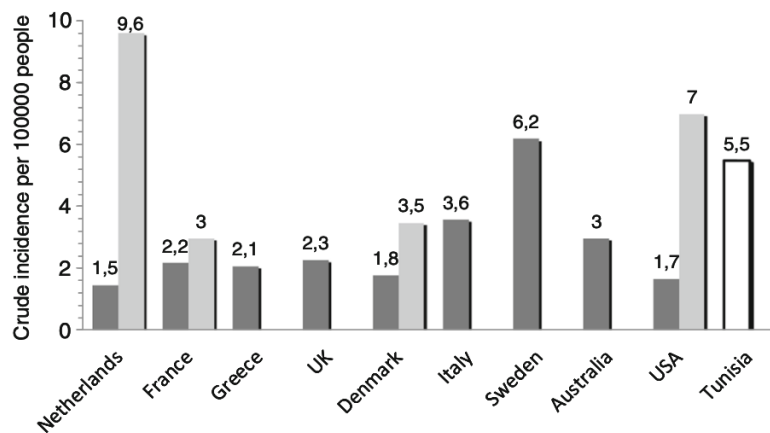
- Incidence de l'endocardite infectieuse au XXIe siècle :

L'endocardite infectieuse reste une maladie grave. Malgré l'amélioration des soins de santé, son incidence n'a pas diminué au cours des dernières décennies. Cette absence d'amélioration s'explique par une évolution et une modification progressive des facteurs de risque.

Toutefois, l'incidence varie considérablement selon les régions et les pays, voire à l'intérieur des frontières nationales. Dans les pays à revenu élevé, son incidence est d'environ un cas pour 1000 admissions à l'hôpital. Dans la plus grande étude complète estimant la charge de l'EI dans le monde, Bin Abdulhak et al., ont signalé que le taux d'incidence variait entre 1,5 cas et 9,6 cas pour 100 000 personnes(76).

Il est intéressant de noter que le taux d'incidence varie fortement, même pour les études réalisées dans un même pays. Cela pourrait s'expliquer principalement par des variations locales au sein des régions et entre les périodes où les études ont été réalisées, ainsi que par les différents niveaux de sensibilisation et d'outils de diagnostic. Dans les pays où plusieurs études ont été réalisées, le taux d'incidence de l'EI semble être stable ou présenter une légère augmentation. Malheureusement, les études sur le taux d'incidence sont relativement rares, en particulier dans les pays à faible revenu. Dans l'étude de Bin Addulhak(76), sur les 10 pays dont les articles rapportent l'incidence des EI un seul provenait d'un pays à revenu faible ou moyen (la Tunisie).

Toutes les autres étaient des études américaines ou européennes. Les études rapportant le taux d'incidence des EI dans différents pays jusqu'en 2007 sont présentées dans la figure 26.



**Figure 26: Les taux d'incidence bruts d 'EI réalisées jusqu'en 2007(77)**

- Perspective mondiale : pays à hauts et à bas revenus :

Les changements épidémiologiques mentionnés ci-dessus, liés aux progrès de certains domaines de la médecine et à l'évolution des facteurs de risque, sont beaucoup moins prononcés dans les pays à faibles revenus. Bien que la littérature soit relativement rare comparée à celle des États-Unis et de l'Europe, l'EI dans les régions à ressources limitées d'Afrique, d'Asie ou d'Amérique latine reste liée à des facteurs classiques, comme les maladies rhumatismales, mais présente de fortes variations locales.

Selon une étude au Congo incluant 35 cas consécutifs, Ikama et al., ont rapporté que la valvulopathie rhumatismale était le facteur de risque le plus fréquent d'EI, que l'âge médian était de 30,6 ans et que, bien que la chirurgie cardiaque ait été indiquée dans 13 (37 %) cas, elle n'a pu être pratiquée dans aucun d'entre eux car elle n'était pas disponible dans ce pays d'Afrique subsaharienne.(78)

- Facteurs liés à l'hôte : Vieillesse de la population, changements dans les cardiopathies prédisposantes et consommation de médicaments :

L'augmentation de l'espérance de vie de la population générale a eu un impact direct sur l'épidémiologie de l'EI.

L'augmentation du nombre d'infections nosocomiales est la conséquence d'un certain nombre de facteurs, notamment l'utilisation accrue des dispositifs électroniques implantables cardiaques, la prévalence plus élevée des maladies chroniques et l'utilisation de thérapies intraveineuses. L'augmentation d'autres maladies chroniques, telles que l'insuffisance rénale chronique terminale et l'hémodialyse, a accru le risque de bactériémie et, par conséquent, d'EI. Malheureusement, l'EI chez les personnes âgées a été peu étudiée et les recommandations ne sont souvent pas adaptées à cette nouvelle population d'EI en pleine croissance.

L'incidence de l'EI augmente surtout chez les personnes âgées, dont la mortalité est élevée. La première raison de ce changement est l'augmentation de l'espérance de vie au sein de la population générale des pays à revenu élevé. Les conséquences sont un plus grand nombre d'interventions de remplacement valvulaire liées à des maladies dégénératives et une plus grande importance de la valvulopathie dégénérative en tant que facteur prédisposant important. En conclusion, l'EVP a augmenté, remplaçant les formes d'IE précédemment liées aux maladies rhumatismales, et l'âge médian des patients atteints d'IE a augmenté de manière significative.(20)

- Progrès médical : Endocardite infectieuse associée aux soins de santé :

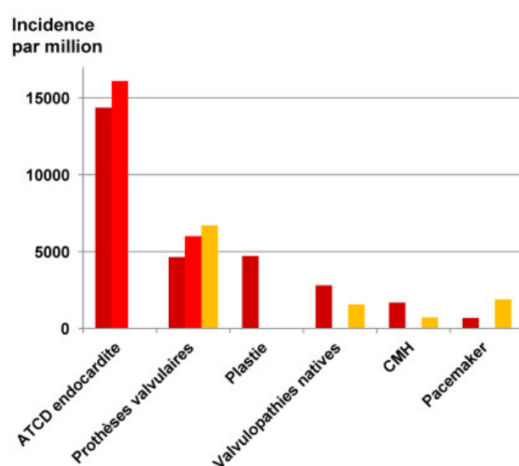
L'augmentation de l'espérance de vie mentionnée ci-dessus a eu un impact direct sur les besoins sanitaires de cette population de plus en plus âgée. Comme nous l'avons expliqué précédemment, les indications de remplacement de prothèses valvulaires et de cathéters veineux centraux à long terme se sont élargies, deux facteurs de risque reconnus pour le développement de l'EI, ce qui a entraîné une augmentation du nombre d'EI associées aux soins de santé. Dans ce scénario, la plupart des micro-organismes isolés sont des espèces de *Staphylococcus*.

En ce qui concerne l'environnement hospitalier en tant que facteur de risque de l'EI nosocomiale, les interventions invasives ont augmenté au cours des dernières décennies, en particulier dans les pays développés. Ces procédures se sont traduites par un risque accru de bactériémie nosocomiale et d'EI subséquente, en particulier les cathétérismes intravasculaires, les dispositifs intracardiaques et les cathéters de dialyse(79).

Plus récemment, Benito et al(80) décrivent l'épidémiologie et le pronostic de l'EI associée aux soins de santé, nosocomiale et non nosocomiale, y compris les cas d'EI nosocomiale dans une cohorte contemporaine et prospective de patients. Ils concluent que l'EI associée aux soins de santé représente 34 % de tous les épisodes d'EI, ce qui confirme les variations actuelles de l'épidémiologie dans les pays développés, et que les patients ambulatoires ayant de nombreux contacts avec les soins de santé en dehors de l'hôpital et qui développent une EI (EI nosocomiale) présentent des caractéristiques cliniques et des résultats similaires à ceux des patients atteints d'EI nosocomiale.

#### 4.2. - Les facteurs de risque clinique

Les facteurs de risque cliniques de l'endocardite comprennent le nombre croissant de patients ayant besoin d'un accès vasculaire prolongé, l'épidémie d'utilisation de drogues intraveineuses (UDI) et le nombre croissant de patients ayant des dispositifs intracardiaques implantés, des valves prothétiques et/ou d'autres matériaux prothétiques.



**Figure 27: Incidence de l'endocardite selon le type de cardiopathie préexistante(81)**

Plusieurs autres comorbidités sont associées à un risque accru d'endocardite (tableau), notamment la maladie rénale chronique, le cancer, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'âge avancé (58-77 ans). Le contact avec le système de santé lui-même pourrait être un facteur de risque : une étude de cohorte sur l'endocardite a révélé que 25 % des patients affectés avaient été récemment exposés à des soins de santé, bien qu'il ne soit pas clair si le facteur de risque est le contact avec les soins de santé ou les conditions nécessitant ce contact [7].

Plus précisément, les patients souffrant d'une maladie rénale chronique ou d'un cancer sont plus susceptibles d'avoir à la fois une fréquence accrue de contacts avec les soins et des dispositifs prothétiques d'accès vasculaire fréquemment utilisés (cathéters d'hémodialyse, cathéters de chimiothérapie), ce qui augmente la probabilité de bactériémie transitoire. Enfin, les patients âgés sont plus susceptibles de souffrir d'affections nécessitant un contact avec les services de santé et d'être immunodéprimés (en raison du traitement d'une tumeur maligne ou d'une affection rhumatologique).

Au Maroc, l'absence de registres nationaux ne nous permet pas d'avoir des précisions sur l'incidence.

Selon une étude au Service de cardiologie B, centre hospitalier universitaire Ibn Sina, à Rabat a retrouvé que le profil actuel de l'EI au Maroc n'a pas subi de changement par rapport aux populations d'outremer. Cette pathologie touche encore le sujet jeune et survient dans le contexte de valvulopathies rhumatismales.(82)

#### **4.3. - Agent pathogène :**

Le profil bactérien de l'endocardite évolue au même rythme que la population de patients. Des études de population portant exclusivement sur les États-Unis ont démontré une augmentation des endocardites à *Staphylococcus aureus* et à entérocoques, parallèlement à une diminution des infections à *Streptococcus viridans*. Ces changements ont été attribués à l'évolution du profil de la population, notamment à des niveaux plus élevés de contact avec les soins de santé, à un plus grand nombre de dispositifs d'accès vasculaire à domicile, à des taux croissants d'UDI et à une diminution des cardiopathies rhumatismales sous-jacentes.

**Table 1: Microorganismes responsables d'endocardites infectieuses en France(83)**

| Microorganismes                                                                            | Fréquence  | Porte d'entrée identifiée |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------|
| <b>Streptocoques</b>                                                                       | <b>50%</b> |                           |
| Streptocoques D : <i>S. gallolyticus</i> <sup>1</sup> , <i>S. infantarius</i> <sup>1</sup> | 25%        | Digestive<br>Dentaire-ORL |
| Streptocoques oraux : <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguis</i>                                  | 17%        |                           |
| Streptocoques pyogènes : <i>S. agalactiae</i> (B), <i>S. pyogenes</i> (A)...               | 6%         |                           |
| <b>Staphylocoques</b> : <i>Staphylococcus aureus</i> (78%), <i>SCN</i> <sup>2</sup> (22%)  | <b>29%</b> | Cutanée-matériel étranger |
| <b>Entérocoques</b> : <i>E. faecalis</i> , <i>E. durans</i> ...                            | <b>8%</b>  | Digestive- Urogénitale    |
| <b>Autres microorganismes</b> <sup>3</sup>                                                 | <b>5%</b>  |                           |
| <b>Pas de microorganisme identifié</b>                                                     | <b>5%</b>  |                           |
| <b>Hémocultures ≥ 2 microorganismes</b>                                                    | <b>3%</b>  |                           |

Selon une étude dans 7 régions française, Les micro-organismes responsables ont été identifiés dans les hémocultures pour 451 des 497 patients (90,7 %). Chez les patients dont les résultats des hémocultures étaient négatifs, le micro-organisme responsable a été identifié par une culture de la valve pour 5 patients, par une culture de plomb pour 3, par une culture du liquide synovial pour 2, par PCR du matériel de la valve et/ou du sang pour 8, par sérologie pour 1, et à la fois par sérologie et PCR du matériel de la valve pour 1. Finalement, aucun micro-organisme n'a été identifié chez 26 patients (5,2 %).

Streptococcaceae : 48.3%

Staphylococcaceae : 36.2%

Autres microorganismes : 8.5%(84)



|                     |
|---------------------|
| Cocci Gram Positive |
|---------------------|

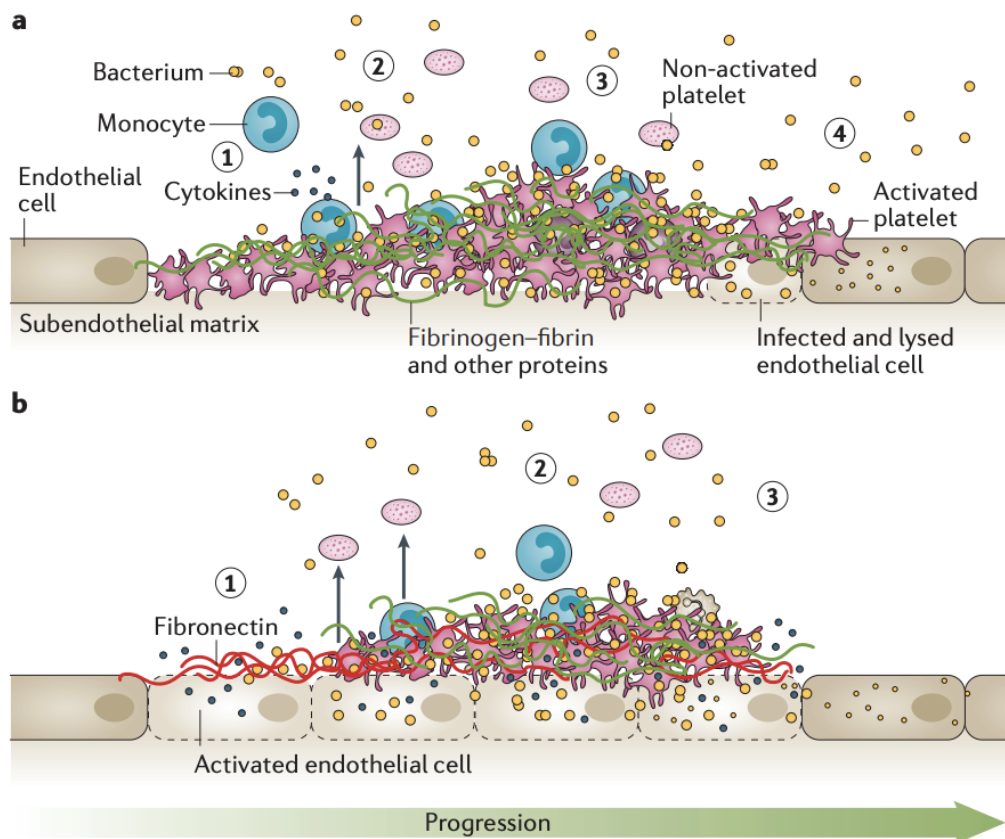
On en conclue l'implication majeur des Cocci Gram Positive dans les endocardites infectieuses.

## **5. Cocci Gram Positive et Endocardite infectieuse :**

Les cocci à Gram positif des espèces staphylocoque, streptocoque et entérocoque sont responsables de 80 à 90 % des endocardites infectieuses (tableau 1). *S aureus* est le micro-organisme le plus fréquemment isolé associé à l'endocardite infectieuse. Les staphylocoques sont des commensaux du tractus oral, gastro-intestinal et urogénital. Les streptocoques du groupe D (par exemple *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus bovis*) sont connus pour provoquer des endocardites infectieuses associées à une tumeur colique sous-jacente, qui constitue la porte d'entrée. Les entérocoques représentent 10 % de l'ensemble des cas.(85) La plupart des isolats sont des *Enterococcus faecalis*, qui provoquent à la fois des endocardites sur valve native et des endocardites sur valve prothétique chez les patients âgés ou souffrant d'une maladie chronique.

## **6. Physiopathologie :**

L'endothélium cardiaque sain est résistant aux bactériémies fréquentes causées par les activités quotidiennes telles que la mastication et le brossage des dents. Après une lésion endothéliale, cependant, la libération de cytokines inflammatoires et de facteurs tissulaires avec l'expression associée de la fibronectine conduit à la formation d'un thrombus plaquettaire-fi brin qui facilite l'adhérence bactérienne. Les lésions de l'endothélium sont causées par la sclérose valvulaire, la valvulite rhumatismale ou par l'activité bactérienne directe (en particulier par *Staphylococcus aureus*). (86)



**Figure 28: Mécanismes de l'EI. a | Colonisation de la valve à la suite d'une lésion mécanique. (1) Endocardite thrombotique non bactérienne. (2) Les bactéries se lient au coagulum et le colonisent lors d'une bactériémie transitoire. Les monocytes adhérents libèrent du facteur tissulaire et des cytokines. (3) D'autres plaquettes sont attirées et activées, et la végétation se développe. (4) Les cellules endothéliales sont infectées et peuvent être lysées par les produits bactériens ou les bactéries peuvent persister à l'intérieur des cellules. b | Colonisation de la valve à la suite d'une lésion endothéliale inflammatoire. (1) Les cellules endothéliales activées expriment des intégrines qui favorisent le dépôt local de fibronectine ; les bactéries, telles que *S. aureus*, adhèrent à cette protéine. (2) Les bactéries sont internalisées et les cellules endothéliales libèrent du facteur tissulaire et des cytokines, provoquant la coagulation du sang et favorisant l'extension de l'inflammation et la formation de végétation. (3) Les cellules endothéliales infectées peuvent être lysées par les produits bactériens ou les bactéries peuvent persister à l'intérieur des cellules.(86)**

### **6.1. Endocardite thrombotique non bactérienne :**

Chez l'homme, des lésions équivalentes de la surface valvulaire peuvent résulter de divers facteurs, notamment un flux sanguin turbulent lié à des lésions valvulaires primaires dues à des maladies systémiques spécifiques (telles que la cardiopathie rhumatismale), des lésions mécaniques causées par des cathéters ou des électrodes, ou des lésions résultant d'injections répétées de particules solides dans le cadre de l'UDI. Ces lésions endothéliales entraînent la formation de dépôts de fibrine et de plaquettes recouvrant l'œdème interstitiel, une entité physiopathologique appelée pour la première fois "endocardite thrombotique non bactérienne" (ETNB) par Gross et Friedberg en 1936 (87)

### **6.2. Bactériémie transitoire :**

L'infection de la circulation sanguine est une condition préalable au développement des NVE et probablement de la majorité des cas d'IE par valve prothétique ; dans ce dernier cas, la contamination peropératoire pourrait être à l'origine de l'infection de la valve.

Cependant, on ne connaît pas l'ampleur minimale de la bactériémie (mesurée en unités formant des colonies (UFC) par ml) nécessaire pour provoquer un EI. Les modèles expérimentaux ont généralement utilisé des inocula de  $10^5$  à  $10^8$  UFC par ml, soit en bolus, soit en perfusion continue sur une période prolongée. La bactériémie de bas grade ( $\geq 10$  et  $< 10^4$  UFC par ml) semble être fréquente après un traumatisme léger des muqueuses, par exemple lors d'interventions dentaires, gastro-intestinales, urologiques ou gynécologiques.

La bactériémie est facilement détectable chez une majorité de patients après des interventions dentaires et après des activités quotidiennes courantes, telles que le brossage des dents et la mastication. Il est donc probable que de faibles niveaux de bactériémie, bien que courants, sont généralement insuffisants pour provoquer l'EI.

En outre, de nombreuses espèces bactériennes présentes dans le sang après un traumatisme bénin des muqueuses ne sont pas couramment impliquées dans les cas d'EI. Par exemple, l'activité bactéricide médiée par le complément élimine la plupart des agents pathogènes à Gram négatif. En revanche, les organismes traditionnellement associés à l'EI (c'est-à-dire *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, VGS, entérocoques et *Pseudomonas*

aeruginosa) adhèrent plus facilement aux feuillets aortiques canins in vitro que les pathogènes qui sont des causes moins courantes d'EI. (88)

**Tableau II: Lien entre la porte d'entrée et le micro-organisme responsable de l'endocardite infectieuse.(89)**

| Porte d'entrée    | Microorganismes responsables              |
|-------------------|-------------------------------------------|
| • Dentaire        | - Streptocoque, groupe HACEK              |
| • Cutanée         | - Staphylocoques                          |
| • Génito-Urinaire | - Streptocoque groupe D, Entérocoques,BGN |
| • Digestive       | - Streptocoque groupe D, Entérocoques,BGN |
| • Cathéter        | - Staphylocoques, BGN,agent fongiques     |

-Interaction micro-organisme-ETNB :

Une fois la bactériémie établie avec un pathogène typique de l'EI, l'étape suivante est l'adhésion de l'organisme aux matrices de fibrine et de plaquettes de la ETNB.

Dans un modèle in vitro, ces organismes ont été associés à une adhésion accrue aux matrices fibrine-plaquettes par rapport à d'autres espèces. L'adhésion à l'ETNB est également une étape importante dans l'EI fongique. Alors que *Candida krusei* adhère peu et est une cause rare d'EI chez l'homme, *Candida albicans* adhère aux ETNB in vitro, produit facilement une EI expérimentale et est la cause la plus fréquente d'EI parmi les espèces de *Candida*.

-Mécanismes d'adhésion bactérienne à l'endocarde.

Bien que la liaison de l'agent pathogène à l'ETNB semble être une étape commune dans l'établissement de l'EI, le mécanisme par lequel cela se produit peut varier considérablement. Certains organismes semblent se lier aux composants de l'endothélium endommagé ou de l'ETNB, tels que la fibronectine, la laminine et le collagène. D'autres organismes peuvent se lier directement aux cellules endothéliales ou être internalisés par elles.

Cela semble être un mécanisme important par lequel *S. aureus* infecte les valves cardiaques. Dans ce modèle, l'adhésion est médiée par des protéines de surface spécifiques de *S. aureus* qui se lient à la fibrine, comme le facteur d'agglutination (Clf) et la coagulase. Il semble qu'il existe une "coopérativité" entre la liaison du fibrinogène et de la fibronectine dans l'induction de l'EI de *S. aureus*, dans laquelle les deux adhésines médient l'attachement initial aux végétations, mais la liaison à la fibronectine est cruciale pour la persistance des organismes sur le site endothélial valvulaire<sup>39</sup>. D'autres facteurs de virulence, tels que l' $\alpha$ -toxine, assurent ensuite la persistance et la prolifération au sein des végétations en cours de maturation.

En outre, il semble qu'un facteur clé de l'adhérence des streptocoques oraux à l'ETNB soit le dextran, qui est un polysaccharide extracellulaire complexe dérivé des bactéries. D'autres facteurs de virulence proposés qui médient l'adhésion streptococcique comprennent FimA, une protéine de surface qui fonctionne comme une adhésine dans la cavité buccale, l'adhésine Hsa qui se lie à l'acide sialique et une adhésine bactérienne codée par des phages qui médient une interaction complexe entre les bactéries, le fibrinogène et les plaquettes.

#### -Agrégation plaquettaire et évolution de la végétation.

Après la colonisation bactérienne de la valve, la végétation s'élargit par de nouveaux cycles de dépôt de fibrine et de plaquettes et de prolifération bactérienne. Certaines souches de bactéries sont de puissants stimulateurs de l'agrégation plaquettaire et de la réaction de libération des plaquettes (c'est-à-dire la dégranulation).

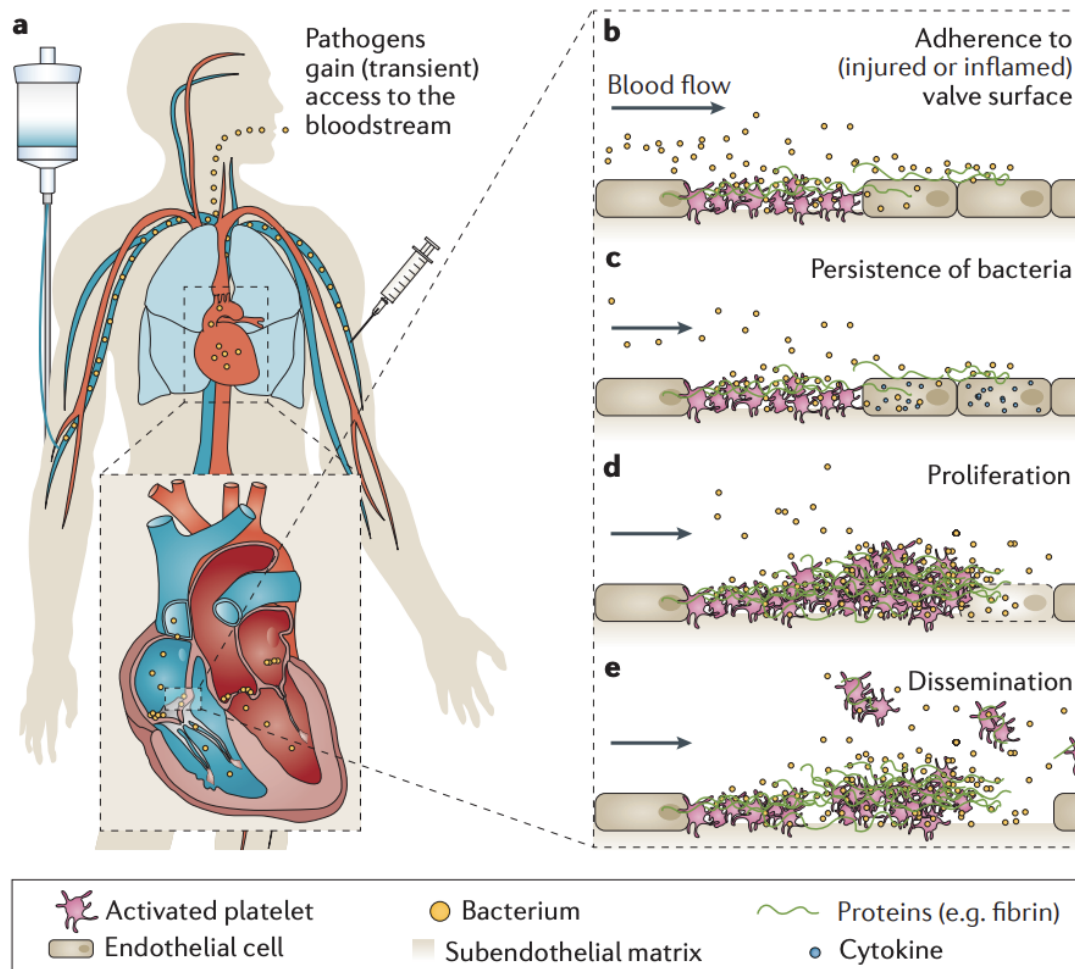
En général, les souches de staphylocoques et de streptocoques produisant l'EI agrègent plus activement les plaquettes que d'autres bactéries produisant moins fréquemment l'EI. *Streptococcus sanguinis* favorise l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire de deux antigènes bactériens de surface. *S. aureus* semble pouvoir se lier aux plaquettes par l'intermédiaire du facteur de von Willebrand dérivé des plaquettes ou directement au récepteur du facteur de von Willebrand.

Bien que les plaquettes soient des composants clés dans la pathogénèse de l'EI, elles jouent également un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre la prolifération des organismes dans la végétation cardiaque. Par exemple, les plaquettes phagocytent les staphylocoques circulants dans des vacuoles d'engloutissement qui fusionnent avec des  $\alpha$ -

granules. Ces  $\alpha$ -granules contiennent des peptides antimicrobiens appelés protéines microbicides plaquettaires (PMP).

Après internalisation par les cellules endothéliales in vitro, les micro-organismes tels que *S. aureus* provoquent une puissante réponse chimiokine pro-inflammatoire, y compris une expression accrue d'IL-6, d'IL-8 et de peptide chimio-tactique monocyttaire. Les monocytes sont attirés dans le microenvironnement des cellules endothéliales, où les bactéries circulantes peuvent alors se lier directement à leur surface, induisant la libération de thromboplastine tissulaire (facteur tissulaire). Cette libération amplifie la cascade procoagulante qui conduit à l'évolution progressive de la végétation.

La colonisation bactérienne déclenche des cycles supplémentaires de lésions endothéliales et de dépôt de thrombus, formant finalement une végétation infectée (figure 29A). La production d'un biofilm (agrégat bactérien multicouche contenant une matrice polysaccharidique et protéique) favorise la persistance bactérienne et contribue à la tolérance aux antibiotiques.(90)



**Figure 29: Physiopathologie de l'EI.(86)**

**a |** Les agents pathogènes pénètrent dans la circulation sanguine, par exemple par l'intermédiaire d'un cathéter intraveineux, d'une injection de drogue ou d'une source dentaire. **b |** Les agents pathogènes adhèrent à une zone de surface anormale de la valvule cardiaque. **c |** Certains pathogènes, comme *Staphylococcus aureus*, obtiennent un accès intracellulaire à l'endothélium de la valve. **d |** La végétation infectée est créée par l'enfouissement de l'organisme proliférant dans une matrice protectrice de molécules sériques. **e |** Les particules de végétation peuvent se détacher et se disséminer pour former des embolies. Celles-ci peuvent entraîner des complications, telles que des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, des anévrismes mycotiques et des infarctus ou des abcès dans des sites éloignés.

-Formation d'un biofilm.

Le rôle de la formation de "biofilms" dans la pathogénie et/ou l'évolution de l'EI fait l'objet d'un débat considérable. Il est clair que l'EI liée à des dispositifs cardiaques implantables peut évoquer des biofilms péri-appareils

-Réponse immunitaire :

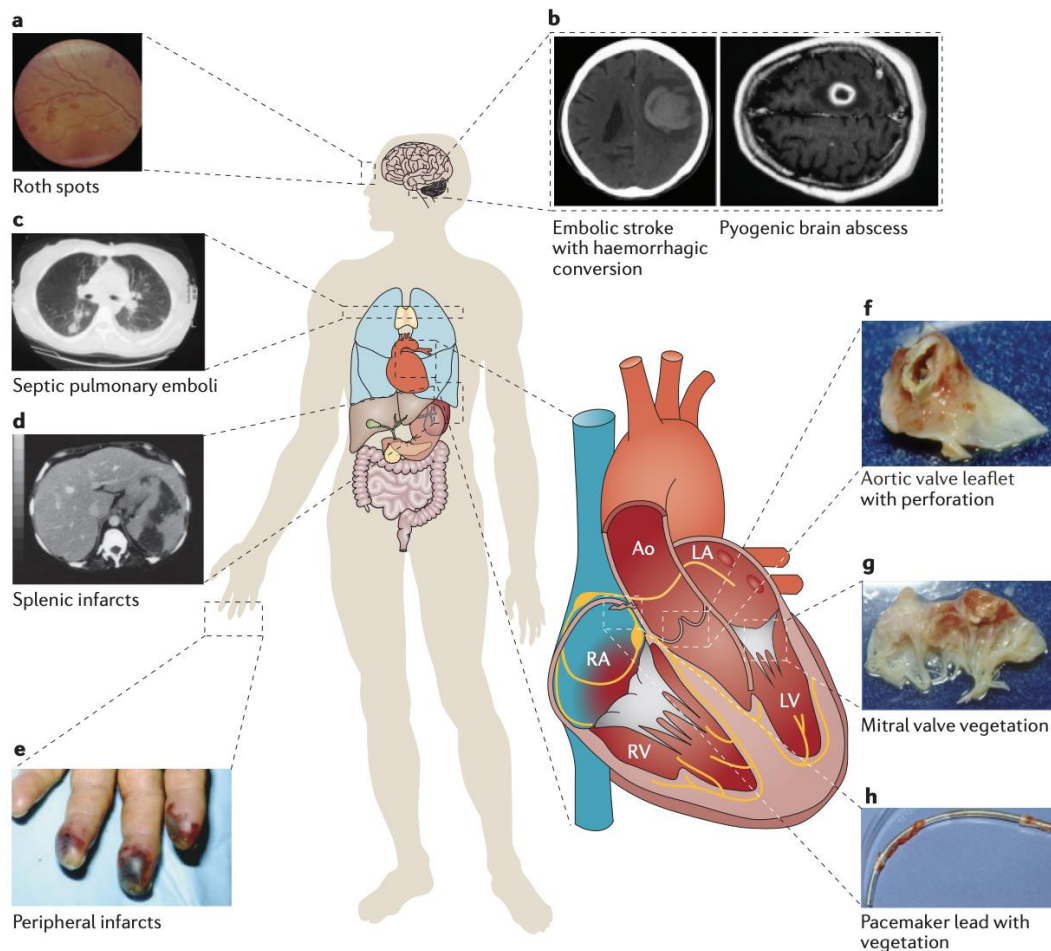
L'EI entraîne une stimulation de l'immunité humorale et cellulaire, qui se manifeste par une hypergammaglobulinémie, une splénomégalie et la présence de macrophages dans le sang périphérique. Plusieurs classes d'anticorps circulants sont produites en réponse à la bactériémie continue qui caractérise typiquement l'EI. Les anticorps opsoniques, les anticorps agglutinants, les anticorps fixant le complément, les cryoglobulines et les anticorps dirigés contre les protéines de choc thermique bactériennes et les macro-globulines sont produits par l'hôte dans un effort pour contrôler l'infection en cours.(91)

Cependant, dans certains cas, la réponse immunitaire peut être excessive et provoquer des dommages tissulaires supplémentaires.

Le facteur rhumatoïde (qui est un anticorps IgM anti-IgG) se développe chez environ la moitié des patients souffrant d'une IE d'une durée >6 semaines et diminue avec la thérapie antimicrobienne. Bien qu'il contribue à la pathogenèse en bloquant l'activité opsonisante des IgG, en stimulant la phagocytose ou en accélérant les lésions microvasculaires, il ne semble pas contribuer de manière significative à la glomérulonéphrite à complexes immuns associée à l'EI.(92) Les anticorps antinucléaires sont également présents dans l'EI et peuvent contribuer aux manifestations musculo-squelettiques, à la fièvre ou aux douleurs pleurales.

## **7. Manifestations Cliniques :**

En tant que maladie systémique, l'EI entraîne des changements pathologiques caractéristiques dans de multiples organes cibles. Des portions de la matrice fibrine-plaquettes de la végétation peuvent se détacher de la valve cardiaque infectée et voyager avec le sang artériel jusqu'à se loger dans un lit vasculaire en aval du cœur.(93) Ces embolies septiques peuvent toucher presque tous les organes du corps et se manifester cliniquement de plusieurs manières.



**Figure 30:Organes cibles de l' endocardite infectieuse.(88)**

### 7.1. Manifestations cardiaques :

Dans le cœur, la végétation classique se trouve généralement dans la ligne de fermeture d'un feuillet de valve sur la surface auriculaire des valves atrio-ventriculaires (valves mitrale et tricuspide) ou sur la surface ventriculaire des valves semi-lunaires (valves aortique et pulmonaire). Les végétations sont de taille variable et peuvent atteindre plusieurs centimètres de diamètre. L'infection peut entraîner la perforation d'un feuillet valvulaire ou la rupture de la corde tendineuse, du septum interventriculaire ou du muscle papillaire. Des abcès de l'anneau valvulaire avec formation de fistules dans le myocarde ou le sac péricardique peuvent en résulter, en particulier avec *S. aureus*. Enfin, des infarctus du myocarde peuvent survenir en

tant que complication embolique de l'EI, en particulier chez les patients atteints d'une EI de la valve aortique(94).

### **7.2. Syndrome infectieux :**

Jusqu'à 90 % des patients présentent de la fièvre, souvent associée à des symptômes systémiques tels que des frissons, un manque d'appétit et une perte de poids.

Une présentation atypique est fréquente chez les patients âgés ou immunodéprimés, chez qui la fièvre est moins fréquente que chez les individus plus jeunes.(95)

### **7.3. Manifestations cutanées :**

Les manifestations cutanées de l'EI comprennent des pétéchies, des infarctus cutanés, des ganglions d'Osler et des lésions de Janeway. Au niveau microscopique, les ganglions d'Osler consistent en une prolifération intinale artériolaire qui s'étend aux veinules et aux capillaires et peut s'accompagner de thrombose et de nécrose. Les lésions de Janeway sont causées par des embolies septiques et sont caractérisées par la présence de bactéries, de neutrophiles, de nécrose et d'hémorragies sous-cutanées.



**Figure 31: Les nodosités d'Osler dans l'endocardite infectieuse.**



**Figure 32: Multiples lésions de Janeway chez un patient atteint de EI.(96)**

#### **7.4. Manifestations pulmonaires.**

La douche thromboembolique - dans laquelle des "pluies" de minuscules embolies se logent dans de petits vaisseaux et les occluent - peut conduire à la formation d'embolies pulmonaires septiques, avec ou sans infarctus.

Ce phénomène est une complication fréquente de l'EI de la valve tricuspide ou d'autres sources de micro embolies, comme les cathéters veineux centraux, qui sont situés immédiatement "en amont" des poumons. Les embolies pulmonaires septiques s'accompagnent souvent d'une pneumonie, d'un épanchement pleural ou d'un empyème.

Bien que les embolies pulmonaires septiques apparaissent le plus souvent comme des densités périphériques en forme de coin sur les radiographies du thorax, des lésions arrondies en "boulet de canon" qui imitent les tumeurs peuvent parfois se développer.

### **7.5. Manifestations spléniques.**

Les infarctus spléniques sont fréquemment découverts lors de l'autopsie de patients décédés des suites de l'EI, mais ils peuvent aussi être cliniquement occultes. Les abcès spléniques ont tendance à être cliniquement apparents, avec douleur, fièvre et leucocytose. La splénomégalie est présente chez environ 10 % des patients atteints d'IE dans les pays développés et est plus fréquente chez les patients atteints d'EI chronique (telle que celle causée par la fièvre Q) que dans les cas aigus, peut-être en raison d'une réponse immunologique prolongée.

### **7.6. Manifestations neurovasculaires.**

Les anévrismes mycotiques sont des élargissements localisés des artères causés par l'infection de la paroi artérielle et peuvent être une caractéristique de l'EI aiguë ou peuvent être détectés des mois ou des années après un traitement réussi.

Ces anévrismes peuvent apparaître par l'un des mécanismes suivants : invasion bactérienne directe de la paroi artérielle avec formation ultérieure d'abcès ; occlusion embolique des vasa vasorum (qui sont de petits vaisseaux alimentant les parois de vaisseaux plus grands) ; ou dépôt de complexes immuns entraînant une lésion de la paroi artérielle. Les anévrismes mycotiques ont tendance à se former aux points de bifurcation, le plus souvent dans les vaisseaux cérébraux, bien que presque tous les lits vasculaires puissent être touchés.

Les anévrismes cérébraux peuvent être symptomatiques, notamment en cas de complications hémorragiques, mais ils peuvent également être découverts chez des patients ne présentant pas de symptômes neurologiques. Par exemple, dans une série prospective, 10 des 130 patients consécutifs atteints d'IE et ayant subi un dépistage par IRM cérébrale avec angiographie (technique appelée angiographie par résonance magnétique) présentaient des anévrismes cérébraux cliniquement silencieux(97).

Environ 80% de tous les patients interrogés par angiographie par résonance magnétique dans cette étude<sup>82</sup> présentaient des "microbleeds" asymptomatiques dans de petits vaisseaux cérébraux périphériques ; on ne sait pas si ces microbleeds prédisent le risque futur d'hémorragie intracérébrale symptomatique.

Les manifestations neurologiques de l'IE sont le plus souvent dues à des embolies cérébrales. Celles-ci sont cliniquement apparentes chez environ 20 à 30 % des patients atteints d'IE. Toutefois, si l'on procède systématiquement à l'IRM des patients asymptomatiques atteints d'IE, la majorité d'entre eux présenteront des signes de complications cérébro-vasculaires. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux dans l'IE est de 4,82 cas pour 1 000 jours-patients au cours de la première semaine de l'IE et diminue rapidement après le début de l'antibiothérapie(98).

### **7.7. Manifestations oculaires.**

Les patients atteints d'IE peuvent présenter des taches de Roth dans les yeux. Ces phénomènes immunologiques apparaissent à l'examen du fond d'œil comme des hémorragies rétiniennes avec un centre pâle (Figure. 33).

Au microscope, il s'agit de bouchons de fibrine et de plaquettes ou de lymphocytes entourés d'œdème et d'hémorragie dans la couche de fibres nerveuses de la rétine<sup>89</sup>. En outre, un ensemencement bactériémique direct de l'œil peut se produire, provoquant une endophtalmie (c'est-à-dire une inflammation de la paroi des cavités intraoculaires) impliquant le vitré et/ou l'humeur aqueuse<sup>90</sup>. L'endophtalmie est particulièrement fréquente en cas d'infection infectieuse à *S. aureus*. Par exemple, dans une cohorte prospective de patients atteints de bactériémie à *S. aureus*, 10 patients sur 23 (43 %) qui avaient une IE présentaient également une infection oculaire(99).



**Figure 33: Fond d'oeil montrant plusieurs taches de Roth**

## **8. Paraclinique :**

Le diagnostic de l'EI nécessite généralement une combinaison de résultats cliniques, microbiologiques et échos cardiographiques.

### **8.1. Microbiologie**

#### **8.1.1. Hémocultures**

C'est pourquoi les hémocultures sont le test standard pour déterminer l'étiologie microbiologique de l'endocardite infectieuse. Les hémocultures de routine incubées sur des systèmes modernes d'hémoculture automatisés à contrôle continu permettent de récupérer presque tous les agents de l'endocardite facilement cultivables sans test spécialisé supplémentaire, tel qu'une incubation prolongée ou une sous-culture terminale. Les recommandations concernant le nombre d'hémocultures et le moment de leur réalisation diffèrent d'un ensemble de lignes directrices à l'autre.

L'American Heart Association et la Société européenne de cardiologie recommandent au moins trois séries d'hémocultures prélevées sur des sites de ponction veineuse différents, avec un intervalle d'au moins 1 heure entre le premier et le dernier prélèvement (100).

La British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) recommande de prélever deux séries d'hémocultures à moins d'une heure d'intervalle chez les patients suspectés d'endocardite et de septicémie aiguë et trois séries d'hémocultures espacées de  $\geq 6$  h en cas de suspicion d'endocardite subaiguë ou chronique.(101)



**Figure 34:flacons d'hémoculture dans le cadre du diagnostic d'une bactériémie ou d'une endocardite infectieuse.**

Les temps d'incubation standard des hémocultures de 5 jours sont suffisants pour la récupération de presque toutes les causes cultivables d'endocardite, y compris les espèces de *Candida*.

Les organismes HACEK étaient traditionnellement considérés comme difficiles à détecter dans les hémocultures en raison de leur nature fastidieuse ; par conséquent, dans le passé, des durées d'incubation prolongées étaient conseillées.

Avec les systèmes d'hémoculture actuels, une incubation prolongée (et une sous-culture aveugle terminale) n'est pas nécessaire pour la récupération de ces organismes, car ils sont facilement cultivés et détectés au cours de la période d'incubation standard de 5 jours.

Les systèmes d'hémoculture actuels contiennent également des suppléments suffisants pour favoriser la croissance des espèces *Abiotrophia* et *Granulicatella* (streptocoques à variante nutritionnelle). Les espèces de *Brucella* sont des causes peu fréquentes d'endocardite aux États-Unis, et la détection dans les hémocultures de routine est généralement réalisée au cours de la période d'incubation standard de 5 jours ; en particulier, les tests sérologiques peuvent être utiles si les expositions suggèrent une endocardite à *Brucella*. *Cutibacterium* (anciennement *Propionibacterium*) acnes mérite toutefois une attention particulière, car certaines souches de cette espèce peuvent nécessiter une incubation prolongée des hémocultures (par exemple, 14 jours).

Les directives du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommandent une sous-culture terminale sur gélose au chocolat si les hémocultures sont négatives au bout de 5 jours et qu'un diagnostic d'endocardite est envisagé. Cependant, les preuves actuelles ne soutiennent pas l'utilité de la sous-culture aveugle et cette pratique n'est pas recommandée dans les lignes directrices de la BSAC.

**Tableau III: les causes principales d'hémocultures négatives dans l'endocardite(102)**

| Etiologies                                                 | Microorganismes en cause                                                                                                                                                                                                       | Fréquence, porte d'entrée, valvulopathie préexistante ou non                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endocardite « décapitée »</b>                           | – Un traitement antibiotique administré avant la réalisation des hémocultures                                                                                                                                                  | Première cause d'EI à hémocultures négatives                                                                                                                                                                          |
| <b>Présence d'un germe de culture difficile</b>            | – bactéries du groupe HACCEK 4: <i>Haemophilus aphrophilus</i> / <i>paraphrophilus</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> et le genre <i>Kingella</i> | 3 % des EI<br>Porte d'entrée dentaire et ORL<br>Valves natives                                                                                                                                                        |
|                                                            | – <i>Bartonella</i> spp                                                                                                                                                                                                        | 3 % des EI<br>B. <i>quintana</i> : patients en situation de précarité, pas de valvulopathie connue<br>B. <i>henselae</i> : sujets immunocompétents, valvulopathie préexistante ; contact avec les chats               |
|                                                            | – streptocoques déficients (renommés <i>Abiotrophia</i> spp, <i>Granulicatella</i> spp)                                                                                                                                        | 1 à 2 % des EI<br>Porte d'entrée ORL<br>Valves natives                                                                                                                                                                |
|                                                            | – <i>Brucella</i> spp ( <i>B. melitensis</i> +++)                                                                                                                                                                              | < 1 à 3 % des EI<br>Contamination directe au contact d'animaux infectés ou indirecte (ingestion de produits laitiers contaminés ou inhalation de poussières de litière)<br>Valvulopathie préexistante le plus souvent |
| <b>Présence d'un mycète</b>                                | – <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp                                                                                                                                                                                   | 1 à 5 % des EI<br>doivent être suspectés lors d'endocardites postopératoires, sur prothèses cardiaques et chez des toxicomanes.                                                                                       |
| <b>Présence d'un germe non cultivable sur milieu usuel</b> | – <i>Coxiella burnetii</i>                                                                                                                                                                                                     | 3 à 5% des EI<br>Zoonose<br>valvulopathie préexistante / prothèse valvulaire                                                                                                                                          |
|                                                            | – <i>Tropheryma whippelii</i>                                                                                                                                                                                                  | Exceptionnel- Valve native                                                                                                                                                                                            |
|                                                            | – <i>Legionella pneumophila</i> ,                                                                                                                                                                                              | Rare –prothèse valvulaire                                                                                                                                                                                             |
|                                                            | – <i>Chlamydia</i> spp,<br>– <i>Mycoplasma</i> spp                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |

L'endocardite fongique est le plus souvent causée par des espèces de *Candida*, qui doivent être cultivées dans les hémocultures de routine. Les causes fongiques non candidosiques de l'endocardite (par exemple *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*) sont rares, nécessitent des tests spécialisés (par exemple détection d'antigènes, hémocultures fongiques spécialisées) et ne doivent être envisagées que chez les patients présentant des risques spécifiques pour ces types d'endocardite (par exemple tumeur maligne, utilisation de drogues injectables, exposition prolongée aux soins de santé, présence d'une prothèse valvulaire) après que les étiologies plus courantes ont été exclues.

### **8.1.2. DIAGNOSTIC DE L'ENDOCARDITE À HEMOCULTURE NÉGATIVE**

Les hémocultures sont négatives dans 2 à 40 % des cas d'endocardite, certaines études rapportant des taux d'hémocultures négatives allant jusqu'à 71 % (103,104). Les causes de ce que l'on appelle l'"endocardite à culture négative" se répartissent en deux catégories : des hémocultures négatives dues à un traitement antibactérien concomitant ou antérieur ou la présence d'un organisme qui ne se développe pas dans les hémocultures de routine, la première catégorie étant la plus fréquente. Même s'ils sont jugés nécessaires, les agents antibactériens ne doivent pas être administrés aux patients soupçonnés d'endocardite tant que les hémocultures n'ont pas été prélevées. Dans les cas où des antibiotiques ont été administrés avant le prélèvement des hémocultures, on peut envisager d'arrêter les antibiotiques si possible, et de reprendre les hémocultures après une période sans antibiotiques. Bien qu'il soit recommandé d'interrompre le traitement antimicrobien pendant 7 à 10 jours, la durée idéale d'interruption du traitement est inconnue et peut varier en fonction de l'organisme infectieux, des antibiotiques utilisés et de la durée du traitement administré(101). Néanmoins, de nombreux patients atteints d'endocardite bactérienne reçoivent des antibiotiques sans que des hémocultures aient été prélevées de manière appropriée, ce qui obscurcit le diagnostic microbiologique ultérieur de l'endocardite.

Un certain nombre d'outils microbiologiques ont été développés pour faciliter l'identification d'un agent infectieux chez les patients suspectés d'endocardite et dont les hémocultures sont négatives. Ces technologies doivent être intégrées dans une stratégie multimodale afin d'optimiser la détection de l'agent étiologique en cas d'endocardite à culture négative.

### **8.1.3. Tests sérologiques.**

Pour les organismes qui ne se développent pas dans les cultures bactériennes de routine (par exemple, *C. burnetii*) ou qui sont particulièrement fastidieux (par exemple, les espèces de *Bartonella*), l'évaluation sérologique peut aider au diagnostic. Dans une étude, lorsqu'il était évalué en conjonction avec les hémocultures, le test sérologique systématique permettait d'établir un diagnostic étiologique chez 8 % (34/425) de patients supplémentaires (103). Dans

une autre étude portant sur l'endocardite à culture négative, la sérologie a permis de poser un diagnostic dans 77 % (268/348) des cas (105).

Les organismes pour lesquels les tests sérologiques se sont avérés utiles au diagnostic de l'endocardite sont *C. burnetii* et les espèces de *Bartonella* (et, dans les régions où l'endocardite à *Brucella* est présente, les espèces de *Brucella*).

En général, ces agents pathogènes provoquent une endocardite subaiguë qui se traduit par des titres élevés d'IgG. La sérologie de *C. burnetii* est le test sérologique le mieux établi pour le diagnostic de l'endocardite et fait partie des principaux critères des critères de Duke modifiés ((100), (106)).

Dans la fièvre Q chronique avec endocardite, des titres d'IgG antiphase I de *C. burnetii*  $\geq 1:800$  sont diagnostiques.

#### **8.1.4. Histopathologie.**

Une intervention chirurgicale est pratiquée dans 25 à 53% des cas d'endocardite ((107), 23). Si un diagnostic microbien n'a pas été établi au moment de l'intervention chirurgicale (par exemple, par des hémocultures positives ou une sérologie *C. burnetii* positive), le tissu valvulaire excisé doit être soumis à une évaluation histopathologique et microbiologique.

Si un diagnostic microbien a déjà été établi, il n'est généralement pas nécessaire de procéder à des tests microbiologiques supplémentaires, bien qu'une évaluation histopathologique soit souvent effectuée.

#### **8.1.5. Culture.**

L'identification de micro-organismes par culture des végétations cardiaques est considérée comme un critère pathologique, répondant à la définition de l'endocardite certaine selon les critères de Duke modifiés ; par conséquent, les valves excisées sont souvent soumises au laboratoire de microbiologie pour culture et coloration de Gram(100). Les recommandations actuelles pour le diagnostic de l'endocardite préconisent également la culture du tissu valvulaire, les résultats de la culture étant utilisés pour déterminer la durée du traitement antimicrobien postopératoire ((100), (95), (101)). La coloration de Gram des tissus traités au laboratoire de microbiologie peut être plus sensible que la coloration de Gram histopathologique des coupes

de tissus (81 % contre 67 % dans une étude) ; cependant, dans 10 % des cas, la coloration de Gram histopathologique a détecté des organismes alors que la coloration de Gram microbiologique était négative

#### **8.1.6. Techniques moléculaires.**

Les méthodes moléculaires sont de plus en plus utilisées pour faciliter le diagnostic de l'endocardite à culture négative et ont été appliquées à la fois au sang et au tissu valvulaire excisé. Les méthodes moléculaires utilisées pour le diagnostic de l'endocardite comprennent la PCR spécifique de l'organisme et la PCR bactérienne à large spectre suivie d'un séquençage. Actuellement, ces techniques ne sont pas largement disponibles dans les laboratoires de microbiologie clinique, mais il existe des tests développés en laboratoire (TLD) réalisés dans des laboratoires de référence spécialisés et dans de grands laboratoires cliniques. Des TLD utilisant des amorces spécifiques à un organisme ont été mis au point pour *C. burnetii*, *Bartonella species*, *T. whipplei*, *C. acnes* et *M. hominis*, entre autres.

### **8.2. UNE PROPOSITION D'ALGORITHME DE DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE DE L'ENDOCARDITE**

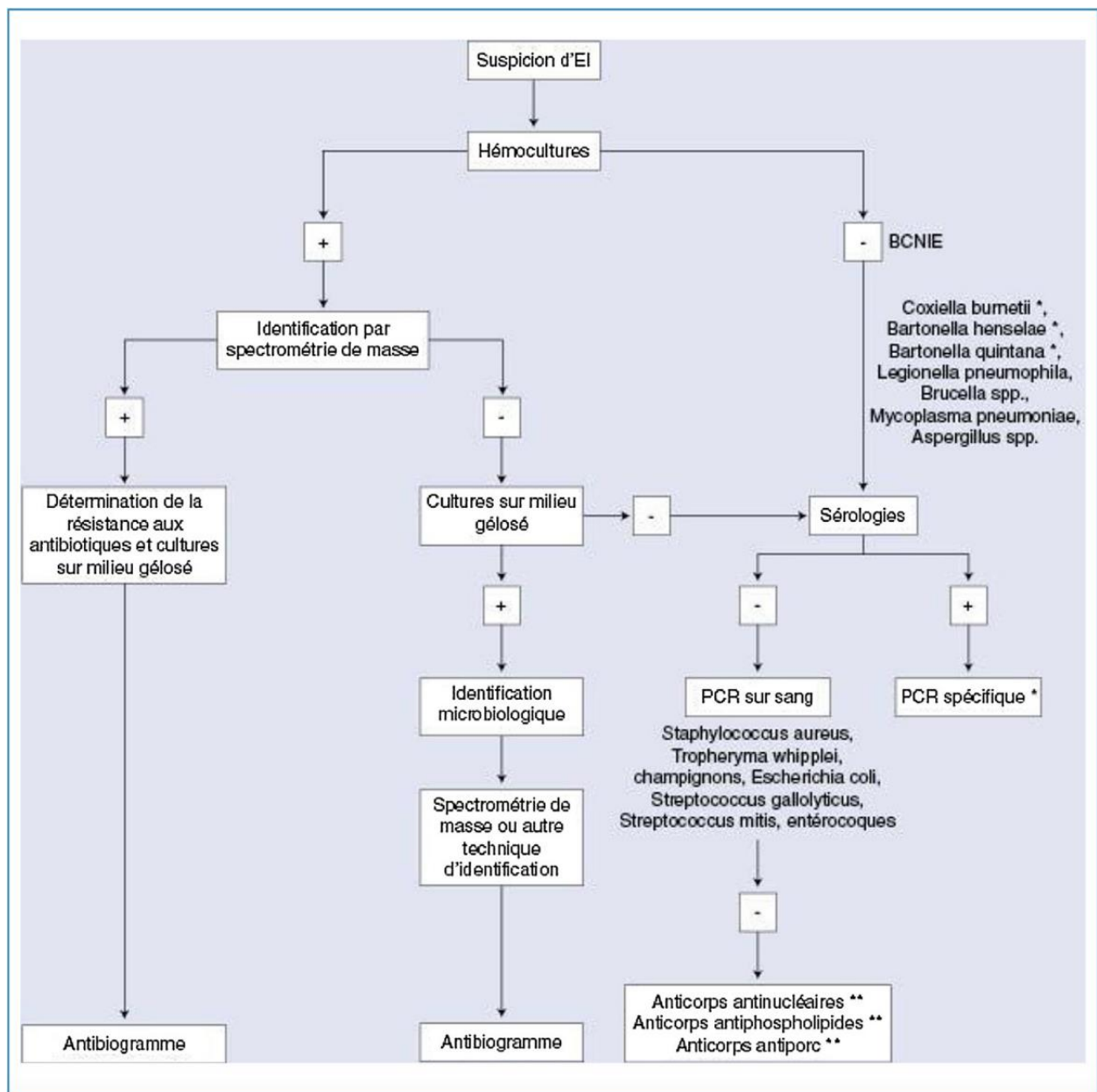
Une stratégie de test multimodale pour le diagnostic de l'endocardite à culture négative, faisant appel à la culture, à la sérologie, à l'histopathologie et à l'analyse moléculaire, est essentielle pour obtenir une sensibilité et une spécificité optimales dans l'identification d'une étiologie infectieuse afin d'aider les cliniciens à choisir la thérapie antimicrobienne idéale. La figure 2 présente une proposition de stratégie d'analyse. Cet algorithme doit être appliqué dans le contexte de l'évaluation clinique du patient et d'autres résultats (par exemple, l'échocardiographie) qui confirment le diagnostic d'endocardite.

Des hémocultures positives sont le moyen standard de diagnostic microbien de l'endocardite infectieuse ; les hémocultures doivent être prélevées avant l'instauration d'une antibiothérapie. En cas d'endocardite à culture positive (c'est-à-dire deux hémocultures positives), aucun test microbiologique supplémentaire n'est nécessairement nécessaire, bien qu'une évaluation histopathologique du tissu valvulaire, s'il est excisé, soit généralement effectuée pour confirmer le diagnostic d'endocardite.

En cas d'endocardite à culture négative, il convient de procéder à une sérologie de *C. burnetii* et de *Bartonella* et d'envisager la réalisation d'une PCR de *T. whipplei* sur le sang. Si le patient subit une résection valvulaire, il est recommandé de procéder à une histopathologie et à une coloration de la valve réséquée.

Si un diagnostic microbiologique n'a pas été établi, l'analyse moléculaire du tissu valvulaire fraîchement excisé (ou du tissu valvulaire fixé au formol et inclus en paraffine si le tissu frais n'est pas disponible) doit être guidée par l'évaluation histopathologique et comprend une PCR bactérienne à large spectre ainsi que des tests PCR spécifiques pour *T. whipplei*, *C. burnetii* et les espèces de *Bartonella*.

Idéalement, un échantillon représentatif de tissu valvulaire devrait être spécifiquement prélevé dans la salle d'opération pour les tests moléculaires. Avec l'avènement et la disponibilité des tests moléculaires, la culture systématique du tissu valvulaire semble avoir moins de valeur que les tests moléculaires, et les tests moléculaires devraient être prioritaires si l'on ne dispose pas de suffisamment de tissu pour tous les tests. Si aucun signe d'inflammation aiguë ou d'autres caractéristiques histologiques d'endocardite n'est détecté lors de l'examen du tissu valvulaire par un expert, et qu'aucun organisme n'est détecté par des colorations spéciales, des étiologies non infectieuses doivent être envisagées.(108)



**Figure 35:Algorithme de diagnostic microbiologique dans l'EI à culture positive et à culture négative(109)**

### **8.3. Autres examens Biologique :**

Outre les examens microbiologiques et d'imagerie spécialisés, un certain nombre d'examens de laboratoire et de biomarqueurs ont été évalués dans les syndromes de sepsis et d'endocardite. Le grand nombre de biomarqueurs potentiels proposés reflète la pathophysiologie complexe du processus pathologique, impliquant des processus pro- et anti-inflammatoires, des réactions humorales et cellulaires et des anomalies à la fois circulatoires et des organes terminaux.

Une NFS : pouvant montrer : - Une anémie d'origine inflammatoire (75% des cas) ou hémolytique (surtout si prothèse valvulaire). Une hyperleucocytose (dans 25% des cas). - Une thrombopénie, d'origine septique ou parfois traduisant une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dans les formes sévères.

• Un bilan inflammatoire : - Procalcitonine - Une VS + CRP augmentées : excellents paramètres pour suivre l'évolution. - Fibrinogène et gammaglobulines augmentées.

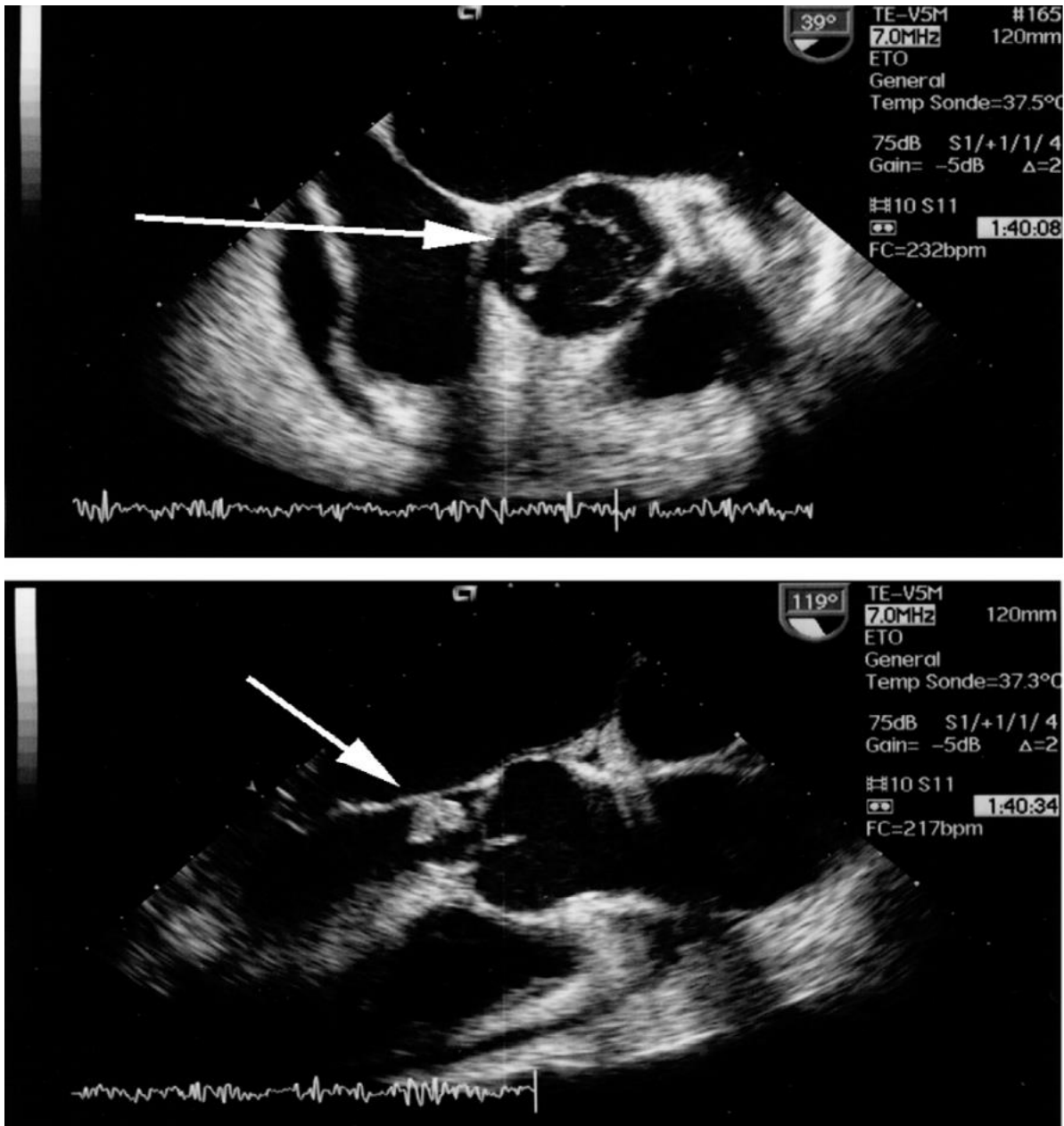
### **8.4. Imagerie :**

#### **8.4.1. Échocardiographie :**

L'échocardiographie est la deuxième pierre angulaire des efforts diagnostiques et doit être réalisée chez tous les patients chez qui l'on suspecte une IE(100). L'échocardiographie pour le diagnostic de l'EI repose principalement sur la détection de la végétation, l'évaluation du degré de lésion vasculaire, les anomalies hémodynamiques qui en résultent et l'observation des complications.

Les végétations sont un indicateur spécifique pour le diagnostic de l'EI. La détection échographique d'une végétation certaine joue souvent un rôle très important dans le diagnostic d'une suspicion d'EI.

La sensibilité de l'ETT est variable, elle est plus élevée dans l'EI du côté droit en raison de la proximité des valves tricuspide et pulmonaire avec la paroi thoracique. L'échocardiographie transoesophagienne (ETO) est plus sensible que l'ETT pour la détection des végétations et d'autres manifestations intracardiaques de l'EI, en particulier en présence de prothèses valvulaires(110)



**Figure 36:Échocardiographie Trans œsophagienne montrant une végétation aortique (flèche)(109)**

Selon une étude menée en 2019 en Chine, L'échocardiographie a montré que le diamètre de la végétation était de 2 à 25 mm et qu'elle se présentait sous la forme de masses floculées, semblables à des cordons, de morphologie irrégulière. Les analyses statistiques ont montré que la sensibilité de la détection des végétations par échocardiographie transthoracique est de 60 à

75 %, et celles par ETO est supérieure à 95 %. L'échocardiographie transthoracique permet de détecter rapidement et précisément les végétations et de déterminer avec précision leur taille, leur nombre et leur localisation. La végétation ventriculaire gauche était plus fréquente chez les 87 patients chez qui l'échocardiographie transthoracique a permis de diagnostiquer une EI dans cette étude (une atteinte des valves aortique et mitrale a été détectée chez 37 et 34 patients, respectivement)(111)

#### **8.4.2. Tomographie multi coupes**

Les risques potentiels d'embolisation de la végétation et/ou de décompensation hémodynamique pendant la coronarographie (lorsqu'elle est indiquée) ont conduit à des propositions visant à considérer la coronarographie par MSCT comme une technique alternative pour certains patients atteints d'endocardite(112).

La TDM peut être utilisée pour détecter les abcès/pseudo-anévrysmes avec une précision diagnostique similaire à celle de l'ETO, et elle est peut-être supérieure dans la fourniture d'informations concernant l'étendue et les conséquences de toute extension péri valvulaire, y compris l'anatomie des pseudo-anévrysmes, des abcès et des fistules.(113)

Dans l'EI aortique, la TDM peut également être utile pour définir la taille, l'anatomie et la calcification de la valve aortique, de la racine et de l'aorte ascendante, ce qui peut être utilisé pour éclairer la planification chirurgicale. En cas d'endocardite pulmonaire/droite, la tomodensitométrie peut révéler une maladie pulmonaire concomitante, y compris des abcès et des infarctus. Dans l'évaluation du dysfonctionnement des prothèses valvulaires, une étude récente a suggéré que le MSCT pourrait être équivalent ou supérieur à l'échocardiographie pour la mise en évidence des végétations, abcès, pseudo-anévrysmes et déhiscences liés aux prothèses(114). Cependant, il n'existe pas d'études comparatives de grande envergure entre les deux techniques, et l'échocardiographie doit toujours être réalisée en premier lieu.

#### **8.4.3. Imagerie par résonance magnétique**

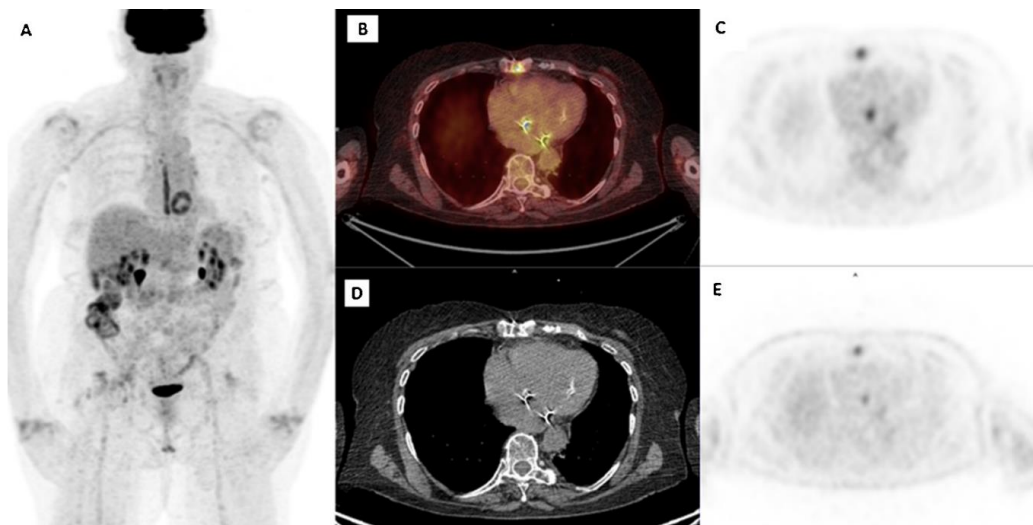
En raison de sa sensibilité supérieure à celle de la tomodensitométrie, l'IRM augmente la probabilité de détecter les conséquences cérébrales de l'EI. Différentes études incluant une

IRM cérébrale systématique au cours de l'IE aiguë ont constamment rapporté des lésions fréquentes, chez 60 à 80 % des patients.

#### 8.4.4. Imagerie nucléaire

Avec l'introduction d'équipements hybrides pour la médecine nucléaire conventionnelle [par exemple, la tomographie par émission monophotonique (TEMP)/TC] et la TEP (c'est-à-dire la TEP/TDM), les techniques moléculaires nucléaires sont en train de devenir une méthode complémentaire importante pour les patients chez qui l'on suspecte une IE et qui présentent des difficultés diagnostiques.

La principale valeur ajoutée de ces techniques est la réduction du taux d'IE mal diagnostiquée, classée dans la catégorie "IE possible" selon les critères de Duke, et la détection d'événements infectieux emboliques et métastatiques périphériques(115). Les limites de l'utilisation de la TEP/TDM au 18F-FDG sont représentées par la localisation des emboles septiques dans le cerveau, en raison de la forte absorption physiologique de ce traceur dans le cortex cérébral et du fait qu'à cet endroit, les infections métastatiques se situent généralement à 5 mm, le seuil de résolution spatiale des scanners TEP/TDM actuels. Il faut donc être prudent.



**Figure 37: TEMP d'une endocardite infectieuse sur prothèse valvulaire. (A) Hyperfixation annulaire en projection cardiaque sur le MIP 3D. (B, C, D) Hyperfixation en regard de la prothèse valvulaire mitrale. (E) Persistance de l'hyperfixation sur les coupes non corrigées d'atténuation.(116)**

## 9. Critères Diagnostic

Les critères de Duke originaux et modifiés par la suite constituent la stratégie diagnostique de référence actuelle, qui est à la fois sensible et spécifique pour l'EI. Les critères originaux de Duke ont été évalués dans de multiples études(117) portant sur des populations géographiquement et cliniquement diverses, confirmant leur sensibilité et leur spécificité élevées.

Les critères de Duke modifiés classent les patients suspects d'IE en trois catégories - IE "certaine", "possible" et "rejetée" - sur la base de critères majeurs et/ou mineurs (ENCADRE 1). Les critères microbiologiques constituent le premier critère majeur, avec un poids diagnostique accordé à la bactériémie avec des agents pathogènes qui causent généralement l'EI.

Pour les organismes dont l'association avec l'EI est plus faible, des hémocultures positives persistantes sont nécessaires. Le deuxième critère majeur est la preuve d'une atteinte endocardique, démontrée par l'échocardiographie ou la constatation d'une nouvelle régurgitation valvulaire. Les critères mineurs comprennent une affection cardiaque prédisposante ou une UDI, de la fièvre, des phénomènes vasculaires, des phénomènes immunologiques ou des preuves microbiologiques qui ne répondent pas à un critère majeur.

Cette classification a une sensibilité globale d'environ 80 % lorsque les critères sont évalués à la fin du suivi des patients dans les études épidémiologiques.(118)Cependant, les critères de Duke modifiés montrent une précision diagnostique moindre pour le diagnostic précoce dans la pratique clinique, en particulier dans le cas de l'endocardite à valve prothétique (EVP) et de l'EI à sonde de stimulateur cardiaque ou de défibrillateur, pour lesquelles l'échocardiographie est normale ou non concluante dans jusqu'à 30 % des cas.

L'algorithme diagnostique 2015 de l'ESC a intégré une imagerie multimodale supplémentaire (comme la tomodensitométrie cardiaque, la TEP-TDM ou la tomodensitométrie à émission monophotonique marquée par des leucocytes) pour la situation difficile d'une PVIE "possible" ou "rejetée" selon les critères de Duke modifiés, mais avec un niveau de suspicion élevé persistant pour l'EI.(95)

**Tableau IV: Les critères de diagnostic de l'EI de la Duke Université modifiés et par l'ESC**

| <b>Critères majeurs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Hémocultures positives</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– présence dans deux hémocultures différentes de micro-organismes communément rencontrés dans l'EI : <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, micro-organismes du groupe HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>; ou entérocoques (en l'absence de foyer primaire);</li> <li>– ou hémocultures positives de façon persistante pour des micro-organismes susceptibles d'engendrer une EI : au moins 2 hémocultures prélevées à plus de 12 heures d'intervalle; ou 3 sur 3, ou la majorité d'au moins 4 hémocultures prélevées à plus d'une heure d'intervalle entre la première et la dernière;</li> <li>– ou une seule hémoculture positive à <i>Coxiella burnetii</i> ou titre d'anticorps antiphase I IgG &gt; 1/800.</li> </ul> </li> <li>● <b>Imagerie en faveur d'une EI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– échocardiographie montrant des signes d'EI : végétation, abcès, pseudo-anévrisme, fistule intracardiaque, perforation ou anévrisme valvulaire; ou désinsertion partielle, nouvellement apparue, d'une prothèse valvulaire;</li> <li>– <b>activité anormale autour du site d'implantation d'une prothèse valvulaire, détectée par un PET-scanner au <sup>18</sup>FDG (uniquement si la prothèse a été implantée depuis plus de 3 mois) ou un SPECT-scanner aux leucocytes marqués;</b></li> <li>– <b>lésion para-valvulaire certaine au scanner cardiaque.</b></li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Critères mineurs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– prédisposition : atteinte cardiaque prédisposante ou toxicomanie par voie intraveineuse;</li> <li>– température ≥ 38 °C;</li> <li>– phénomènes vasculaires (<b>y compris ceux détectés uniquement par un examen d'imagerie</b>) : embolie artérielle majeure, infarctus pulmonaire septique, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragies conjonctivales, lésions de Janeway;</li> <li>– phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, nodosités d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde;</li> <li>– évidence microbiologique : hémoculture(s) positive(s) ne réunissant pas les critères majeurs ci-dessus, ou évidence sérologique d'une infection en évolution due à un micro-organisme pouvant causer une EI.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## 10. Complications :

### 10.1. -Cardiaques :

Les complications cardiaques sont les plus fréquentes chez les patients atteints d'IE, puisqu'elles concernent un tiers à la moitié des patients (119).

#### 10.1.1. Insuffisance Cardiaque :

L'insuffisance cardiaque est la complication la plus fréquente de l'EI et représente l'indication chirurgicale la plus fréquente dans l'EI. L'insuffisance cardiaque est observée dans

42 à 60 % des cas d'endocardite sur valve native et est plus souvent présente lorsque l'EI affecte la valve aortique plutôt que la valve mitrale. (120)

L'insuffisance cardiaque est principalement due à l'apparition ou à l'aggravation d'une régurgitation aortique ou mitrale sévère, bien que les fistules intracardiaques et, plus rarement, l'obstruction valvulaire puissent également entraîner une insuffisance cardiaque(121).

La régurgitation valvulaire dans les EI natifs peut résulter d'une rupture de la corde mitrale, d'une rupture du feuillet (feuillet battant), d'une perforation du feuillet ou d'une interférence de la masse végétale avec la fermeture du feuillet. Une situation particulière est l'infection du feuillet mitral antérieur secondaire à un jet régurgitant infecté d'une EI aortique primaire.(122)La formation d'anévrisme qui en résulte sur le côté auriculaire du feuillet mitral peut ultérieurement conduire à une perforation mitrale.

La présentation clinique de l'IC peut inclure la dyspnée, l'œdème pulmonaire et le choc cardiogénique.

Outre les résultats cliniques, l'ETT est d'une importance cruciale pour l'évaluation initiale et le suivi. La perforation valvulaire, les lésions mitrales secondaires et les anévrismes sont mieux évalués par l'ETO.(123),65,214 L'échocardiographie est également utile pour évaluer les conséquences hémodynamiques du dysfonctionnement valvulaire, la mesure de la pression de l'artère pulmonaire, la détection de l'épanchement péricardique et l'évaluation et le suivi de la fonction systolique du ventricule gauche et des pressions de remplissage des cœurs gauche et droit.

#### **10.1.2. Persistance de l'infection ;**

La définition de l'infection persistante est arbitraire et consiste en une fièvre et des cultures positives persistantes après 7 à 10 jours de traitement antibiotique.

La persistance de la fièvre peut être liée à plusieurs facteurs, notamment une antibiothérapie inadéquate, des organismes résistants, des cathéters infectés, une infection locale non contrôlée, des complications emboliques ou un site d'infection extracardiaque et une réaction indésirable aux antibiotiques.(124)

L'extension péri valvulaire de l'EI est la cause la plus fréquente d'infection non contrôlée et est associée à un mauvais pronostic et à une forte probabilité de devoir recourir à la chirurgie. Les complications péri valvulaires comprennent la formation d'abcès, de pseudo-anévrismes et de fistules.(125)

L'abcès péri valvulaire est plus fréquent dans l'EI aortique (10-40% dans la NVE), et il est fréquent dans la EVP (56-100%).(124) Dans l'EI mitrale, les abcès péri valvulaires sont généralement situés postérieurement ou latéralement. Dans l'EI aortique, l'extension péri valvulaire se produit le plus souvent dans la fibrose inter valvulaire mitrale-aortique.

### **10.1.3. Troubles de conduction :**

Les troubles de la conduction sont des complications peu fréquentes de l'EI. D'après les données des registres de patients, leur fréquence se situe entre 1 et 15 % des cas et leur présence est associée à un pronostic plus défavorable et à une mortalité plus élevée.

Les anomalies de la conduction (principalement des blocs auriculo-ventriculaires du premier, deuxième et troisième degré, rarement des blocs de branche) sont dues à la propagation de l'infection au-delà de l'endocarde, des valves aux voies de conduction, et sont généralement associées à des complications péri valvulaires. Le bloc auriculo-ventriculaire complet est le plus souvent associé à une atteinte des valves gauches (aortique, 36% ; mitrale, 33%).

L'apparition d'anomalies de conduction lors du suivi électrocardiographique des patients atteints d'endocardite peut donc alerter les médecins sur l'apparition de complications péri valvulaires. En cas d'embolisation de fragments de végétation dans une artère coronaire, l'ischémie myocardique qui en résulte peut-être le substrat de l'apparition de tachyarythmies.(126)

Dans une étude réalisée au Duke Medical Center sur des patients atteints d'endocardite, 26 % d'entre eux présentaient des anomalies de conduction. Le type le plus communément identifié était le premier degré atrio-ventriculaire,

#### **10.1.4. Embolique :**

Les événements emboliques sont une complication fréquente et potentiellement mortelle de l'infarctus du myocarde, liée à la migration des végétations cardiaques. Le cerveau et la rate sont les sites d'embolie les plus fréquents dans les EI gauches, tandis que l'embolie pulmonaire est fréquente dans les EI natives droites et les EI avec sonde de stimulateur cardiaque.

#### **10.2. -Extracardiaques :**

##### **10.2.1. Neurologiques :**

Les complications neurologiques symptomatiques surviennent chez 15 à 30 % des patients atteints d'IE et sont principalement la conséquence d'embolies à partir de végétations.(104,127).

L'EI à *S. aureus* est plus fréquemment associée à des complications neurologiques que l'EI causée par d'autres bactéries. La longueur et la mobilité de la végétation sont également en corrélation avec la tendance embolique.(128)

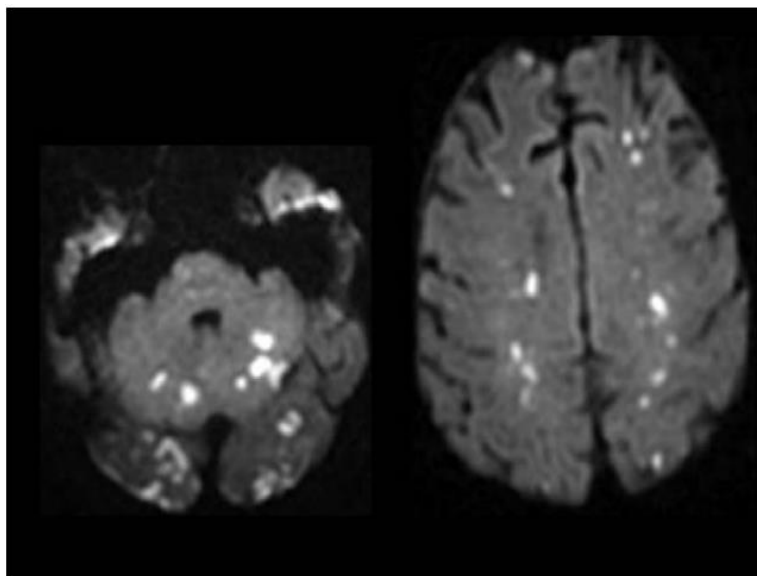
Les manifestations neurologiques surviennent avant ou au moment du diagnostic de l'IE dans la majorité des cas, mais des événements nouveaux ou récurrents peuvent également survenir plus tard au cours de l'évolution de l'IE. La présentation clinique est variable et peut inclure plusieurs symptômes ou signes chez un même patient, mais les signes focaux prédominent et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont le plus souvent diagnostiqués.

On observe également des accidents ischémiques transitoires, des hémorragies intracérébrales ou sous-arachnoïdiennes, des abcès cérébraux, des méningites et des encéphalopathies toxiques, et des preuves solides montrent que des embolies cérébrales supplémentaires cliniquement silencieuses se produisent chez 35 à 60 % des patients atteints d'IE. (129)

#### 10.2.1.1. Accident Vasculaire Cérébral :

L'accident vasculaire cérébral est la principale cause de décès après une IC dans l'IE. Les principales causes d'AVC sont l'embolie par migration de fragments de végétation dans la circulation cérébrale et la rupture d'anévrisme mycotique.

Entre 20 et 35 % de ces patients développent des symptômes d'accident vasculaire cérébral ischémique, dont l'incidence augmente encore jusqu'à 50 % si l'on inclut les événements silencieux.<sup>1</sup> Le risque de lésion cérébrale embolique liée à l'IE est considérablement élevé (4,8/1000 jours-patients) au cours de la première semaine d'antibiothérapie et diminue rapidement par la suite.



**Figure 38:IRM cérébrale, séquence de diffusion. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques multiples de petite taille bilatéraux d'origine embolique au cours d'une endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus*.(130)**

Bien que le taux d'accidents vasculaires cérébraux cliniquement manifestes soit au moins élevé, l'existence d'embolies cérébrales silencieuses est de plus en plus souvent signalée en raison de l'amélioration de l'accès à la neuro-imagerie de pointe(131)

#### **10.2.1.2. Anévrisme mycotique**

Si l'artère est bloquée par l'embolie septique, la paroi peut être nécrosée et détruite, puis développer un anévrisme bactérien. L'anévrisme mycotique est rare, environ 4 % (23 sur 513), chez les patients atteints d'EI.(132)

Les anévrismes mycotiques cérébraux ont tendance à se produire dans les parties les plus distales de l'artère cérébrale moyenne, en particulier dans la région de la fissure sylvienne, ce qui est cliniquement différent des anévrismes de la baie se produisant près du cercle de Willis.

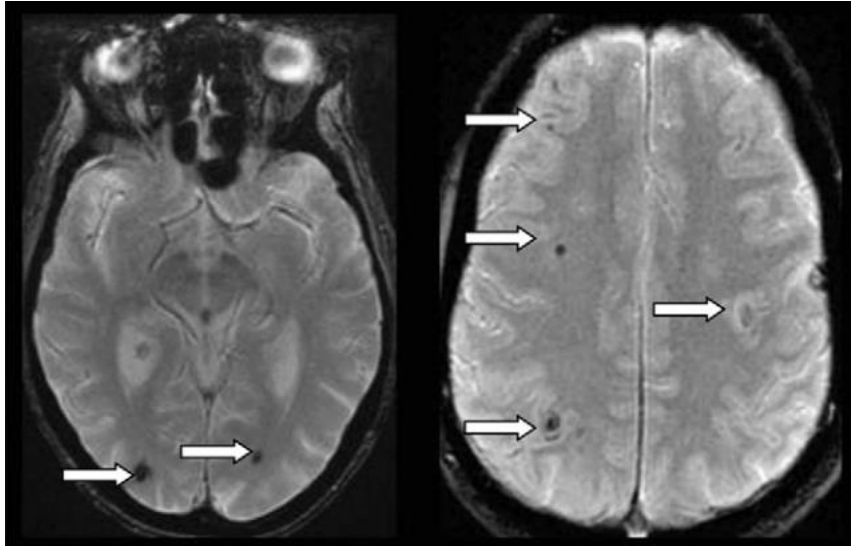
Les patients peuvent présenter une masse lancinante à un stade avancé. Lorsque la lésion se produit dans les artères profondes telles que le cerveau et le mésentère, l'anévrisme est toujours ignoré jusqu'à ce qu'il soit rompu et qu'il saigne.

L'anévrisme mycotique a un taux de mortalité élevé en raison de sa rupture catastrophique potentielle, mais il peut être évité grâce à des techniques d'imagerie diagnostique précoce.

#### **10.2.1.3. L'hémorragie cérébrale**

L'hémorragie cérébral se produit lorsque le vaisseau est rompu par un anévrisme bactérien ou une embolie. Il est facile de développer une hémorragie tachetée ou rapiécée lorsqu'il y a une grande zone d'infarctus dans le cerveau.

Il existe trois mécanismes différents d'hémorragie cérébrale chez les patients atteints d'IE : rupture d'un anévrisme mycotique, artérite septique sans anévrisme, transformation hémorragique spontanée d'un infarctus cérébral vierge.



**Figure 39: IRM cérébrale, séquence en T2\*. Hyposignaux multiples juxta-corticaux (flèches blanches) traduisant des lésions microhémorragiques (microbleeds).**

#### **10.2.2. Les complications spléniques :**

L'embolisation systémique entraînant un infarctus de la rate est une complication bien reconnue de l'EI, dont la fréquence est estimée à 5,4 %.(Bayer et al., 1994 ; Cuervo et al., 2018).(133)

Les infarctus spléniques sont très souvent asymptomatiques. Une fièvre persistante ou récurrente, des douleurs abdominales et une bactériémie suggèrent la présence de complications (abcès ou rupture splénique). Bien que les embolies spléniques soient fréquentes, les abcès spléniques sont rares. Une fièvre persistante ou récurrente et une bactériémie suggèrent le diagnostic.

Ces patients doivent être évalués par tomodensitométrie abdominale, IRM ou échographie. Une splénomégalie a été rapportée dans 3,7 % des cas d'EI. (Cuervo et al., 2018)

Le traitement consiste en des régimes antibiotiques appropriés. La splénectomie peut être envisagée en cas de rupture splénique ou d'abcès importants, qui répondent mal aux antibiotiques seuls, et doit être effectuée avant la chirurgie valvulaire, à moins que cette dernière ne soit urgente.(133)

### **10.2.3. L'insuffisance rénale aiguë**

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente de l'EI et peut en aggraver le pronostic. L'apparition d'un dysfonctionnement rénal est indépendamment associée à un risque accru de décès à l'hôpital et d'événements postopératoires. Le dysfonctionnement rénal aigu survient chez environ 6 à 30 % des patients.(134,135),

Les causes sont souvent multifactorielles(136,137) :

- (i) Glomérulonéphrite à complexe immunitaire et vasculaire ;
- (ii) Infarctus rénal, principalement dû à des embolies septiques, survenant à tout moment au cours de la maladie ;
- (iii) Déficience hémodynamique dans les cas d'IC ou de sepsis sévère ou après une chirurgie cardiaque ;
- (iv) La toxicité des antibiotiques (néphrite interstitielle aiguë), notamment liée aux aminosides, à la vancomycine (toxicité synergique avec les aminosides) et même à la pénicilline à forte dose ;
- (v) La néphrotoxicité des agents de contraste utilisés pour l'imagerie.

Pour atténuer cette complication, les doses d'antibiotiques doivent être ajustées en fonction de la clairance de la créatinine et les taux sériques doivent être surveillés de près.

### **10.2.4. Manifestations musculo-squelettiques**

Les symptômes musculo-squelettiques (arthralgie, myalgie, douleurs dorsales) sont fréquents au cours de l'EI. Les manifestations rhumatologiques peuvent être les premières manifestations de l'EI et peuvent retarder son diagnostic, en particulier lorsque les manifestations classiques sont moins évidentes.

L'arthralgie survient chez environ 10 % des patients, tandis que la myalgie est présente chez 12 à 15 % d'entre eux. Des douleurs dorsales sont observées dans environ 13 % des cas, et la douleur lombaire est le symptôme le plus fréquent chez les patients atteints d'EI et d'ostéomyélite vertébrale.(138,139)

L'arthrite périphérique survient dans environ 14 % des cas. La prévalence de la spondylodiscite chez les patients atteints d'IE est d'environ 1,8 à 15 %. L'ostéomyélite vertébrale pyogénique survient chez 4,6 à 19 % des patients atteints d'IE, avec une incidence élevée de bactériémie streptococcique et staphylococcique. L'IE peut se compliquer ou être compliquée par l'ostéomyélite pyogénique.(139)

Un scanner, mais de préférence une IRM, de la colonne vertébrale ou une 18F-FDGPET/CT290 du corps entier doivent être réalisés chez les patients atteints d'IE et souffrant de douleurs dorsales ou osseuses.(95)

## **11. Traitement :**

### **11.1. Principes et méthodes :**

Le succès du traitement de l'EI repose sur l'éradication microbienne par des médicaments antimicrobiens. La chirurgie y contribue en retirant le matériel infecté et en drainant les abcès. Les défenses de l'hôte ne sont pas d'un grand secours.

### **11.2. Antibiothérapie :**

#### **11.2.1. Principes généraux :**

La tolérance bactérienne aux antibiotiques constitue un obstacle majeur à la destruction induite par les médicaments. Les bactéries tolérantes ne sont pas résistantes (c'est-à-dire qu'ils sont toujours sensibles à l'inhibition de la croissance par le médicament), mais ils échappent à la destruction induite par le médicament et peuvent reprendre leur croissance après l'arrêt du traitement.

Les microbes à croissance lente et dormants présentent une tolérance phénotypique à l'égard de la plupart des antimicrobiens (à l'exception de la rifampicine dans une certaine mesure). Ils sont présents dans les végétations et les biofilms (par exemple dans l'EVP) et justifient la nécessité d'un traitement prolongé (6 semaines) pour stériliser complètement les valves cardiaques infectées.

Certaines bactéries sont porteuses de mutations qui les rendent tolérantes à la fois en phase de croissance active et en phase stationnaire (dormante).

Cela explique pourquoi les régimes bactéricides sont plus efficaces que les thérapies bactériostatiques, tant dans l'expérimentation animale que chez l'homme.

Les associations de médicaments bactéricides sont préférables à la monothérapie contre les organismes tolérants. Le traitement médicamenteux de la EVP doit durer plus longtemps (au moins 6 semaines) que celui de l'endocardite valvulaire native (2-6 semaines), mais il est par ailleurs similaire, sauf pour la EVP staphylococcique, pour laquelle le régime doit inclure la rifampicine chaque fois que la souche est sensible.

Selon une étude sur 400 adultes atteints d'endocardite du côté gauche du cœur et dont l'état était stable, le passage à un traitement antibiotique par voie orale n'était pas inférieur à la poursuite du traitement antibiotique par voie intraveineuse.(140)

### **11.2.2. Traitement probabiliste :**

Le traitement de l'EI doit être entamé rapidement. Trois séries d'hémocultures doivent être prélevées à 30 minutes d'intervalle avant l'instauration des antibiotiques.

Le choix initial du traitement empirique dépend de plusieurs considérations :

(1) Le patient a-t-il déjà reçu une antibiothérapie ?

(2) L'infection touche-t-elle une valve native ou une prothèse [et dans ce cas, quand la chirurgie a-t-elle été effectuée (EVP précoce ou tardive)].

(3) Le lieu de l'infection (communautaire, nosocomiale ou non associée à des soins de santé) et la connaissance de l'épidémiologie locale, en particulier en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques et les pathogènes spécifiques authentiques à culture négative.

(4) L'administration de cloxacilline/céfazoline est associée à des taux de mortalité inférieurs à ceux des autres bêtalactamines,

**Tableau V: Schémas antibiotiques proposés pour le traitement empirique initial de l'endocardite infectieuse chez les patients gravement malades en phase aiguë**

| Antibiotique                                                                                             | Dosage et voie                                                                                                                     | Classe (Niveau)              | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endocardite communautaire sur valve native ou sur valve prothétique (≥ 12 mois post chirurgicale)</b> |                                                                                                                                    |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Amoxicilline<br>+<br>cloxacilline ou oxacilline<br>+<br>gentamicine                                      | 12 g/j, IV, en 4-6 prises<br><br>12 g/j, IV, en 4-6 prises<br><br>3 mg/kg/j, IV ou IM en 1 ou 2 prises                             | Ila(C)                       | Patient avec endocardite restant à hémoculture négative: avis infectiologue                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| vancomycine<br>+<br>gentamicine                                                                          | 30-60mg/kg/j, IV, en 2-3 prises<br><br>3 mg/kg/j, IV ou IM en 1 ou 2 prises                                                        | Ilb(C)                       | Pour les patients allergiques à la pénicilline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Endocardite précoce sur valve prothétique ou nosocomiale ou associé aux soins</b>                     |                                                                                                                                    |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| vancomycine<br>+<br>gentamicine<br>+<br>rifampicine                                                      | 30-60mg/kg/j, IV, en 2-3 prises<br><br>3 mg/kg/j, IV ou IM en 1 ou 2 prises<br><br>900-1200 mg, IV, ou po divisés en 2 ou 3 prises | I(B)<br><br>I(B)<br><br>I(B) | La rifampicine est uniquement recommandée pour les endocardites sur valve prothétique et devrait être démarrée 3-5 jours après le début de la vancomycine et la gentamicine selon certains experts.<br><br>Pour les EI associés aux soins, certains experts recommandent pour les zones où la prévalence du SARM est > à 5% une combinaison de cloxacilline et de vancomycine jusqu'aux résultats de l'antibiogramme. |

Une fois l'agent pathogène identifié (généralement dans les 48 heures), le traitement antibiotique doit être adapté à son profil de sensibilité aux antimicrobiens.

### 11.2.3. Endocardite staphylococcique :

La plupart des études contemporaines ont documenté l'émergence des staphylocoques en tant que principaux agents pathogènes responsables de l'EI, ainsi que l'émergence de l'EI liée aux soins de santé.

Les principes de base du traitement antibactérien de l'EI staphylococcique commencent par ces deux questions essentielles :

- i) la souche staphylococcique est-elle sensible ou résistante à la méticilline ?
- ii) est-elle responsable d'une endocardite sur valve native (NVE) ou d'une endocardite sur valve prothétique (EVP) ?

#### 11.2.3.1. Staphylococcus aureus et staphylocoques à coagulase négative

Le staphylocoque Aureus a été associé à des infections infectieuses aiguës et graves, les staphylocoques à coagulase négative (SCN) sont traditionnellement associés à des infections infectieuses subaiguës, principalement sur des prothèses valvulaires, bien que ce paradigme ait été remis en question.

L'antibiothérapie repose sur l'utilisation de la méthicilline(pénicilline M).

Si les bêta-lactamines ne peuvent pas être administrées, la daptomycine doit être choisie et administrée en association avec un autre médicament antistaphylococcique efficace pour augmenter l'activité et éviter le développement d'une résistance.

Des traitements à court terme (2 semaines) et par voie orale ont été proposés pour les infections à S. aureus sensible à la méticilline (MSSA) non compliquées de la valve native droite, mais ces schémas ne peuvent pas être appliqués aux infections à S. aureus gauches.

Compte tenu du risque élevé de néphrotoxicité induite, les aminoglycosides ne sont plus recommandés dans la NVE staphylococcique dans les lignes directrices européennes ou américaines, en raison de deux essais randomisés ne montrant aucun avantage clinique associé aux aminoglycoside.(141)

**Tableau VI: Traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse due à Staphylococcus**

| Antibiotique                                                                  | Dosage et voie                                   | Durée (semaine) | Classe (Niveau) | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valves natives                                                                |                                                  |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Staphylocoques sensible à méticilline                                         |                                                  |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Cloxacilline ou oxacilline                                                    | 12 g/j, IV, en 4-6                               | 4-6             | I(B)            | L'ajout de gentamicine n'est pas recommandé, son avantage n'a pas été démontré et il y a une augmentation de toxicité rénale<br><br>* Pour <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                                                                                                                                              |
| Traitement alternatif*<br>Cotrimoxazole <sup>1</sup>                          | Cotrimoxazole 4800/960 mg/j, IV, en 4 – 6 prises | 1 IV + 5 PO     | IIb(C)          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| +<br>Clindamycine                                                             | 1800 mg/j, IV, en 3 prises                       | 1               | IIb(C)          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Patient allergique aux pénicillines ou Staphylococcus résistant à méticilline |                                                  |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Vancomycine <sup>2</sup>                                                      | 30-60mg/kg/j, IV, en 2-3 prises                  | 4-6             | I(B)            | Les céphalosporines (cefazoline 6 g / jour ou céfotaxime 6 g / jour IV en 3 doses) sont recommandés pour les endocardites sensibles à la méticilline chez les patients allergiques à la pénicilline et n'ayant pas eu de réaction anaphylactique aux pénicillines.<br><br>La daptomycine est supérieure à la vancomycine pour les SASM et SARM ayant une CMI à la vancomycine >1mg/l |
| Traitement alternatif*<br>Daptomycine <sup>3</sup>                            | 10mg/kg/j, IV, une fois par jour                 | 4-6             | IIa(C)          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Traitement alternatif*<br>Cotrimoxazole <sup>1</sup>                          | Cotrimoxazole 4800/960 mg/j, IV, en 4 – 6 prises | 1 IV + 5 PO     | IIb(C)          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| +<br>Clindamycine                                                             | 1800 mg/j, IV, en 3 prises                       | 1               | IIb(C)          | * Pour <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Antibiotique                                                                  | Dosage et voie                                  | Durée (semaine) | Classe (Niveau) | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valve prothétique                                                             |                                                 |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Staphylocoques sensibles à méticilline                                        |                                                 |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Cloxacilline ou oxacilline                                                    | 12 g/j, IV, en 4-6 prises                       | ≥6              | I(B)            | Démarrer la rifampicine 3-5 jours plus tard que la vancomycine et la gentamicine a été suggéré par certains experts.<br><br>La gentamicine peut être administrée en une seule dose quotidienne afin de réduire la toxicité rénale.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| +<br>Rifampicine                                                              | 900-1200 mg, IV, ou po divisés en 2 ou 3 prises | ≥6              | I(B)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| +<br>gentamicine                                                              | 3 mg/kg/j, IV ou IM en 1 ou 2 prises*           | 2               | I(B)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Patient allergique aux pénicillines ou Staphylococcus résistant à méticilline |                                                 |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| vancomycine <sup>3</sup>                                                      | 30-60mg/kg/j, IV, en 2-3 prises                 | ≥6              | I(B)            | Les céphalosporines (cefazoline 6 g / jour ou céfotaxime 6 g / jour IV en 3 doses) sont recommandés pour les endocardites sensibles à la méticilline chez les patients allergiques à la pénicilline et n'ayant pas eu de réaction anaphylactique aux pénicillines<br>Démarrer la rifampicine 3-5 jours plus tard que la vancomycine et la gentamicine a été suggéré par certains experts.<br>La gentamicine peut être administrée en une seule dose quotidienne afin de réduire la toxicité rénale. |
| +<br>Rifampicine                                                              | 900-1200 mg, IV, ou po divisés en 2 ou 3 prises | ≥6              | I(B)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| +<br>gentamicine                                                              | 3 mg/kg/j, IV ou IM en 1 ou 2 prises            |                 | I(B)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

L'Endocardite sur valve prothétique à *Staphylococcus aureus* comporte un risque de mortalité très élevé (.45%)(142) et nécessite souvent un remplacement précoce de la valve. D'autres différences par rapport à la NVE sont la durée totale du traitement, l'utilisation

d'aminoglycosides et l'ajout de rifampicine après 3 à 5 jours d'antibiothérapie efficace une fois la bactériémie éliminée.

La rifampicine joue un rôle particulier dans l'infection des prothèses, en raison de son activité sur les bactéries planctoniques incluses dans les biofilms, ce qui contribuerait à éradiquer les bactéries fixées sur le matériel étranger, réduisant ainsi le risque de rechute.

#### **11.2.3.2. Staphylocoques résistants à la méticilline et à la vancomycine**

Le *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) produit une protéine 2a de liaison à la pénicilline de faible affinité (PBP2a), qui lui confère une résistance croisée à la plupart des bêtalactamines.

Les recommandations internationales préconisent la vancomycine comme traitement standard de l'infection infectieuse à staphylocoque résistant à la méticilline, la daptomycine étant un traitement alternatif(141). Cependant, des *S. aureus* intermédiaires à la vancomycine (CMI de 4 à 8 mg/L) et des *S. aureus* hétéro-intermédiaires à la vancomycine (CMI  $\leq 2$  mg/L, mais avec des sous-populations se développant à des concentrations plus élevées) sont apparus dans le monde entier et sont associés à des échecs dans le traitement de l'EI.(143)

La daptomycine est un antibiotique lipopeptidique approuvé pour la bactériémie à *S. aureus* et l'EI du côté droit.

Des études de cohortes portant sur des infections à *S. aureus* et à SCN ont montré que la daptomycine est au moins aussi efficace que la vancomycine(144), et dans deux études portant sur des bactériémies à SARM avec des CMI élevées à la vancomycine ( $>1$  mg/L),(145,146)la daptomycine a été associée à de meilleurs résultats (y compris en termes de survie) par rapport à la vancomycine.

Il est important que la daptomycine soit administrée à des doses appropriées ( $\geq 10$  mg/kg) et associée à d'autres antibiotiques pour éviter l'apparition de nouvelles résistances chez les patients atteints d'EI. Pour cette raison, la daptomycine doit être administrée à des doses élevées et la plupart des experts recommandent de l'associer à des bêtalactamines ou à la fosfomycine [les bêtalactamines (et probablement la fosfomycine) augmentent la liaison de la

daptomycine à la membrane en diminuant la charge de surface positive] pour la NVE et à la gentamicine et à la rifampicine pour la EVP.(147)

D'autres alternatives incluent la fosfomycine associée à l'imipénème , des bêtalactamines plus récentes ayant une affinité relativement bonne avec la PBP2a, telles que la ceftaroline,(148)

Il convient de noter que la dalbavancine, un nouveau lipoglycopeptide à demi-vie prolongée actif sur les souches résistantes à la méticilline, offre une nouvelle possibilité de traitement chez les patients stabilisés. Dans deux études rétrospectives, le succès clinique du traitement séquentiel à la dalbavancine était élevé.(149)

#### **11.2.4. Endocardite streptococcique :**

Les streptocoques sont le deuxième micro-organisme le plus souvent responsable de l'EI dans les cohortes contemporaines. Parmi les différents streptocoques responsables de l'EI, les streptocoques oraux (groupe S. viridans) et S. gallolyticus (anciennement appelés streptocoques du groupe D ou groupe S. bovis) sont les plus courants, tandis que les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques et S. pneumoniae sont peu fréquents.

La pénicilline reste le pilier principal du traitement des infections infectieuses streptococciques sensibles à la pénicilline. L'association synergique avec un aminoglycoside, principalement la gentamicine, peut accélérer la stérilisation des hémocultures et des végétations, réduisant ainsi la durée totale du traitement.

le traitement de la EVP streptococcique est similaire au traitement de la NVE streptococcique, à l'exception de la durée totale du traitement antibactérien qui doit être portée à 6 semaines.(141)

### 11.2.4.1. Streptocoques oraux et Streptococcus bovis :

#### 11.2.4.1.1. Traitement des souches sensibles à la pénicilline

Selon les recommandations internationales, le traitement standard des streptocoques sensibles à la pénicilline est soit un traitement de 4 semaines de pénicilline G ou d'amoxicilline (ceftriaxone, en Amérique), soit une combinaison de 2 semaines de pénicilline G ou d'amoxicilline (ceftriaxone, en Amérique), plus de la gentamicine o.d.(150)

Dans les cas non compliqués, un traitement à court terme de 2 semaines peut être administré en associant la pénicilline ou la ceftriaxone à la gentamicine ou à la nétilmicine.(151) La gentamicine et la nétilmicine peuvent être administrées une fois par jour chez les patients souffrant d'une EI due à des streptocoques sensibles et dont la fonction rénale est normale.

La ceftriaxone seule ou associée à la gentamicine ou à la nétilmicine, administrée une fois par jour, est particulièrement pratique pour le traitement ambulatoire.

Les patients allergiques aux bêtalactamines doivent recevoir de la vancomycine. La teicoplanine a été proposée comme alternative, mais elle nécessite des doses de charge (6 mg/kg/12 h pendant 3 jours) suivies de 6-10 mg/kg/jour.(152)

**Tableau VII: Traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse due au Streptocoques Oraux et Bovis(95)**

| Antibiotique                                                                                                   | Dosage et voie                                                                                                                                                                                 | Durée (semaines)      | Classe (Niveau)                      | Commentaires                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Souches très sensibles aux pénicillines (CMI < 0.125 mg/l) Streptococcus oraux et Streptococcus bovis          |                                                                                                                                                                                                |                       |                                      |                                                                                                                                                                                                |
| Traitement standard : durée de 4 semaines                                                                      |                                                                                                                                                                                                |                       |                                      |                                                                                                                                                                                                |
| Penicilline G<br>ou<br>Amoxicilline<br>ou<br>Ceftriaxone <sup>1</sup>                                          | 12-18 million U/j, IV, en 4-6 prises ou en continue<br>100-200 mg/kg/j, IV en 4-6 prises<br>2 g/j, IV ou IM en 1 prise                                                                         | 4<br>4<br>4           | I(B)<br>I(B)<br>I(B)                 | Préféré chez les patients > 65 ans ou avec insuffisance rénale ou atteinte vestibulo-cochléaire,<br>Durée de 6 semaines recommandée pour les patients avec endocardite sur valves prothétiques |
| Traitement standard : durée de 2 semaines                                                                      |                                                                                                                                                                                                |                       |                                      |                                                                                                                                                                                                |
| Pénicilline G<br>ou<br>Amoxicilline<br>ou<br>Ceftriaxone<br>+<br>gentamicine <sup>2</sup><br>ou<br>netilmicine | 12-18 million U/j, IV, en 4-6 prises ou en continue<br>100-200 mg/kg/j, IV en 4-6 prises<br>2 g/j, IV ou IM en une prise<br>3 mg/kg/jour, IV ou IM en 1 prise<br>4-5 mg/kg/jour, IV en 1 prise | 2<br>2<br>2<br>2<br>2 | I(B)<br>I(B)<br>I(B)<br>I(B)<br>I(B) | Recommandé seulement chez les patients avec endocardite sur valves prothétiques non compliquée avec fonction rénale normale.                                                                   |
| Chez patient allergique aux bêta-lactamines                                                                    |                                                                                                                                                                                                |                       |                                      |                                                                                                                                                                                                |
| Vancomycine <sup>3</sup>                                                                                       | 30mg/kg/j, IV en 2 prises                                                                                                                                                                      | 4                     | I(C)                                 | Durée de 6 semaines pour les endocardites sur valves prothétiques                                                                                                                              |

#### 11.2.4.1.2. Traitement des souches résistantes à la pénicilline (CMI >0,250 mg/L)

Bien que les directives européennes et américaines s'accordent sur le traitement optimal de l'infection infectieuse streptococcique sensible aux pénicillines, elles diffèrent pour les souches non sensibles. En Europe, les streptocoques dont la CMI à la pénicilline est supérieure à 0,250 mg/l, mais inférieure à 4 mg/l, seraient classés comme modérément résistants, et le traitement de première intention consisterait en une cure de 4 semaines de pénicilline G ou d'amoxicilline, associée à de la gentamicine pendant les deux premières semaines.(141)

Bien que les données cliniques soient rares avec les isolats hautement résistants (CMI  $\geq 4$  mg/L en raison de la faible prévalence de ces isolats dans les cohortes contemporaines, la plupart des experts préconisent un traitement de 4 semaines à la vancomycine, associé à la gentamicine pendant les deux premières semaines. Les alternatives peuvent inclure la céphalosporine la plus récente telle que la ceftaroline, la daptomycine ou différentes combinaisons, mais les données cliniques sont limitées.

**Tableau VIII: Traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse due au Streptocoques Orais et Bovis résistant à la Pénicillines.(95)**

| Antibiotique                                                                                                     | Dosage et voie                                                                                                                                                   | Durée (semaine)              | Classe (Niveau)              | Commentaires                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Souches moyennements sensibles aux pénicillines (CMI 0.250 - 2 mg/l)* Streptococcus oraux et Streptococcus bovis |                                                                                                                                                                  |                              |                              |                                                                                                                                |
| Traitement standard                                                                                              |                                                                                                                                                                  |                              |                              |                                                                                                                                |
| Penicilline G<br>ou<br>Amoxicilline<br>ou<br>Ceftriaxone <sup>1</sup><br>+<br>gentamicine <sup>2</sup>           | 24 million U/j, IV, en 4-6 prises ou en continue<br><br>200 mg/kg/j, IV en 4-6 prises<br><br>2 g/j, IV ou IM en 1 prise<br><br>3 mg/kg/jour, IV ou IM en 1 prise | 4<br><br>4<br><br>4<br><br>2 | I(B)<br><br>I(B)<br><br>I(B) | Durée de 6 semaines recommandé pour les patients avec endocardites sur valves prothétiques                                     |
| Chez patient allergique aux bêta-lactamines                                                                      |                                                                                                                                                                  |                              |                              |                                                                                                                                |
| Vancomycine <sup>3</sup><br>+<br>gentamicine <sup>2</sup>                                                        | 30mg/kg/j, IV en 2 prises<br><br>3 mg/kg/jour, IV ou IM en 1 prise                                                                                               | 4<br><br>2                   | I(B)<br><br>I(B)             | Recommandé seulement chez les patients avec endocardites sur valves prothétiques non compliquées avec fonction rénale normale. |

#### **11.2.4.2. Streptococcus pneumoniae et streptocoques bêta-hémolytiques**

L'EI due à *S. pneumoniae* est devenue rare depuis l'introduction des antibiotiques. Elle est associée à une méningite dans 30 % des cas(153), ce qui nécessite une attention particulière dans les cas de résistance à la pénicilline.

L'EI due aux streptocoques des groupes A, B, C ou G - y compris le groupe *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus* et *S. intermedius*) - est relativement rare.(151)

Les streptocoques du groupe A sont uniformément sensibles aux bêtalactamines (CMI  $\leq 0,12$  mg/L), alors que d'autres sérogroupes peuvent présenter un certain degré de résistance.

Les streptocoques des groupes B, C et G et *S. anginosus* produisent des abcès et peuvent donc nécessiter une intervention chirurgicale complémentaire.(154)

La mortalité due à la EVP du groupe B est très élevée et la chirurgie cardiaque est recommandée.

Le traitement antibiotique est similaire à celui des streptocoques oraux.

#### **11.2.4.3. Endocardite à Entérocoques :**

Cette section se limite à *E. faecalis* et *E. faecium*, qui sont de loin les espèces d'entérocoques les plus courantes responsables de l'EI. Les entérocoques sont tolérants à un grand nombre d'antibiotiques, de sorte qu'un traitement combiné est obligatoire pour garantir un effet bactéricide. Le traitement de l'EI entérococcique a longtemps été limité à l'association d'un agent actif sur la paroi cellulaire (pénicilline ou vancomycine) et d'un aminoglycoside.

Cependant, la faible tolérance des aminoglycosides dans la population la plus touchée par l'EI entérococcique (personnes âgées avec comorbidités) et l'émergence d'entérocoques résistants aux aminoglycosides de haut niveau (HLAR) dans plusieurs pays, ont conduit à des changements de paradigme dans ce domaine.(155)

Il a été démontré, dans plusieurs études de cohortes portant sur des centaines de cas d'infection à *E. faecalis*, que l'association ampicilline + ceftriaxone est aussi efficace que l'association ampicilline + gentamicine dans les cas d'infection à *E. faecalis* qui ne sont pas des cas de (HLAR). Elle est également plus sûre, sans néphrotoxicité. En outre, il s'agit de l'association de choix pour le traitement de l'infection à *E. faecalis* de type HLAR.(95)

Cependant, la combinaison de l'amoxicilline et de la ceftriaxone n'est pas exempte de réserves : Tout d'abord, l'association doit être maintenue pendant toute la durée du traitement de 6 semaines, même pour la NVE, sinon le risque de rechute est probablement accru. Ce n'est pas le cas de l'association amoxicilline-gentamicine, qui peut être interrompue en toute sécurité après 4 semaines chez les patients atteints de NVE à *E. faecalis*.

Deuxièmement, l'équivalence entre les deux combinaisons n'a jamais été solidement documentée par des essais randomisés. Troisièmement, un traitement de 6 semaines par une céphalosporine de troisième génération augmente le risque de résistance aux antimicrobiens et d'infections à *C. difficile*, ce qui ne doit pas être sous-estimé à l'ère moderne de l'émergence de la multirésistance aux médicaments dans le monde.

Enfin, il ne faut pas oublier que l'association d'amoxicilline et de céphalosporine de troisième génération est synergique sur *E. faecalis*, mais pas sur *E. faecium*.

Les données sur le traitement de l'EI d'*E. faecium* sont plus limitées.

Par conséquent, les thérapies combinées sont généralement adaptées au profil de sensibilité aux médicaments. La double résistance étant rare, les souches résistantes à la vancomycine sont généralement traitées avec un régime à base de pénicilline, et vice-versa.(141)

**Tableau IX: Traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse due à *Enterococcus* spp.(95)**

| Antibiotique                                                                                        | Dosage et voie                 | Durée (semaine) | Classe (Niveau) | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Souches sensibles aux bêta-lactamines et à la gentamicine (pour la résistance voir <sup>123</sup> ) |                                |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Amoxicilline<br>+<br>Gentamicine <sup>4</sup>                                                       | 200 mg/kg/j, IV en 4-6 prises  | 4-6             | I(B)            | Durée de 6 semaines recommandée pour les patients dont les symptômes évoluent depuis 3 mois ou si infection sur valve prothétique                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                     | 3 mg/kg/j, IV ou IM en 1 prise | 2-6 *           | I(B)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ampicilline<br>+<br>Ceftriaxone                                                                     | 200 mg/kg/j, IV en 4-6 prises  | ≥6              | I(B)            | Cette combinaison est active contre les souches d' <i>Enterococcus faecalis</i> avec et sans haut niveau de résistance aux aminosides. Combinaison de choix sur les souches avec haut niveau de résistance aux aminosides pour l'endocardite à <i>E. faecalis</i> . Cette combinaison n'est pas active sur <i>E. faecium</i> |
|                                                                                                     | 2 g x 2                        | ≥6              | I(B)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Vancomycine<br>+<br>Gentamicine                                                                     | 30 mg/kg/j, IV en 2 doses      | 6               | I(C)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                     | 3 mg/kg/j, IV ou IM en 1 prise | 6               | I(C)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

1 Résistance de haut niveau à la gentamicine (CMI .500 mg/L) : en cas de sensibilité à la streptomycine, remplacer la gentamicine par de la streptomycine à raison de 15 mg/kg/jour en deux doses égales.

2 Résistance aux bêtalactamines : (i) si elle est due à la production de bêta-lactamases, remplacer l'ampicilline par l'ampicilline-sulbactam ou l'amoxicilline par l'amoxicilline-clavulanate ; (ii) si elle est due à une altération du PBP5, utiliser des régimes à base de vancomycine.

3 Multirésistance aux aminosides, aux bêtalactamines et à la vancomycine : les alternatives suggérées sont (i) daptomycine 10 mg/kg/jour plus ampicilline 200 mg/kg/jour i.v. en quatre à six doses ; (ii) linézolide 2 × 600 mg/jour i.v. ou par voie orale pendant ≥8 semaines (IIa, C) (surveiller la toxicité hématologique) ; (iii) quinupristine-dalfopristine 3 × 7,5 mg/kg/jour pendant ≥8 semaines. La quinupristine-dalfopristine n'est pas active contre *E. faecalis* ; (iv) pour d'autres associations (daptomycine plus ertapénème ou ceftaroline), consulter des spécialistes des maladies infectieuses.

4 Surveiller les taux sériques d'aminosides et la fonction rénale une fois par semaine. (Résiduel <1mg/l )

### 11.3. Antibiothérapie parentérale ambulatoire dans l'endocardite infectieuse.

L'antibiothérapie parentérale ambulatoire (OPAT) est utilisée pour consolider le traitement antimicrobien une fois que les complications critiques liées à l'infection sont maîtrisées (par exemple, les abcès péricardiaux, l'IC aiguë, les embolies septiques et les accidents vasculaires cérébraux).

Deux phases différentes peuvent être identifiées au cours de l'antibiothérapie :

- 1) Une première phase critique (les 2 premières semaines de traitement), au cours de laquelle l'indication de l'OPAT est limitée ;
- 2) Une seconde phase de continuation (au-delà des 2 semaines de traitement), au cours de laquelle l'OPAT peut être envisageable.

**Tableau X: Critères déterminant la pertinence d'une antibiothérapie parentérale ambulatoire en cas d'endocardite infectieuse**

| Phase de traitement                                                                   | Recommandations                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phase critique<br>(jusqu'à la fin de la 2 <sup>ème</sup> semaine d'antibiothérapie)   | Complications possibles +++<br>Préférer traitement en hospitalisation<br>Sortie possible si<br>- bactérie responsable = streptocoque oral ou <i>S. bovis</i> ,<br>- valve native,<br>- patient stable,<br>- pas de complication. |
| Phase de stabilisation<br>(à partir de la 3 <sup>ème</sup> semaine d'antibiothérapie) | Traitement en externe possible si<br>- Patient stable<br>- Pas d'insuffisance cardiaque<br>- Pas d'anomalies échographiques « importantes »<br>- Pas d'insuffisance rénale → ?                                                   |

Il est crucial d'éduquer à la fois le patient et le personnel, d'effectuer des évaluations régulières après la sortie (une fois par jour pour les infirmières et une ou deux fois par semaine pour le médecin responsable) et de privilégier un programme supervisé par un médecin plutôt qu'un modèle de perfusion à domicile, dans le cadre de l'OPAT.

Il n'existe pas de schéma validé et préconisé dans les recommandations européennes ou américaine mais des études sont en cours.

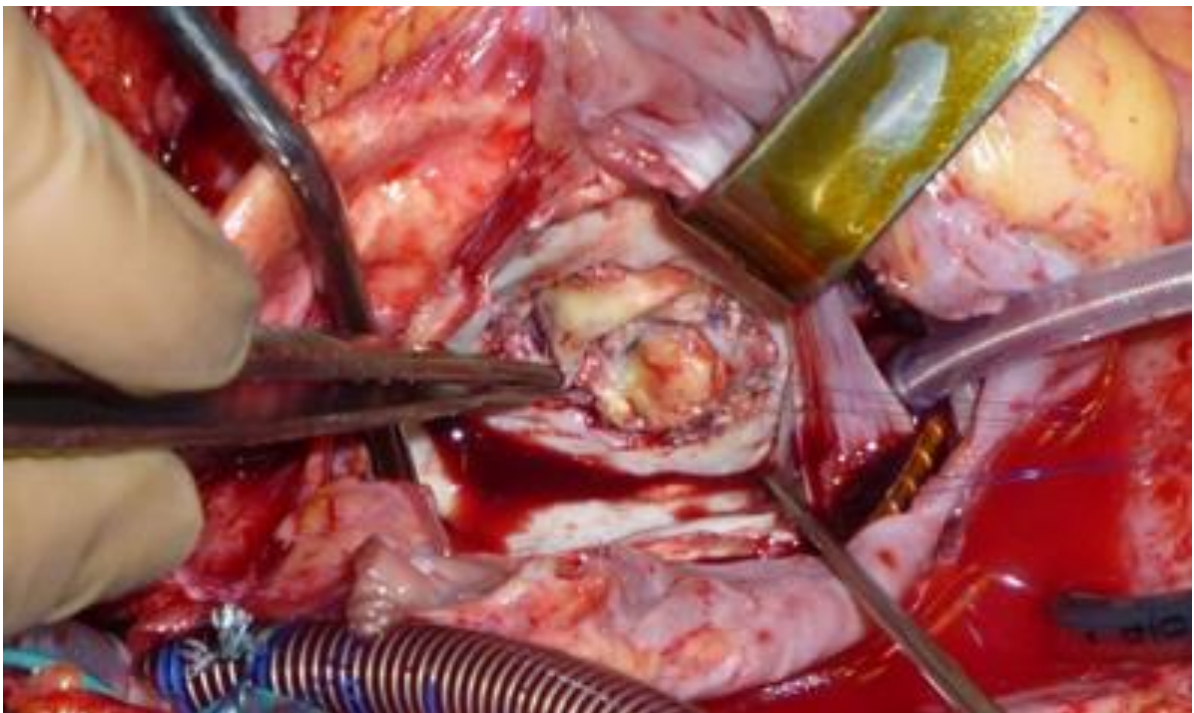
## **11.4. Thérapie chirurgicale :**

### **11.4.1. Évaluation du risque opératoire :**

Des scores de risque spécifiques à la chirurgie de l'IE ont été développés : (i) à partir de la base de données de la Society of Thoracic Surgeons sur 13 617 patients(156) et (ii) un score de risque NVE supplémentaire provenant d'un seul centre sur 440 patients par De Feo et al.(157)

Dans la pratique clinique, le calcul du risque opératoire pourrait ne pas modifier la prise en charge des patients atteints d'IE.

Même avec un risque opératoire prédit élevé, la plupart des indications de chirurgie sont associées à des taux de mortalité très élevés en cas de traitement médical seul, et de nombreuses conditions associées à un risque opératoire élevé en cas d'IE ne sont pas modifiables.



**Figure 40: Valve mitrale déjà opérée de plastie**

#### 11.4.2. Indications :

Les recommandations de l'ESC 2015 ont identifié trois indications chirurgicales principales.

##### Insuffisance cardiaque :

Les recommandations de l'ESC et de l'ACC/AHA sont similaires en ce qui concerne l'intervention chirurgicale dans le cadre d'une EI compliquée par une insuffisance cardiaque. Bien que les recommandations de l'ESC indiquent qu'une prise en charge médicale avec observation clinique et écho cardiographique peut être envisagée chez les patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque de classe I ou II de la New York Heart Association (NYHA), les auteurs recommandent de procéder à une intervention chirurgicale dans les quelques jours qui suivent l'apparition d'une régurgitation valvulaire gauche aiguë et sévère, quelle que soit la classe NYHA.

##### Infection persistante :

Les recommandations de l'ESC et de l'ACC/AHA préconisent toutes deux une intervention chirurgicale en présence d'un organisme hautement résistant, d'un abcès ou d'une lésion pénétrante, ou d'une bactériémie persistante, autant de facteurs prédictifs d'une infection persistante en cas d'antibiothérapie seule.

##### Réduction du risque embolique :

Les recommandations de l'ESC et de l'ACC/AHA considèrent toutes deux la taille de la végétation comme une indication pour envisager une intervention dans le but de réduire le risque embolique futur, mais avec des spécificités différentes.

Les recommandations de l'ESC préconisent une intervention chirurgicale **urgente** en cas de végétation valvulaire aortique ou mitrale >10 mm avec sténose ou régurgitation sévère et faible risque opératoire (classe IIa) ou pour toute végétation >15 mm, tandis que les recommandations de l'ACC/AHA suggèrent d'envisager une intervention chirurgicale précoce pour les végétations mobiles gauches >10 mm sans tenir compte de la sévérité de la lésion ou du risque opératoire (classe IIb).

Étant donné que le bénéfice de la chirurgie dans la réduction du risque embolique est le plus important au cours de la première semaine de traitement antibiotique, les auteurs recommandent une chirurgie non différée si l'indication est la taille de la végétation.

#### Endocardite sur prothèse valvulaire (EVP) :

Les recommandations de l'ESC préconisent une intervention chirurgicale urgente ou élective en cas d'endocardite sur prothèse compliquée par une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement sévère de la prothèse, un abcès ou un organisme staphylococcique ou à Gram négatif non HACEK.

Les recommandations de l'ACC/AHA préconisent une intervention chirurgicale précoce en cas de EVP avec infection récidivante, mais ne différencient pas les indications chirurgicales de celles de l'IE sur valve native.(158)

**Tableau XI: Indications de chirurgie valvulaire précoce.(159)**

|                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Insuffisance cardiaque</b>                                                                                                                                                                                                                 |
| Œdème pulmonaire réfractaire ou choc cardiogénique dû à une dysfonction valvulaire aortique ou mitrale, à une obstruction, une fistule ou un shunt                                                                                            |
| Régurgitation ou dysfonction valvulaire aortique ou mitrale avec piètre compensation de la fonction hémodynamique                                                                                                                             |
| <b>Infection non contrôlée</b>                                                                                                                                                                                                                |
| Pathogène fongique                                                                                                                                                                                                                            |
| Germe multirésistant                                                                                                                                                                                                                          |
| Persistance d'hémocultures positives pour un germe sensible à un antibiotique, chez un patient recevant une antibiothérapie appropriée depuis 6 à 7 jours, en dépit du contrôle adéquat de la source et d'autre foyers d'infection éventuels. |
| Complications paravalvulaires (p. ex. abcès)                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Prévention d'une embolisation systémique</b>                                                                                                                                                                                               |
| Végétation > 10 mm sur la valve aortique ou la valve mitrale, en particulier si elle est associée à $\geq 1$ événement embolique alors que le patient reçoit un traitement approprié                                                          |

### **11.4.3. Chirurgie dans une EI avec complications neurologiques**

Les patients EI présentant des symptômes neurologiques et devant subir une intervention chirurgicale doivent faire l'objet d'une évaluation neurologique par un neurologue et d'une imagerie cérébrale, par scanner ou IRM, dans les jours précédant l'opération prévue, afin de visualiser les éventuels accidents vasculaires cérébraux et de déterminer si un infarctus est ischémique ou hémorragique. Le dépistage préopératoire systématique des patients asymptomatiques, en particulier ceux qui présentent des végétations à haut risque, est justifié.

La recommandation standard est de retarder l'opération d'une à deux semaines chez les patients ayant subi un AVC non hémorragique, et de trois à quatre semaines chez les patients ayant subi un AVC hémorragique, afin de réduire le risque d'une nouvelle hémorragie intracrânienne au cours de la chirurgie cardiaque. Les patients présentant des lésions neurologiques graves, les patients inconscients et ceux incapables de suivre des ordres simples ne doivent pas être opérés tant que l'amélioration neurologique n'a pas été démontrée et que le potentiel de récupération n'a pas été établi.

Dans le cas des AVC emboliques non hémorragiques, les principales préoccupations sont l'aggravation des lésions neurologiques due à la conversion hémorragique de l'infarctus et à l'œdème pendant l'opération.(160)

En ce qui concerne les anévrismes infectieux intracrâniens, les anévrismes rompus doivent être traités immédiatement par des procédures chirurgicales ou endovasculaires, avant l'intervention cardiaque.

## **12. Prévention :**

L'endocardite infectieuse est une affection rare ; cependant, les taux élevés de mortalité et de morbidité, ainsi que la difficulté du traitement, imposent des mesures préventives.

Le principe de l'antibioprophylaxie de l'EI a été développé sur la base d'études observationnelles et de modèles animaux et visait à prévenir l'attachement des bactéries à l'endocarde après une bactériémie transitoire consécutive à des procédures invasives. Ce concept a conduit à la recommandation d'une antibioprophylaxie chez un grand nombre de

patients présentant des pathologies cardiaques prédisposantes et subissant un large éventail d'interventions.(161)

La restriction des indications de l'antibioprophylaxie a été initiée en 2002 en raison de l'évolution des conceptions physiopathologiques et des analyses risque-bénéfice.

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) et de l'American Heart Association (AHA) ont toutes deux limité l'administration d'antibiotiques prophylactiques aux patients présentant le risque le plus élevé d'évolution défavorable.

Les recommandations définissent les personnes à haut risque comme étant celles qui sont susceptibles de souffrir d'une mauvaise issue plutôt que du risque cumulé d'endocardite.

| Cardiopathies à « haut risque »<br>Taux d'incidence d'EI >100 / population générale                                                                                                                                                                                                                | Cardiopathies à « risque moins élevé »<br>Taux d'incidence d'EI >10-50 / population générale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothèses valvulaires (mécaniques, homogreffes ou bioprothèses, TAVI, TMVI)</li> <li>• Cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées et dérivations chirurgicales pulmonaires-systémiques</li> <li>• Antécédents d'endocardite infectieuse</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valvulopathies aortiques : insuffisance aortique, rétrécissement aortique, bicuspidie</li> <li>• Insuffisance mitrale</li> <li>• Prolapsus valvulaire mitral avec insuffisance mitrale et/ou épaissement valvulaire</li> <li>• Cardiopathies congénitales non cyanogènes sauf communication interauriculaire</li> <li>• Cardiomyopathie hypertrophique obstructive avec souffle à l'auscultation</li> </ul> |

**Figure 41: Cardiopathies à risque d 'endocardite infectieuse.**

En 2008, les recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sont allées plus loin et ont déconseillé toute prophylaxie antibiotique pour les interventions dentaires et non dentaires, quel que soit le risque encouru par le patient.(162)

### **12.1. Indications :**

Les personnes à haut risque qui doivent bénéficier d'une prophylaxie antibiotique sont les suivantes :

- Les patients porteurs de prothèses valvulaires (y compris les valves transcathéter) et les patients ayant subi une réparation valvulaire pour laquelle un matériau prothétique est utilisé.
- Les patients ayant des antécédents d'endocardite infectieuse.
- Les patients présentant des malformations cardiaques congénitales cyanogènes.
- Les patients pendant les six premiers mois suivant la réparation chirurgicale ou percutanée d'une cardiopathie congénitale à l'aide d'un matériau prothétique (indéfiniment en cas de shunt résiduel ou de régurgitation valvulaire).(163)

Les recommandations de l'ESC diffèrent de celles de l'AHA car ces dernières recommandent une prophylaxie chez les transplantés cardiaques qui développent une valvulopathie cardiaque.

### **12.2. Situations à risque :**

- Procédure dentaire :

Les procédures à risque impliquent la manipulation de la région gingivale ou périapicale des dents ou la perforation de la muqueuse buccale.

La ESC a retenue l'antibioprophylaxie que pour les interventions dentaires nécessitant une manipulation de la gencive ou de la région périapicale des dents ou une perforation de la muqueuse buccale.

Les recommandations australiennes ont fourni une liste de procédures dentaires susceptibles de provoquer une incidence élevée de bactériémie et nécessitant toujours une prophylaxie. Ces domaines sont les suivants :

- Extraction dentaire.
- Chirurgie parodontale, détartrage sous-gingival et planification radiculaire.
- Replantation des dents avulsées.

- Autres procédures chirurgicales telles que la pose d'implants ou l'apicoectomie(163)

- Autres procédures :

Les indications pour la prophylaxie de l'EI dans les recommandations 2021 de l'American Heart Association sont plus étroites que les indications décrites dans les recommandations précédentes ; la prophylaxie antibiotique n'est pas justifiée pour les procédures incluant l'échocardiographie Trans œsophagienne, l'œsophagogastroduodénoscopie, la coloscopie ou la cystoscopie.(164)

La prophylaxie contre l'IE n'est pas recommandée chez les patients à risque d'IE pour d'autres procédures non dentaires, telles que l'échocardiographie Trans œsophagienne, l'œsophagogastroduodénoscopie, la coloscopie ou la cystoscopie, en l'absence d'infection active.(165)

Selon l'ESC les recommandations de la prophylaxie pour les procédures non dentaires :

Procédures pour les voies respiratoires : Les patients à haut risque qui subissent une intervention invasive sur les voies respiratoires pour traiter une infection établie (c'est-à-dire le drainage d'un abcès) doivent recevoir un traitement antibiotique contenant un médicament antistaphylococcique.

Procédures gastro-intestinales ou génito-urinaires : En cas d'infection établie ou si une antibiothérapie est indiquée pour prévenir l'infection d'une plaie ou une septicémie associée à une intervention sur les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires chez des patients à haut risque, il est raisonnable que le traitement antibiotique comprenne un agent actif contre les entérocoques.

Piercing et tatouage : Ces tendances sociétales croissantes sont préoccupantes, en particulier pour les personnes atteintes de cardiopathie congénitale qui sont plus susceptibles de contracter une EI. Les rapports de cas d'EI après un piercing ou un tatouage sont de plus en plus nombreux, en particulier lorsque le piercing concerne la langue.(166)

### 12.3. Administration :

#### 12.3.1. Prophylaxie pour les procédures dentaires

Les bactéries les plus courantes à l'origine des infections respiratoires et dentaires sont les diverses espèces de *Streptococcus viridans*. L'antibiotique prophylactique recommandé est l'amoxicilline 2 grammes par voie orale 30 à 60 minutes avant l'intervention.

Selon des recommandations récentes de l'American Heart Association, la clindamycine n'est plus recommandée comme traitement antibiotique alternatif pour les patients devant subir des interventions dentaires, en raison des effets indésirables plus graves associés à cette clindamycine(164)

La céphalexine ou l'azithromycine peuvent être utilisées chez les patients allergiques à la pénicilline.

Il existe une nouvelle résistance à la pénicilline du *Streptococcus viridans* ; par conséquent, le médecin prescripteur doit tenir compte de la résistance dans son domaine de pratique lorsqu'il prescrit l'antibiotique approprié. En cas de suspicion de staphylocoque doré, il est recommandé de prescrire de la pénicilline anti staphylococcique ou de la vancomycine

**Tableau XII: Régime d'antibiotiques pour une intervention dentaire selon AHA**

| Situation                                                               | Agent                             | Adults       | Children                            |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| Oral                                                                    | Amoxicillin                       | 2 g          | 50 mg/kg                            |
| Unable to take oral medication                                          | Ampicillin OR                     | 2 g IM or IV | 50 mg/kg IM or IV                   |
|                                                                         | Cefazolin or ceftriaxone          | 1 g IM or IV | 50 mg/kg IM or IV                   |
| Allergic to penicillin or ampicillin—oral                               | Cephalexin*† OR                   | 2 g          | 50 mg/kg                            |
|                                                                         | Azithromycin or clarithromycin OR | 500 mg       | 15 mg/kg                            |
|                                                                         | Doxycycline                       | 100 mg       | <45 kg, 2.2 mg/kg<br>>45 kg, 100 mg |
| Allergic to penicillin or ampicillin and unable to take oral medication | Cefazolin or ceftriaxone†         | 1 g IM or IV | 50 mg/kg IM or IV                   |

### 12.3.2. Prophylaxie pour les procédures non dentaires

Les patients énumérés qui subissent une intervention invasive sur les voies respiratoires pour traiter une infection établie (exemple : le drainage d'un abcès) doivent recevoir une antibiothérapie anti-staphylococciques ou des céphalosporines de première ou deuxième génération, telles que la céphalexine orale 2 gr (50 mg/kg pour les enfants jusqu'à un maximum de 2 gr) ou la céfazoline i.v. 1 gr, peuvent être administrées 30 à 60 minutes avant l'intervention.

Si l'infection touche la peau ou les tissus sous-cutanés, le staphylocoque doré (sensible ou résistant à la méticilline), les streptocoques bêta-hémolytiques ou les staphylocoques à coagulase négative peuvent être les agents pathogènes. La vancomycine 15 mg/kg (1-1,5 gr) administrée en perfusion lente 1 heure avant l'intervention est le médicament de choix pour la prévention du S.aureus résistant à la méticilline ou du S.epidermidis pathogène.(167)

| Prophylaxie recommandée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Prophylaxie non recommandée                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Procédures dentaires</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extractions dentaires</li> <li>• Traitement parodontal</li> <li>• Pose d'implants ou réimplantation d'une dent avulsée</li> <li>• Traitement radiculaire</li> <li>• Pose de bagues orthodontiques (sauf brackets)</li> <li>• Anesthésie locale intraligamentaire</li> <li>• Détartrage</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement conservateur sans saignement</li> <li>• Anesthésie locale non intraligamentaire</li> <li>• Mise en place de digues</li> <li>• Prise d'empreinte</li> <li>• Retrait du matériel prothétique ou orthodontique</li> <li>• Traitement fluoré</li> <li>• Radiographie</li> </ul> |
| <b>Voies aériennes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchoscopie au tube rigide</li> <li>• Amygdalectomie et chirurgie de la muqueuse respiratoire</li> </ul>                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intubation endotrachéale</li> <li>• Bronchoscopie au tube flexible avec ou sans biopsie</li> <li>• Myringotomie</li> </ul>                                                                                                                                                             |
| <b>Tube digestif</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ligature/sclérothérapie de varices œsophagiennes</li> <li>• ERCP<sup>1</sup></li> <li>• Chirurgie des voies biliaires</li> <li>• Chirurgie de la muqueuse intestinale</li> </ul>                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Echocardiographie transœsophagienne</li> <li>• Endoscopie avec ou sans biopsie</li> </ul>                                                                                                                                                                                              |
| <b>Système uro-génital</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie prostatique y compris biopsies</li> <li>• Cystoscopie</li> <li>• Dilatation urétrale</li> <li>• Accouchement par voie basse</li> <li>• Hystérectomie transvaginale</li> </ul>                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Césarienne, avortement, curetage</li> <li>• Stérilisation</li> <li>• Pose/retrait de stérilets</li> <li>• Circoncision</li> </ul>                                                                                                                                                      |
| <b>Autres</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fermeture percutanée de shunt cardiaque</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coronarographie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                             |

**Figure 42: Procédures nécessitant une prophylaxie de l'endocardite infectieuse chez les patients à risque(168)**

### 13. Conclusion :

L'endocardite infectieuse est une maladie grave dont les complications sont mortelles.

Les cocci gram positif, tels que *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus spp.*, ont été identifiés comme des agents pathogènes les plus courants dans le développement de l'endocardite infectieuse. L'étude des généralités sur les cocci gram positif a fourni des informations essentielles sur la biologie, la pathogenèse et les mécanismes de virulence de ces micro-organismes.

Cela a permis de mieux comprendre comment ils colonisent les tissus cardiaques, adhèrent aux valves cardiaques et échappent au système immunitaire de l'hôte, conduisant ainsi à l'infection.

L'évolution de l'épidémiologie de l'endocardite infectieuse est en rapport avec le progrès médical vu la hausse des EI associée aux soins de santé, mais aussi l'augmentation de l'espérance de vie et les dispositifs électroniques implantables cardiaques.

L'endocardite infectieuse, en tant que maladie qui affecte tout le corps, provoque des altérations pathologiques spécifiques dans plusieurs organes cibles.

Le diagnostic de l'endocardite infectieuse repose sur les critères de DUKE, mettant en évidence l'importance des critères d'Hémocultures et de l'imagerie dans l'établissement d'un diagnostic précis et précoce.

Les avancées dans les techniques de laboratoire et les méthodes d'imagerie ont contribué à améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic, permettant une prise en charge plus rapide et appropriée des patients atteints d'endocardite infectieuse à cocci gram positif.

Des recommandations publiées par l'ESC ont contribué à améliorer la prise en charge, l'utilisation de combinaisons thérapeutiques, l'optimisation de la durée du traitement et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques selon l'agent pathogène responsable.

De plus, ils ont insisté sur le rôle de la prévention de l'endocardite infectieuse chez les patients à risque, et ils ont précisé les situations où l'antibioprophylaxie est indiquées.

#### 14. Résumé :

**Titre :** Endocardite infectieuse à cocci gra-positif

**Auteur :** Handaoui Farouk

**Rapporteur :** Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mots clé :** Endocardite Infectieuse Cocci Grap positif -complications -Antibioprophylaxie

L'endocardite infectieuse est une infection grave qui affecte la couche intérieure du cœur, en particulier les valves cardiaques.

Elle reste une affection rare, mais dont la morbidité et la mortalité sont élevées.

Avec le vieillissement de la population et l'utilisation croissante de dispositifs cardiaques implantables et de valves cardiaques, l'épidémiologie de l'EI a changé, principalement dans les pays développés.

Les Cocci gram positif restent les bactéries les plus impliquées dans l'EI dont le mécanisme d'action se base sur l'adhésion à l'endocarde et la formation du biofilm et des végétations infectées. Ces dernières peuvent migrer et être à l'origine de complications graves et mortelles (AVC, infarctus splénique ...)

Ses manifestations cliniques sont d'ordre général, cardiaques, et extracardiaques.

Le diagnostic repose principalement sur les critères de Duke modifiés répartis en mineurs et majeurs.

Une suspicion clinique précoce et un diagnostic rapide sont essentiels pour permettre l'accès aux traitements corrects et réduire les taux de complication et de mortalité.

Un traitement probabiliste doit être entamé rapidement après prélèvements bactériologiques et sera adapté par la suite à l'agent pathogène.

Une antibioprophylaxie est obligatoire chez les patients à haut risque lors des procédures dentaires, certaines endoscopies et chirurgies.

## Abstract

**Title:** Infectious endocarditis with gram-positive cocci

**Author:** Handaoui Farouk

**Rapporteur:** Pr. ZOUHDI Mimoun

**Key words:** Infective Endocarditis – gram positive cocci -complications -Antibioprophylaxis.

Infective endocarditis is a serious infection that affects the inner layer of the heart, particularly the heart valves.

It remains a rare condition, but one with high morbidity and mortality.

With the ageing of the population and the increasing use of implantable cardiac devices and heart valves, the epidemiology of IE has changed, mainly in developed countries.

Gram-positive cocci remain the bacteria most involved in IE, whose mechanism of action is based on adhesion to the endocardium and the formation of biofilm and infected vegetations. The latter can migrate and cause serious and fatal complications (stroke, splenic infarction, etc.).

Its clinical manifestations are general, cardiac and extracardiac.

The diagnosis is based mainly on the modified Duke criteria, divided into minor and major.

Early clinical suspicion and rapid diagnosis are essential to allow access to correct treatment and to reduce complication and mortality rates.

Probabilistic treatment should be initiated promptly after bacteriological sampling and subsequently tailored to the pathogen.

Antibiotic prophylaxis is mandatory in high-risk patients during dental procedures, some endoscopies and surgeries.

## ملخص

**العنوان:** التهاب الشغاف المعدي الكوتشي الإيجابي للجرام.

**المؤلف:** هنداي فاروق

**المشرف:** الأستاذ زوهدي ميمون

**الكلمات الأساسية:** التهاب الشغاف – الكوشي الجرام ايجابي- المضاعفات -الوقاية بالمضادات الحيوية  
التهاب الشغاف المعدي عدوى خطيرة تصيب الطبقة الداخلية للقلب، وخاصة صمامات القلب. لا تزال حالة نادرة، لكن معدلات المرض والوفيات بها مرتفعة.

مع شيخوخة السكان والاستخدام المتزايد لأجهزة القلب وصمامات القلب القابلة للزرع، تغيرت وبائيات التهاب الشغاف، بشكل رئيسي في البلدان المتقدمة.

تظل كوشي إيجابية الجرام هي البكتيريا الأكثر انخراطاً في التهاب الشغاف، والتي تعتمد آلية عملها على الالتصاق بالشغاف وتشكيل الأغشية الحيوية و النوبات المصابة ، التي يمكن أن تهاجر وتسبب مضاعفات خطيرة ومميتة (السكتة الدماغية واحتشاء الطحال وما إلى ذلك)

مظاهره السريرية تنقسم بطابع عامة، قلبية وخارجية.

يعتمد التشخيص بشكل أساسي على معايير دوق المعدلة مقسمة إلى رئيسية و ثانوية.

الشك السريري المبكر والتشخيص السريع ضروريان لتمكين الوصول إلى العلاج الصحيح وتقليل معدلات المضاعفات والوفيات. يجب أن يبدأ العلاج الاحتمالي بسرعة بعد العينات البكتريولوجية ثم يتكيف مع العامل الممرض.

العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية إلزامي في المرضى المعرضين لمخاطر عالية أثناء إجراءات طب الأسنان وبعض عمليات التنظير والجراح

## 15. Références

1. Famille des Micrococcaceae - Coggle Diagram [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://coggle.it/diagram/YUEAGQ9uj47iQkGA/t/famille-des-micrococcaceae>
2. Staphylococcus | Micrococcus | Culture | Identification | Diagnostic | Antibiogramme [Internet]. [cited 2023 Apr 15]. Available from: <https://microbiologie-clinique.com/Diagnostic-bact%C3%A9riologique-Staphylocoque.html>
3. Dastager SG, Krishnamurthi S, Rameshkumar N, Dharne M. The Family Micrococcaceae. In: Rosenberg E, DeLong EF, Lory S, Stackebrandt E, Thompson F, editors. The Prokaryotes: Actinobacteria [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 [cited 2023 Feb 16]. p. 455–98. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-30138-4\\_168](https://doi.org/10.1007/978-3-642-30138-4_168)
4. Dastager SG, Krishnamurthi S, Rameshkumar N, Dharne M. The Family Micrococcaceae. In: Rosenberg E, DeLong EF, Lory S, Stackebrandt E, Thompson F, editors. The Prokaryotes: Actinobacteria [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 [cited 2023 Feb 18]. p. 455–98. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-30138-4\\_168](https://doi.org/10.1007/978-3-642-30138-4_168)
5. Nuñez M. Micrococcus. In: Batt CA, Tortorello ML, editors. Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition) [Internet]. Oxford: Academic Press; 2014 [cited 2023 Feb 14]. p. 627–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123847300002068>
6. Götz F, Bannerman T, Schleifer KH. The Genera Staphylococcus and Micrococcus. In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer KH, Stackebrandt E, editors. The Prokaryotes: Volume 4: Bacteria: Firmicutes, Cyanobacteria [Internet]. New York, NY: Springer US; 2006 [cited 2023 Feb 16]. p. 5–75. Available from: [https://doi.org/10.1007/0-387-30744-3\\_1](https://doi.org/10.1007/0-387-30744-3_1)
7. Alexander Ogston (1844-1929) Surgeon and Bacteriologist · Connecting Collections · University Collections [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://exhibitions.abdn.ac.uk/university-collections/exhibits/show/connecting-collections/alexander-ogston>
8. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-Negative Staphylococci. Clin Microbiol

Rev. 2014 Oct;27(4):870–926.

9. Coagulase-negative staphylococci - PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278577/>
10. <https://www.facebook.com/sag.micro>. Staphylococcus epidermidis- An Overview - Microbe Notes [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://microbenotes.com/staphylococcus-epidermidis/>
11. Peters G, Locci R, Pulverer G. Adherence and Growth of Coagulase-Negative Staphylococci on Surfaces of Intravenous Catheters. *J Infect Dis*. 1982 Oct 1;146(4):479–82.
12. Heilmann C. Adhesion Mechanisms of Staphylococci. In: Linke D, Goldman A, editors. *Bacterial Adhesion: Chemistry, Biology and Physics* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011 [cited 2023 Mar 14]. p. 105–23. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Available from: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0940-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0940-9_7)
13. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections | Science [Internet]. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.284.5418.1318>
14. Peschel A, Otto M. Phenol-soluble modulins and staphylococcal infection. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Oct;11(10):667–73.
15. Hirschhausen N, Schlesier T, Schmidt MA, Götz F, Peters G, Heilmann C. A novel staphylococcal internalization mechanism involves the major autolysin Atl and heat shock cognate protein Hsc70 as host cell receptor. *Cell Microbiol*. 2010;12(12):1746–64.
16. França A, Gaio V, Lopes N, Melo LDR. Virulence Factors in Coagulase-Negative Staphylococci. *Pathogens*. 2021 Feb;10(2):170.
17. Cheung GYC, Rigby K, Wang R, Queck SY, Braughton KR, Whitney AR, et al. Staphylococcus epidermidis Strategies to Avoid Killing by Human Neutrophils. *PLOS Pathog*. 2010 Oct 7;6(10):e1001133.
18. Beça N, Bessa LJ, Mendes Â, Santos J, Leite-Martins L, Matos AJF, et al. Coagulase-Positive Staphylococcus: Prevalence and Antimicrobial Resistance. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2015;51(6):365–71.

19. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Oct;31(4):e00020-18.
20. Laupland KB, Lyytikäinen O, Sgaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2013 May 1;19(5):465–71.
21. *Staphylococcus*. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Staphylococcus&oldid=201103002>
22. Jumaah N, Joshi S, Sandai D. Prevalence of Bacterial Contamination when using a Diversion Pouch during Blood Collection: A Single Center Study in Malaysia. *Malays J Med Sci MJMS*. 2014 May 1;21:47–53.
23. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4;344(1):11–6.
24. Sause WE, Buckley PT, Strohl WR, Lynch AS, Torres VJ. Antibody-Based Biologics and Their Promise to Combat *Staphylococcus aureus* Infections. *Trends Pharmacol Sci*. 2016 Mar;37(3):231–41.
25. Bestebroer J, Poppelier MJG, Ulfman LH, Lenting PJ, Denis CV, van Kessel KPM, et al. Staphylococcal superantigen-like 5 binds PSGL-1 and inhibits P-selectin-mediated neutrophil rolling. *Blood*. 2006 Nov 28;109(7):2936–43.
26. USA300 and USA500 Clonal Lineages of *Staphylococcus aureus* Do Not Produce a Capsular Polysaccharide Due to Conserved Mutations in the *cap5* Locus - PMC [Internet]. [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4453534/>
27. Otto M. Staphylococcal Biofilms. *Microbiol Spectr*. 2018 Aug 16;6(4):6.4.27.
28. Fitzpatrick F, Humphreys H, O’Gara JP. Evidence for *icaA*DBC-Independent Biofilm Development Mechanism in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates. *J*

Clin Microbiol. 2005 Apr;43(4):1973–6.

29. McAdow M, Kim HK, Dedent AC, Hendrickx APA, Schneewind O, Missiakas DM. Preventing *Staphylococcus aureus* sepsis through the inhibition of its agglutination in blood. *PLoS Pathog*. 2011 Oct;7(10):e1002307.
30. Forsgren A, Sjöquist J. “Protein A” from *S. aureus*. I. Pseudo-immune reaction with human gamma-globulin. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1966 Dec;97(6):822–7.
31. Rooijackers SHM, Ruyken M, Roos A, Daha MR, Presanis JS, Sim RB, et al. Immune evasion by a staphylococcal complement inhibitor that acts on C3 convertases. *Nat Immunol*. 2005 Sep;6(9):920–7.
32. de Jong NWM, van Kessel KPM, van Strijp JAG. Immune Evasion by *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Spectr*. 2019 Mar;7(2).
33. Nwm de J, Kpm van K, Jag van S. Immune Evasion by *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2019 Mar [cited 2023 Mar 20];7(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30927347/>
34. Otto M. Novel targeted immunotherapy approaches for staphylococcal infection. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Jul;10(7):1049–59.
35. Gray B, Hall P, Gresham H. Targeting agr- and agr-Like Quorum Sensing Systems for Development of Common Therapeutics to Treat Multiple Gram-Positive Bacterial Infections. *Sensors*. 2013 Apr 18;13(4):5130–66.
36. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):547–69.
37. Aliberti S, Reyes L, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez A, et al. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study (vol 16, 2016). *Lancet Infect Dis*. 2016 Dec 1;16:1324–1324.
38. Streptococcus | Definition, Species, & Disease | Britannica [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://www.britannica.com/science/Streptococcus>
39. STREPTOCOQUES - ENTÉROCOQUES [Internet]. [cited 2023 Apr 27]. Available

from: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/streptocoques.html>

40. Yumoto H, Hirota K, Hirao K, Ninomiya M, Murakami K, Fujii H, et al. The Pathogenic Factors from Oral Streptococci for Systemic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 15;20(18):4571.
41. Oliver J, Bennett J, Thomas S, Zhang J, Pierse N, Moreland NJ, et al. Preceding group A streptococcus skin and throat infections are individually associated with acute rheumatic fever: evidence from New Zealand. *BMJ Glob Health*. 2021 Dec 1;6(12):e007038.
42. Podbielski A, Krebs B, Kaufhold A. Genetic variability of the emm-related genes of the large vir regulon of group A streptococci: potential intra- and intergenomic recombination events. *Mol Gen Genet MGG*. 1994 Nov 1;243(6):691–8.
43. Wu T, Yuan F, Chang H, Zhang L, Chen G, Tan C, et al. Identification of a novel angiogenin inhibitor 1 and its association with hyaluronidase of *Streptococcus suis* serotype 2. *Microb Pathog*. 2010;49(1–2):32–7.
44. Müller-Alouf H, Alouf JE, Gerlach D, Ozegowski JH, Fitting C, Cavaillon JM. Human pro- and anti-inflammatory cytokine patterns induced by *Streptococcus pyogenes* erythrogenic (pyrogenic) exotoxin A and C superantigens. *Infect Immun*. 1996 Apr;64(4):1450–3.
45. J. Walker M, D. McArthur J, M. Cook S, Venturini C. The Role of Streptokinase as a Virulence Determinant of *Streptococcus pyogenes* – Potential for Therapeutic Targeting. *Curr Drug Targets*. 2012 Mar 1;13(3):297–307.
46. Efstratiou A, Lamagni T, Turner CE. Streptococci and Enterococci.
47. Reichardt W. *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Bact Pathog*. 2001;8:90–101.
48. Cocuzza CE, Lanzafame A, Sisto F, Broccolo F, Mattina R. Prevalence of the internalization-associated gene prtF1 in a bacterial population of *Streptococcus pyogenes* isolated from children with acute pharyngotonsillitis before and after antibiotic therapy. *Microb Drug Resist Larchmt N*. 2004;10(3):264–8.
49. Edwards MS, Rench MA, Haffar AAM, Murphy MA, Desmond MM, Baker CJ. Long-term sequelae of group B streptococcal meningitis in infants. *J Pediatr*. 1985 May 1;106(5):717–22.

50. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The Burden of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Nov;30(11):937–41.
51. Nagao PE. Chapter 99 - *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococci). In: Tang YW, Sussman M, Liu D, Poxton I, Schwartzman J, editors. *Molecular Medical Microbiology* (Second Edition) [Internet]. Boston: Academic Press; 2015 [cited 2023 Mar 26]. p. 1751–67. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123971692000998>
52. Liu Y, Liu J. Group B Streptococcus: Virulence Factors and Pathogenic Mechanism. *Microorganisms*. 2022 Dec 15;10(12):2483.
53. Vornhagen J, Quach P, Boldenow E, Merillat S, Whidbey C, Ngo LY, et al. Bacterial Hyaluronidase Promotes Ascending GBS Infection and Preterm Birth. *mBio*. 2016 Jun 28;7(3):e00781-16.
54. A hemolytic pigment of Group B Streptococcus allows bacterial penetration of human placenta | *Journal of Experimental Medicine* | Rockefeller University Press [Internet]. [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://rupress.org/jem/article/210/6/1265/41537/A-hemolytic-pigment-of-Group-B-Streptococcus>
55. Rigvava S, Kharebava S, Giorgobiani T, Dvalidze T, Goderdzishvili M. IDENTIFICATION AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*. *Georgian Med News*. 2019 Dec;(297):149–53.
56. CG (editors) RKR. *Sherris Medical Microbiology*. 4th ed. McGraw Hill;
57. FH. *Streptococcus pneumoniae* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 29]. Available from: [https://aemip.fr/?page\\_id=3677](https://aemip.fr/?page_id=3677)
58. Bogaert D, de Groot R, Hermans P. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004 Mar 1;4(3):144–54.
59. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*, 2013, vol. 88, 11 [full issue]. *Wkly Epidemiol Rec Relevé Épidémiologique Hebd*. 2013;88(11):117–28.
60. Ramirez M. *Streptococcus pneumoniae*. In: *Molecular Medical Microbiology* [Internet].

Elsevier; 2015 [cited 2023 Mar 29]. p. 1529–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012397169200086X>

61. LR P. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis*. 2006;42(2):224–33.
62. Zhang Z, Chen M, Yu Y, Pan S, Liu Y. Antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2015 and 2017 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Infect Drug Resist*. 2019 May 10;12:1209–20.
63. Romero-Hernández B, del Campo R, Cantón R. [*Streptococcus bovis*, taxonomic status, clinical relevance and antimicrobial susceptibility]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Feb;31 Suppl 1:14–9.
64. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, et al. Biology of Oral Streptococci. *Microbiol Spectr*. 2018 Oct 18;6(5):6.5.11.
65. Kolenbrander PE, Palmer RJ, Rickard AH, Jakubovics NS, Chalmers NI, Diaz PI. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol* 2000. 2006;42:47–79.
66. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Nov;37(11):1288–301.
67. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):996–1011.
68. Selleck EM, Van Tyne D, Gilmore MS. Pathogenicity of Enterococci. *Microbiol Spectr*. 2019 Jul;7(4):10.1128/microbiolspec.GPP3-0053–2018.

69. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*. 2012 Aug 15;3(5):421–33.
70. Fiedler S, Bender JK, Klare I, Halbedel S, Grohmann E, Szewzyk U, et al. Tigecycline resistance in clinical isolates of *Enterococcus faecium* is mediated by an upregulation of plasmid-encoded tetracycline determinants tet(L) and tet(M). *J Antimicrob Chemother*. 2016 Apr;71(4):871–81.
71. Mahadevan V. Anatomy of the heart. *Surg Oxf*. 2018 Feb;36(2):43–7.
72. Heart: Anatomy and Function [Internet]. Cleveland Clinic. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/21704-heart>
73. pericadium [Internet]. Dr.S.Venkatesan MD. 2008 [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://drsvenkatesan.com/2008/09/28/what-is-the-mechanism-of-pericardial-rub/pericadium/>
74. Les artères coronaire et territoires [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <http://foulon.chez-alice.fr/Alie%202.000/DATAS/MODULE1/ArtCoro.htm>
75. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Oct;20(10):86.
76. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart*. 2014 Mar;9(1):131–43.
77. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana JM, et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 May;19(5):21.
78. Ikama MS, Nkalla-Lambi M, Kimbally-Kaky G, Loumouamou ML, Nkoua JL. Profile of infective endocarditis at Brazzaville University Hospital. *Médecine Santé Trop*. 2013 Jan;23(1):89–92.
79. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart Br Card Soc*. 2006 Jul;92(7):879–85.
80. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al. Health Care–

Associated Native Valve Endocarditis: Importance of Non-nosocomial Acquisition. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):586–94.

81. Iung B. Endocardite infectieuse. Épidémiologie, physiopathologie et anatomopathologie. *Presse Médicale.* 2019 May 1;48(5):513–21.

82. Harrak S, Doghmi N, Fellat B, Zarzur J, Cherti M. L'endocardite infectieuse au Maroc à travers l'expérience d'un service hospitalier. *Ann Cardiol Angéiologie.* 2019 Apr 1;68(2):87–93.

83. Référentiel en microbiologie Médicale [Internet]. Société Française de Microbiologie. [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/referentiel-en-microbiologie-medicale-remic/>

84. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clin Infect Dis.* 2012 May 1;54(9):1230–9.

85. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 9;169(5):463–73.

86. Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber RE, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Jan;11(1):35–50.

87. Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis. 3. Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol.* 1973 Apr;54(2):142–51.

88. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primer.* 2016 Sep 1;2:16059.

89. López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 2007 Mar;28(6):760–5.

90. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Sep;8(9):623–33.
91. Qoronfleh MW, Weraarchakul W, Wilkinson BJ. Antibodies to a range of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* heat shock proteins in sera from patients with *S. aureus* endocarditis. *Infect Immun*. 1993 Apr;61(4):1567–70.
92. Phair JP, Clarke J. Immunology of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 1979;22(3):137–44.
93. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, MacCulloch D, Lambie N, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 Mar 15;36(6):697–704.
94. Manzano MC, Vilacosta I, San Román JA, Aragoncillo P, Sarriá C, López D, et al. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jan;60(1):24–31.
95. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–128.
96. Endocardite infectieuse - Troubles cardiovasculaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cited 2023 May 1]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/endocardite/endocardite-infectieuse>
97. Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med*. 2010 Apr 20;152(8):497–504, W175.
98. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am*

Heart J. 2007 Dec;154(6):1086–94.

99. Jung J, Lee J, Yu SN, Kim YK, Lee JY, Sung H, et al. Incidence and Risk Factors of Ocular Infection Caused by *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Mar 25;60(4):2012–7.

100. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):1435–86.

101. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Fowleraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Feb;67(2):269–89.

102. Cas particulier des endocardites - [Internet]. [cited 2023 May 1]. Available from: <https://microbiologiemedicale.fr/diagnostic-laboratoire-endocardites-hemoculture/>

103. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Ravery C, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005 Oct;43(10):5238–42.

104. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273776/>

105. Houpi kian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005 May;84(3):162–73.

106. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Apr;30(4):633–8.

107. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet Lond Engl*. 2012 Mar 10;379(9819):965–75.

108. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017 Sep;55(9):2599–608.
109. Delahaye F, De Gevigney G. Diagnostic de l'endocardite infectieuse. *Presse Médicale*. 2019 May 1;48(5):522–31.
110. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Sep 1;2:16059.
111. Yuan X chun, Liu M, Hu J, Zeng X, Zhou A yun, Chen L. Diagnosis of infective endocarditis using echocardiography. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep 20;98(38):e17141.
112. Hekimian G, Kim M, Passefort S, Duval X, Wolff M, Leport C, et al. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart Br Card Soc*. 2010 May;96(9):696–700.
113. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 3;53(5):436–44.
114. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, Flinck A, Lamm C, Olaison L, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol*. 2012 Nov;22(11):2407–14.
115. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 11;61(23):2374–82.
116. Ouk D, Delcourt S, Tessonnier L, Casalta JP, Habib G, Mundler O, et al. Apport de la TEP/TDM au 18F-FDG dans le suivi des endocardites infectieuses sur prothèses valvulaires non opérées. *Médecine Nucl*. 2018 Mar 1;42(2):59–69.
117. Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA, Kaye D, Kinman JL, Korzeniowski OM, et al. An assessment of the usefulness of the Duke criteria for diagnosing active infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997 Jun;24(6):1185–90.

118. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jun;33(7):2023–9.
119. Wang Y, Wang A, Wang Y, Wang A. Complications of Endocarditis [Internet]. *Recent Advances in Infective Endocarditis*. IntechOpen; 2013 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/45210>
120. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553397/>
121. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):288–97.
122. Piper C, Hetzer R, Körfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J*. 2002 Jan;23(1):79–86.
123. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2010 Mar;11(2):202–19.
124. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14972429/>
125. I A, Jm M, A E, Ch C, Ja SR, I V, et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 14;98(9):1254–60.
126. Cardiac arrest and ventricular tachycardia from coronary embolism: an unusual presentation of infective endocarditis - PubMed [Internet]. [cited 2023 Apr 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566479/>

127. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013 Jun 11;127(23):2272–84.
128. Iung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, et al. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3056–62.
129. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Jul 1;47(1):23–30.
130. Sonnevile R, Klein I, Bouadma L, Mourvillier B, Regnier B, Wolff M. Complications neurologiques des endocardites infectieuses. *Réanimation*. 2009 Oct 1;18(7):547–55.
131. Bonaros N, Czerny M, Pfausler B, Müller S, Bartel T, Thielmann M, et al. Infective endocarditis and neurologic events: indications and timing for surgical interventions. *Eur Heart J Suppl*. 2020 Dec 5;22(Supplement\_M):M19–25.
132. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003 Apr 16;289(15):1933–40.
133. Hasan LZ, Shrestha NK, Dang V, Unai S, Pettersson G, El-Hayek K, et al. Surgical infective endocarditis and concurrent splenic abscess requiring splenectomy: a case series and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020 Aug 1;97(4):115082.
134. Le V, Gill S. Serious complications after infective endocarditis. *Dan Med Bull*. 2010 Oct;57(10):A4192.
135. Profile of infective endocarditis observed from 2003 - 2010 in a single center in Italy | BMC Infectious Diseases | Full Text [Internet]. [cited 2023 Apr 14]. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-545>

136. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, et al. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2014 Jun;66(6):1672–7.
137. Colen TW, Gunn M, Cook E, Dubinsky T. Radiologic manifestations of extra-cardiac complications of infective endocarditis. *Eur Radiol*. 2008 Nov;18(11):2433–45.
138. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J Infect Chemother*. 2010 Jan 1;16(4):260–5.
139. González-Juanatey C, González-Gay MA, Llorca J, Crespo F, García-Porrúa C, Corredoira J, et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Jan;80(1):9–19.
140. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019 Jan 31;380(5):415–24.
141. Luque Paz D, Lakbar I, Tattevin P. A review of current treatment strategies for infective endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Mar;19(3):297–307.
142. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG, Khayat N, Olaison L, Miro JM, et al. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 May 1;38(9):1323–7.
143. Bae IG, Federspiel JJ, Miro JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, et al. Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Susceptibility Phenotype in Bloodstream Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from an International Cohort of Patients with Infective Endocarditis: Prevalence, Genotype, and Clinical Significance. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;200(9):1355–66.
144. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimarães AC, Skoutelis A, et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Dec;57(12):6213–22.

145. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Jun;56(11):1562–9.
146. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Jan 1;54(1):51–8.
147. Gould IM, Miró JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Sep;42(3):202–10.
148. del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Oct 15;59(8):1105–12.
149. Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa D, Plata A, Martín Dávila P, Iftimie S, Sequera S, et al. DALBACEN cohort: dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and/or bloodstream infection produced by gram-positive cocci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019 Oct 19;18(1):30.
150. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):1435–86.
151. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995 Dec;21(6):1406–10.
152. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European

Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(19):2369–413.

153. Martínez E, Miró JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, et al. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2002 Jul 15;35(2):130–9.

154. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillemin L, Mainardi JL, et al. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med*. 2002 Nov 25;162(21):2450–6.

155. Bashore TM, Turner NA. Addressing the Menace of Enterococcal Endocarditis\*. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 11;75(5):495–7.

156. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, O'Brien S, Rankin JS, Brennan JM, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jan;141(1):98-106.e1-2.

157. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, De Santo LS, Amendolara F, Giordano S, et al. The Need for a Specific Risk Prediction System in Native Valve Infective Endocarditis Surgery. *Sci World J*. 2012 Mar 12;2012:307571.

158. Recommendations for Surgical Treatment of Infective Endocarditis [Internet]. American College of Cardiology. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/ten-points-to-remember/2022/05/09/19/39/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2ften-points-to-remember%2f2022%2f05%2f09%2f19%2f39%2fCurrent-Recommendations-and-Uncertainties>

159. Chambers HF, Bayer AS. Native-Valve Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):567–76.

160. Pettersson GB, Hussain ST. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective

endocarditis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019 Nov;8(6):63044–644.

161. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. 2008 Apr;8(4):225–32.

162. Overview | Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2008 [cited 2023 Apr 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg64>

163. Kaya' 'Cansın Tulunay, Erol' 'Cetin. How to achieve infective endocarditis prophylaxis [Internet]. Vol. 16. [cited 2023 Apr 23]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/vol16no33>, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/vol16no33>

164. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC, Kazi DS, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 18;143(20):e963–78.

165. Ibrahim AM, Siddique MS. Subacute Bacterial Endocarditis Prophylaxis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532983/>

166. Yu CH, Minnema BJ, Gold WL. Bacterial infections complicating tongue piercing. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medecale*. 2010;21(1):e70-74.

167. Rossi AM, Mariwalla K. Prophylactic and empiric use of antibiotics in dermatologic surgery: a review of the literature and practical considerations. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2012 Dec;38(12):1898–921.

168. Que YA, Francioli P, Moreillon P. L'endocardite en pratique ambulatoire. *Rev Med Suisse*. 2006 Apr 5;060:903–11.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

➤ *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

➤ *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

➤ *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

➤ *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

➤ *Les médecins seront mes frères.*

➤ *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

➤ *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*

➤ *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

➤ *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم (بقرات)

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
  - < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
  - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 205

**التهاب الشغاف المعدي الكوتشي الإيجابي للجرام.**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

**من طرفه**

السيد هندراوي فاروق

المزداد 15 ماي 1998 بطنجة

**لنيل دبلوم**

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية: التهاب الشغاف – الكوتشي الجرام ايجابي- المضاعفات -الوقاية بالمضادات الحيوية

**أعضاء لجنة التحكيم:**

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الاطفال

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الاحياء المجهرية

السيدة مريم الشادلي

أستاذة في علم الاحياء المجهرية

السيدة سعيدة طلال

أستاذة الكيمياء الحيوية