

Gilbert Greub^{1,2}, Julie Delaloye³

Le rôle du laboratoire de microbiologie dans le diagnostic de l'endocardite

L'endocardite infectieuse est relativement importante à la fois en termes d'incidence (2 à 6 personnes pour 100 000 par année), qu'en termes de taux d'admission intrahospitalière (0,2 à 5,4 pour 1000 admissions) et en termes de mortalité (10 à 40%) [1]. Il est donc particulièrement important de poser le diagnostic d'endocardite et d'en identifier l'étiologie.

Diagnostic de la maladie «endocardite»

Le diagnostic de l'endocardite reste un diagnostic difficile, notamment en raison de sa présentation clinique hautement variable qui dépend du micro-organisme impliqué, de la présence d'une pathologie cardiaque sous-jacente, ainsi que de son mode d'apparition qui peut être aigu et d'évolution fulminante mais également subaigu à chronique, avec des symptômes aspécifiques. Le diagnostic de l'endocardite repose sur la découverte d'anomalies échocardiographiques typiques telles que la présence d'une végétation ou d'une régurgitation, la présence de phénomènes vasculaires tels que les taches de Roth visualisées au fond de l'œil, les nodules d'Osler présents souvent sur la plante des pieds et la paume des mains ainsi que les taches de Janeway qu'on peut documenter sous les ongles. La présence d'un état fébrile, d'un souffle cardiaque nouveau ou modifié, une histoire médicale de procédure invasive (colonoscopie...) ainsi qu'une anamnèse de maladie valvulaire préexistante sont autant d'éléments qui peuvent également faire penser au diagnostic. Récemment, l'apport des nouvelles techniques d'imagerie telles que le CT-scan cardiaque, l'IRM ou encore le 18-F-FDG PET/CT dans le diagnostic d'endocardite a également été mis en évidence. Cependant c'est très souvent la bactériémie persistante (plusieurs bouteilles d'hémocultures positives à plus de 30 minutes d'intervalle) qui va alerter le médecin quant à la possibilité d'une endocardite infectieuse. Ainsi

les hémocultures positives font partie des critères de Duke, critères fondés sur des découvertes cliniques, échographiques et biologiques, permettant l'aide au diagnostic d'endocardite [2]. D'ailleurs, dans les critères de Duke, la présence d'hémocultures pour un micro-organisme typique dans deux hémocultures différentes en l'absence d'un foyer infectieux représente un critère majeur. Les critères de Duke permettent le diagnostic de l'endocardite infectieuse dans près de 80% des cas. Ces critères ont été améliorés par Li et al. en 2000 en y ajoutant la sérologie pour la fièvre Q [3], puisque l'une des limitations de ces critères était de manquer les endocardites avec hémocultures négatives dues à des germes de croissance fastidieuse ou strictement intracellulaires tels que *Coxiella burnetii*.

Par ailleurs, des critères basés sur les résultats de laboratoire permettent de conclure de manière définitive à la présence d'une endocardite infectieuse. Ces critères dit pathologiques incluent la présence d'une végétation ou d'un abcès intracardiaque. Ces critères pathologiques incluent également la démonstration de la présence de microbes par culture ou par examen histologique au sein d'une végétation ou d'un abcès intracardiaque. Ainsi, les examens paracliniques, que ce soit l'histopathologie ou la microbiologie, contribuent largement au diagnostic de l'endocardite infectieuse. Notons que la présence d'abcès intracardiaque ou de végétation à l'examen histopathologique avait une sensibilité de seulement 63% (62 valves sur 98) et une spécificité de 100% (118 valves sur 118) dans une étude incluant plus de 200 personnes ayant subi un changement valvulaire [4]. Cette sensibilité de la pathologie était meilleure sur les valves «natives» (73%) que sur les

valves prothétiques (42%), ce qui suggère que le défaut de sensibilité est principalement lié à une histologie effectuée en dehors des lésions [4]. Si l'on inclut des lésions moins spécifiques à l'histologie telles que la présence d'un infiltrat inflammatoire, la sensibilité s'améliore (74%), alors que la spécificité diminue à 93% [4].

Diagnostic étiologique de l'endocardite infectieuse

Le diagnostic étiologique de l'endocardite infectieuse se base tout d'abord sur l'histoire médicale et l'examen clinique. Ainsi, en fonction du type d'endocardite suspectée, des germes différents seront plus ou moins probables (cf. Table 1).

Les agents étiologiques les plus fréquents sont les staphylocoques, les streptocoques et les entérocoques représentant entre 80 et 90% de l'ensemble des agents d'endocardite. Le staphylocoque doré est le plus fréquent, représentant près de 30% des endocardites infectieuses. Les streptocoques représentent environ 25% de l'ensemble des endocardites infectieuses, alors que les entérocoques et les staphylocoques à coagulase négative représentent chacun 10% supplémentaires. Les autres agents sont principalement ceux du groupe HACEK, les infections fongiques et les agents d'endocardites à hémocultures négatives [5, 6].

Diagnostic microbiologique

Le diagnostic microbiologique repose principalement sur les hémocultures, la sérologie, la PCR effectuée sur du sang EDTA, la culture de la valve et la PCR sur la valve. Les aspects spécifiques du diagnostic des bactériémies ont été résumés récemment [7, 8]. Lors d'une endocardite, les hémocultures sont caractérisées le plus souvent

1. Institut de Microbiologie de l'Université de Lausanne

2. Service de maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

3. Unité des soins intensifs, Hôpitaux valaisans, Sion



Tableau 1: Éléments anamnestiques permettant de prédire l'étiologie

Élément anamnestique	Agent étiologique présumé
Exposition aux moutons et aux chèvres	<i>Coxiella burnetii</i>
Exposition aux bovins	<i>Brucella</i>
Exposition aux chats	<i>Bartonella henselae</i> , <i>Pasteurella</i>
Histoire aiguë d'endocardite sur valve «native»	Staphylocoque doré ...
Histoire subaiguë d'endocardite sur valve «native»	Entérocoques, streptocoques alpha hémolytiques
Infection de prothèse valvulaire précoce (moins de 60 jours après un changement valvulaire)	Staphylocoques, bacilles Gram négatif, <i>Candida</i>
Endocardite sur valve prothétique tardive (plus de 60 jours après un changement valvulaire)	Streptocoques alpha hémolytique, entérocoques et staphylocoques à coagulase négative
Endocardite liée à une toxicomanie intraveineuse	Staphylocoque doré (moins fréquent, mais à considérer aussi: <i>Salmonella</i> , <i>Corynebacterium diptheriae</i> , ...)

par la présence de bactériémies persistantes avec 100% des bouteilles prélevées positives (4 sur 4, 6 sur 6). Les agents pathogènes causant des endocardites infectieuses peuvent parfois déjà être suspectés sur la base de leurs morphologies typiques au Gram. En effet, *Cardiobacterium hominis* se présente typiquement sous forme de rosette, alors qu'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se caractérise par de larges agrégats bactériens parfois même visibles à l'œil nu [9].

Cependant, pour guider le traitement initial, le plus important est de faire la différence entre les staphylocoques qui sont généralement en amas, des streptocoques et entérocoques qui sont généralement en chaînettes. L'identification formelle et l'antibiogramme, tous deux effectués directement à partir d'un culot bactérien, permettent d'obtenir des résultats microbiologiques rapides avec un impact probable au niveau thérapeutique. En effet, pour le traitement des bactériémies dues à des bacilles Gram négatifs, le résultat du Gram modifie de manière significative le traitement antibiotique dans 20% des cas et l'identification précoce par MALDI-TOF permet d'ajuster le traitement antibiotique dans 35% des cas [10].

Endocardites à hémocultures négatives

Les hémocultures ont une sensibilité de plus de 90% lorsque six bouteilles sont prélevées. Lorsqu'elles se révèlent négatives dans le cas d'endocardites infectieuses, la cause peut être un traitement antibiotique préalable ayant découpé l'infection ou de façon plus probable, que des germes de croissance fastidieuse soient à l'origine de l'infection. Les plus fréquents sont *Coxiella burnetii*, l'agent de la fièvre Q, *Bartonella henselae* et *Bartonella quintana*, ou encore *Tropheryma whippelii*. Les bactéries du groupe HACEK sont également de croissance fastidieuse et peuvent expliquer une part des endocardites à hémocultures négatives. Enfin, des endocardites fongiques sont parfois documentées parmi les patients avec endocardites à hémocultures négatives.

Dans une étude marseillaise recoupant 348 cas, l'agent le plus fréquent était *Coxiella burnetii* suivi de *Bartonella*. Ces deux agents sont le plus souvent documentés par une sérologie qui dans le cas d'une endocardite est fortement positive avec des titres supérieurs à 1/800. La sérologie est également utile pour documenter certains cas d'infections à *Mycoplasma hominis* ou à *Brucella*. La PCR à partir de la valve, lorsque celle-ci est disponible,

est également très utile et a permis de décrire parmi les 348 cas d'endocardites à hémocultures négatives de l'étude marseillaise, 41 cas de fièvre Q, 47 cas de bartonellose, 2 cas de maladie de Whipple, 2 cas de *Streptococcus bovis*, 4 cas d'autres streptocoques, 1 cas d'*Abiotrophia*, et 1 cas de *Mycoplasma hominis* [11].

Dans les cas d'endocardites à hémocultures négatives, lorsqu'une valve est disponible, une PCR eubactérienne amplifiant le gène codant pour la sous-unité 16S de l'ARN ribosomal est effectuée. Celle-ci présentait dans l'étude de Greub et al. une sensibilité de 61% (64 cas sur 105) et une spécificité de 100% sur les 118 cas sans endocardite [3]. Notons que l'utilisation en routine de la PCR sur les valves nous a permis de décrire dans une endocardite initialement considérée comme due à un staphylocoque doré la présence d'une endocardite due à *Coxiella burnetii* préexistante, ce qui a eu un impact significatif sur le choix thérapeutique [12]. Une difficulté est que les valves sont généralement disponibles deux semaines après l'initiation du traitement antibiotique et qu'à cette date, le taux de PCR positive sur les valves est plus faible que lorsque les patients sont opérés plus précocement [13]. Finalement, pour les endocardites à hémocultures négatives, la sérologie

est un outil simple pour exclure l'infection due à *Coxiella* et/ou à *Bartonella* avec une valeur prédictive négative de quasiment 100%. La valeur prédictive négative très élevée des PCR concomitantes sur les salives et les selles à hauteur de 99,2% permet également, lorsque ces deux PCR sont faites simultanément, d'exclure une endocardite à hémoculture négative due à *Tropheryma whippelii* [14, 15].

Conclusions

Le laboratoire de microbiologie diagnostique est extrêmement utile, d'une part pour confirmer le diagnostic de la maladie endocardite grâce aux hémocultures positives. D'autre part, les hémocultures sont également essentielles pour identifier l'agent étiologique de l'endocardite. Dans le cadre

des endocardites à hémocultures négatives, la PCR et la sérologie sont les outils de choix. Le diagnostic microbiologique est essentiel afin de pouvoir mieux cibler le traitement antibiotique et d'ajuster ce traitement aux types de microbes identifiés.

Correspondance
Gilbert.Greub@chuv.ch
Julie.Delaloye@chuv.ch

Références

En ligne sur le site: www.sulm.ch/ff/pipette ->
Numéro actuel (N 3-2019)

Die Rolle des Mikrobiologielabors in der Diagnostik der Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis ist von relativ grosser Bedeutung. Dies gilt sowohl in Bezug auf die Inzidenz (2 bis 6 pro 100 000 Personen und Jahr) als auch in Bezug auf die Hospitalisationsrate (0,2 bis 5,4 Fälle pro 1000 Spitalaufnahmen) und die Mortalität (10 bis 40%). Deshalb ist es besonders wichtig, die Diagnose Endokarditis zu stellen und deren Ätiologie zu ermitteln.

Das Labor für diagnostische Mikrobiologie ist von grossem Nutzen, um zum einen die Diagnose Endokarditis mittels positiven Blutkulturen zu bestätigen. Zum anderen sind Blutkulturen auch sehr wichtig, um den Erreger nachzuweisen, der die Endokarditis verursacht. Methoden der Wahl bei Endokarditiden mit negativen Blutkulturen sind die PCR und die Sero-logie. Die mikrobiologische Diagnostik ist unentbehrlich, um die Antibiotikatherapie gezielter auszurichten und diese Behandlung auf die ermittelten Erreger-typen abzustimmen.

Gilbert Greub^{1,2}

Des Krobs à Ouchy

Deux Krobs (microbes) ont envahi Ouchy sur une fresque géante constituée de 27 720 œufs. Cette mosaïque caritative de Pâques en faveur de la fondation Planètes enfants malades et de la fondation ARFEC représentait en effet deux microbes (photo). Le premier, une salmonelle dans une coquille d'œuf, est en train de pagayer grâce à ses flagelles, et le deuxième, une chlamydia, rejoint Ouchy grâce à un «parachute œuf». Le choix de la salmonelle est lié au fait que les salmonelles se transmettent notamment par les œufs. Le choix de la chlamydia est lié au fait que ces bactéries étaient historiquement cultivées sur des œufs embryonnés, avant l'avènement de la culture cellulaire. Ce dessin représentant deux Krobs a été conçu par Vincent Dutrait, illustrateur du jeu Krobs (www.krobs.ch). La vente des œufs au



prix de CHF 1.– (et la vente du jeu) a permis de récolter un montant significatif au profit de la fondation Planètes enfants malades et de la fondation ARFEC. Et cet événement festif organisé par la SDIO et animé – entre autres – par l'Association vaudoise des ludothèques, nous a permis de parler des microbes pathogènes avec la

population générale en jouant avec le Krobs. Une belle expérience que de troquer «pipettes» et microbes contre des œufs et des Krobs le temps d'un week-end.

Correspondance
Gilbert.Greub@chuv.ch

1 Prof. Gilbert Greub, Institut de Microbiologie de l'Université de Lausanne et du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

2 Service de maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne