

Petite égratignure – grandes conséquences

Une maladie rare avec des complications

Florian Köhn^{a,c}, médecin diplômé; Dr méd. Linda Berney-Meyer^b; Dr méd. Andrea Fisler^b; PD Dr méd. Helmut Hopfer^d; Dr méd. Hans-Rudolf Rätz^b; Dr méd. Andrée Friedl^c; Dr méd. Lilly Meyer^c

Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Baden: ^a Allgemeine Innere Medizin, ^b Nephrologie, ^c Infektiologie; ^d Klinik für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

Contexte

L'endocardite infectieuse est une maladie avec une morbidité élevée et une mortalité à 1 an pouvant atteindre 30% malgré un traitement optimal [1]. Dans 5–7% des cas, aucun agent pathogène n'est détecté dans les hémocultures, même après sept jours d'incubation; il est alors question d'endocardite à culture négative [2].

La cause la plus fréquente de l'absence de croissance de germes est une antibiothérapie avant le prélèvement des hémocultures. Des agents pathogènes exigeants, tels que les bactéries du groupe HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) ou des champignons, peuvent être isolés dans la plupart des cas par des méthodes microbiologiques modernes après incubation des hémocultures pendant cinq jours. En cas de suspicion d'infection à *Cutibacterium acnes* (facteur de risque: entre autres valve cardiaque artificielle), une incubation prolongée doit être demandée [3, 4]. Les «vraies» causes d'une endocardite à culture négative sont des bactéries non cultivables en routine (par ex. agents pathogènes intracellulaires) ou nécessitant des milieux de culture spéciaux (par ex. légionelles, champignons) (tab. 1). Les trois agents pathogènes les plus fréquents sont *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp. et *Tropheryma whippelii* [5].

Parmi les complications fréquentes de l'endocardite infectieuse figure l'insuffisance rénale aiguë (IRA), qui touche jusqu'à 50% des patientes et patients. Les causes vont de l'insuffisance rénale prérénale aux glomérulonéphrites en passant par les infarctus parenchymateux, les micro-abcès et les néphrites interstitielles.

Nous décrivons le cas d'un patient présentant une IRA due à une glomérulonéphrite

Tableau 1: Agents pathogènes d'une endocardite à culture négative [6, 7]

Agent pathogène	Diagnostic
<i>Coxiella burnetii</i>	Sérologie (IgG de phase I >1:800), PCR sur sang ou tissu, culture et immunohistologie sur prélèvement chirurgical
<i>Bartonella</i> spp. (<i>B. henselae</i> , <i>B. quintana</i>)	Hémocultures, sérologie (IgG >1:800), PCR sur sang ou tissu, culture et immunohistologie sur tissu
<i>Tropheryma whippelii</i>	PCR sur sang, histologie et PCR sur prélèvement chirurgical
<i>Brucella</i> spp.	Hémocultures, sérologie, culture, immunohistologie et PCR sur tissu
<i>Mycoplasma</i> spp.	Sérologie, culture, immunohistologie et PCR sur prélèvement chirurgical
<i>Legionella</i> spp.	Hémocultures, sérologie, culture, immunohistologie et PCR sur prélèvement chirurgical
Champignons (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp.)	Hémocultures, sérologie, PCR sur prélèvement chirurgical

IgG: immunoglobuline G; PCR: réaction de polymérisation en chaîne.

avec c-ANCA anti-PR3 positifs dans le cadre d'une endocardite à *Bartonella henselae* sur valve artificielle.

Présentation du cas

Anamnèse

Un patient de plus de 60 ans avec maladie coronarienne connue, diabète sucré de type 1 et prothèse valvulaire aortique biologique a été adressé à l'hôpital par son médecin de famille en raison d'œdèmes progressifs des jambes.

Le patient a signalé une prise de poids au cours des trois derniers mois et une fatigue accrue. Il a déclaré ne pas avoir de fièvre, de

dyspnée ou de symptômes pectangineux. Dans son travail, il était exposé aux animaux, entre autres aux chats.

Examen clinique

À son admission, le patient était dans un état général légèrement diminué et subfébrile (37,4 °C). L'examen clinique a révélé un souffle systolique 3/6 maximum au deuxième espace intercostal droit avec irradiation dans les artères carotides des deux côtés. Les veines du cou étaient turgescentes et les œdèmes des jambes prononcés, avec une auscultation pulmonaire normale. Cliniquement, il n'y avait pas de foyer infectieux ni de déficits neurologiques focaux.

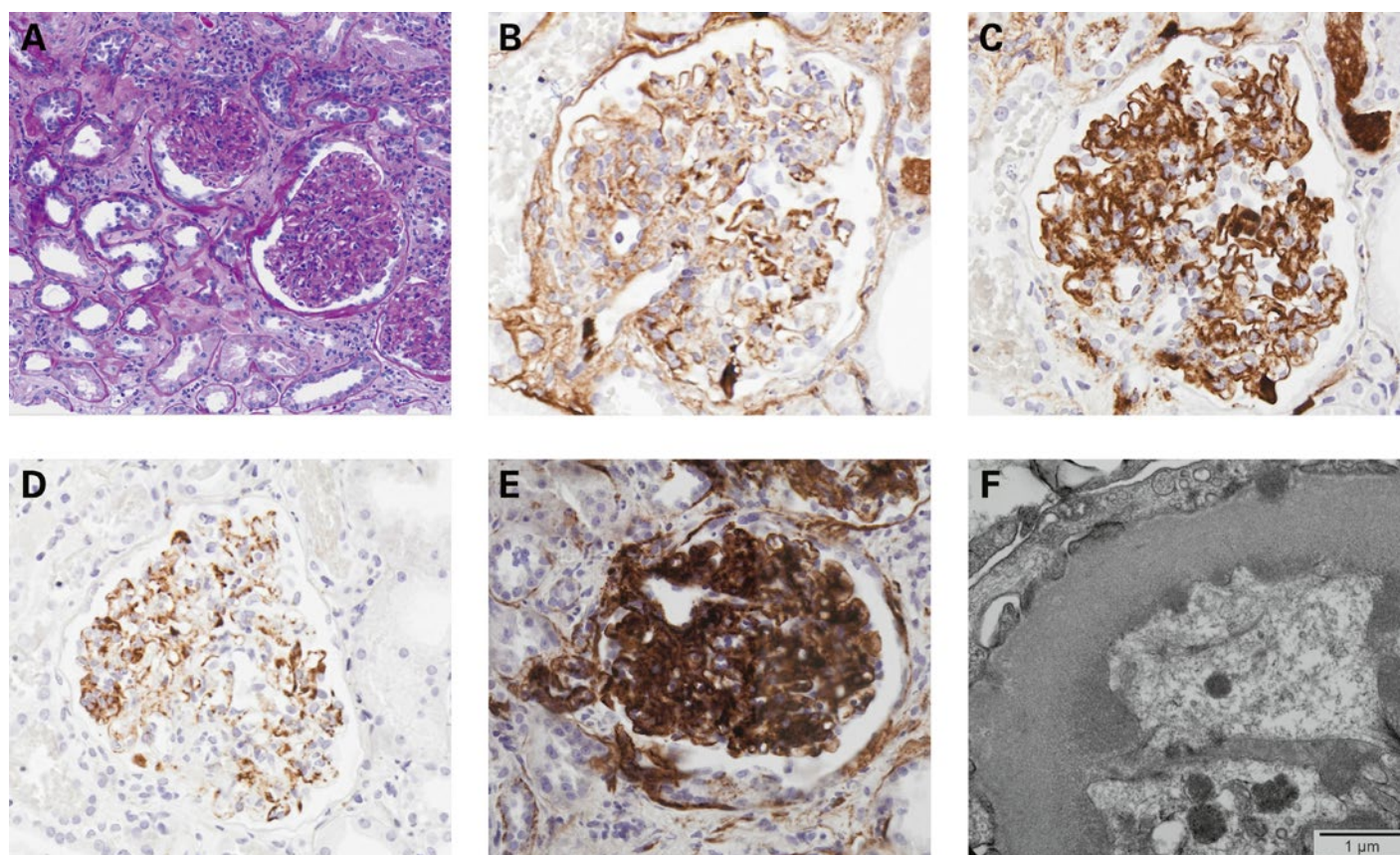


Figure 1: Coupes histologiques de la biopsie rénale. **A)** Coloration Periodic-Acid-Schiff (PAS), grossissement 400x: glomérulonéphrite à complexes immuns proliférative; **B-E)** Immunohistochimie, grossissement 400x: complexes immuns avec dépôt d'IgG (minime) (**B**), d'IgM (important) (**C**), de C3c (modéré) (**D**) et de C5b-9 (**E**); **F)** Microscopie électronique à transmission, grossissement 4400x: «humps» mésangiaux et sous-épithéliaux.

Résultats

Les analyses de laboratoire ont révélé une inflammation (protéine C réactive 59 mg/l; norme <5 mg/l) et une IRA avec une créatinine de 307 $\mu\text{mol/l}$ (valeur de base trois mois auparavant 89 $\mu\text{mol/l}$); il y avait également une protéinurie de 3,7 g/jour et une micro-hématurie glomérulaire (>50 érythrocytes/champ). Un trouble de l'écoulement post-rénal a été exclu par échographie. En présence d'un état inflammatoire et d'un souffle systolique concomitants avec une valve cardiaque préalablement opérée, il a été suspecté que la cause de l'IRA avec sédiment urinaire néphritique était une glomérulonéphrite infectieuse, avec un diagnostic différentiel d'endocardite.

Les examens complémentaires ont montré des facteurs rhumatoïdes élevés de 73 U/ml (norme <14 U/ml), des titres limites d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) de 1:80, des anticorps anti-myéloperoxydase (MPO) négatifs, des c-ANCA anti-MPO positifs (au cours de l'évolution jusqu'à 19 U/ml au maximum; norme <7 U/ml) et des facteurs du complément C3 et C4 bas. Les autres auto-anticorps et les sérologies pour les hépatites virales et le VIH étaient négatifs. Malgré un état inflammatoire persis-

sant et une fièvre intermittente, les hémocultures répétées sont restées stériles. La biopsie rénale a révélé une glomérulonéphrite à complexes immuns associée à une glomérulosclérose diabétique diffuse proliférative focale et segmentaire (fig. 1).

Dans le cadre du diagnostic différentiel, outre une infection, une cryoglobulinémie ou une maladie auto-immune ont aussi été envisagées comme cause de la glomérulonéphrite, bien qu'elles semblaient moins probables. Par la suite, une dialyse a dû être initiée en raison de la détérioration rapide de la fonction rénale avec des symptômes urémiques.

Évolution, diagnostic et traitement

Une échocardiographie transœsophagienne visant à clarifier la suspicion d'endocardite a montré des végétations douteuses autour de la prothèse valvulaire. Une tomographie par émission de positons-tomodensitométrie (TEP-TDM) a permis de poser le diagnostic d'endocardite à culture négative sur valve prothétique du fait d'une hyperactivité métabolique autour de la prothèse valvulaire aortique (1 critère majeur de Duke: activité métabolique anormale à la TEP-TDM; 3 critères mineurs de Duke: fièvre, prédisposition, glomérulonéphrite à complexes immuns) [6].

Lors de l'implantation de la valve prothétique il y a >1 an, l'antibiothérapie empirique avait fait appel à la co-amoxicilline et à la gentamicine par voie intraveineuse. La gentamicine a été choisie en dépit de sa néphrotoxicité potentielle au sens d'un traitement optimal chez le patient en état critique nécessitant déjà une dialyse.

Pour rechercher des agents pathogènes de l'endocardite à culture négative, des sérologies pour *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Brucella* spp., *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* ont été réalisées. *Tropheryma whippelii* a été recherché par histologie duodénale et réaction de polymérisation en chaîne (PCR) dans le sang. Les résultats étaient négatifs, hormis une sérologie faiblement positive pour *Coxiella burnetii* (IgG de phase I négatives, IgM de phase II 1,3 [norme <0,8], IgG de phase II 36 UI/ml [norme <20 UI/ml]). Face à une possible exposition professionnelle à des coxielles et faute de diagnostic alternatif, y compris de causes non infectieuses, l'antibiothérapie a été modifiée pour passer à la doxycycline et à l'hydroxychloroquine en raison d'une suspicion d'endocardite à fièvre Q. Les sérologies de suivi pour *Coxiella burnetii* après trois semaines n'ont pas montré d'évolution. Seules les immunoglobulines G (IgG) de

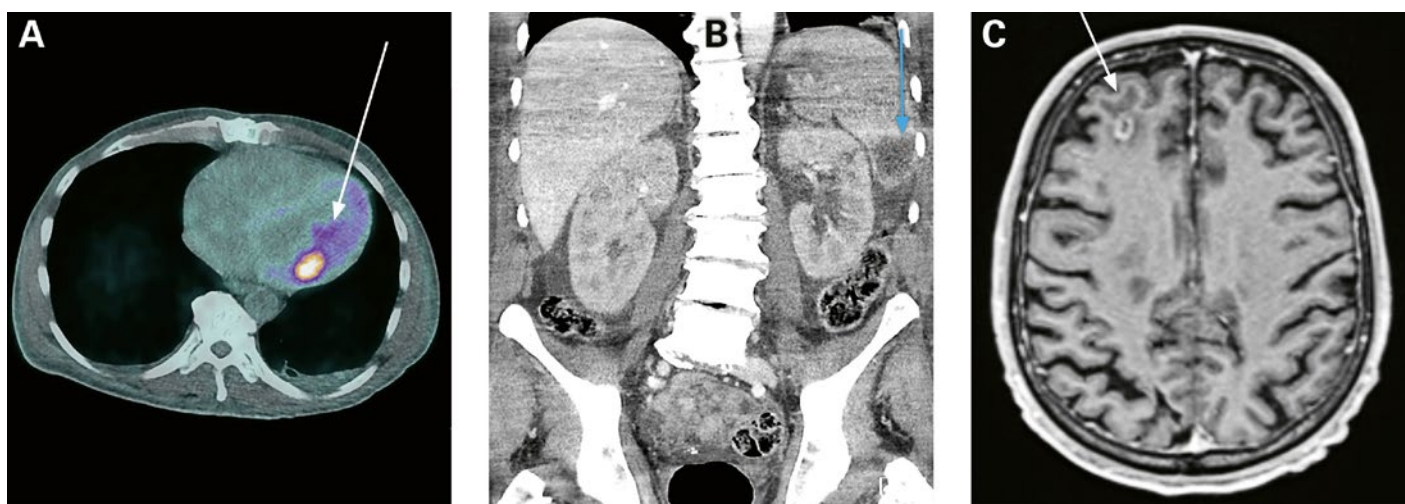


Figure 2: A) Cliché de TEP-TDM au (18F)FDG du cœur (coupe axiale) montrant une activité accrue dans la région de la prothèse valvulaire aortique. B) Tomodensitométrie de l'abdomen (coupe coronale) montrant des embolies septiques dans la rate. C) Imagerie par résonance magnétique du neuro-crâne (coupe axiale) avec embolies cérébrales septiques.

TEP-TDM au (18F)FDG: tomographie par émission de positons-tomodensitométrie avec le radiotracer 18F-fluorodésoxyglucose.

phase II étaient discrètement positives, avec des IgG de phase I toujours négatives. Cette constellation n'était pas compatible avec une fièvre Q chronique avec endocardite. De plus, la PCR spécifique dans le sang était négative pour *Coxiella burnetii*. Entre-temps, des titres d'anticorps IgG anti-*Bartonella henselae* très élevés de 1:8192 (norme <1:64) ont été observés. En adéquation avec l'exposition (contact avec des chats) et la prédisposition (prothèse valvulaire), le diagnostic d'endocardite à *Bartonella henselae* a été posé. L'antibiothérapie a été remplacée par de la doxycycline orale et de la gentamicine intraveineuse, conformément aux recommandations internationales [7]. Lors de la réunion interdisciplinaire sur l'endocardite, il a d'abord été décidé de ne pas opérer en urgence en raison de la situation clinique stable.

Par la suite, une progression avec abcédation possible de la valve aortique a été objectivée à l'échocardiographie, et des embolies septiques au niveau splénique et cérébral ont été observées à la TDM (fig. 2).

Une chirurgie cardiaque de remplacement de la valve aortique a alors été effectuée. La PCR bactérienne à large spectre de la prothèse valvulaire aortique réséquée était positive pour *Bartonella henselae*. Le patient a dû être réanimé en postopératoire. En raison du mauvais pronostic et d'une nouvelle nécessité imminente de dialyse (après une brève récupération de la fonction rénale), une approche palliative a été mise en place. Le patient est décédé peu après.

Discussion

Introduction et épidémiologie

Bartonella henselae est un bacille à Gram négatif intracellulaire facultatif présent à l'échelle

mondiale. Le réservoir est le chat, la transmission à l'homme se fait par griffure ou morsure ou par les puces de chat. La manifestation clinique la plus fréquente est la maladie des griffes du chat. Une angiomatose bacillaire peut survenir chez les personnes immunodéprimées. L'endocardite à *Bartonella* spp. est globalement rare, même si l'agent pathogène représente la deuxième cause la plus fréquente d'endocardite à culture négative après *Coxiella burnetii*. Six espèces de *Bartonella* spp. ont été décrites comme cause d'endocardite, bien que 95% des cas soient causés par *Bartonella henselae* ou *Bartonella quintana*. Une valve cardiaque préalablement opérée est un facteur de risque d'infection à *Bartonella henselae* [8].

Manifestations cliniques

Les symptômes d'une endocardite ne sont pas spécifiques et l'évolution est souvent subaiguë. Outre un nouveau souffle cardiaque, de la fièvre, une faiblesse ou une fatigue, des embolies septiques ou des phénomènes immunologiques peuvent notamment devenir cliniquement apparents au fil du temps, comme dans le cas présent. En cas d'endocardite sur valve prothétique, l'évolution est plus souvent grave, avec nécessité d'une intervention chirurgicale [9].

Diagnostic

L'évaluation complémentaire d'une endocardite confirmée par les critères de Duke avec hémocultures négatives est un défi, l'anamnèse pouvant fournir de premières indications (antibiothérapie préalable, exposition à un agent pathogène non cultivable en routine). En plus d'une incubation prolongée des hémocultures ou de l'utilisation de milieux de culture spécifiques en fonction de la suspicion épidémiolo-

gique, il convient de demander des sérologies pour *Coxiella burnetii* et *Bartonella* spp. Dans la pratique, en raison de la gravité de la maladie, des agents pathogènes plus rares (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumophila*, *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*, champignons) sont souvent recherchés en parallèle. Une recherche de *Tropheryma whippelii* est recommandée dans un deuxième temps. En cas d'opération, la valve réséquée doit faire l'objet d'un examen microbiologique (culture, PCR) et histologique. En cas de résultats négatifs, il convient aussi d'envisager des causes non infectieuses d'endocardite (endocardite marastique en cas de cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides) [10].

D'après une récente mise à jour des critères de Duke modifiés, des titres d'anticorps IgG anti-*Bartonella henselae* et anti-*Bartonella quintana* >1:800 et la détection de *Bartonella* spp. par PCR dans le sang sont désormais considérés comme des critères majeurs pour une endocardite à bartonelles. En cas d'échocardiographie non concluante et de suspicion clinique d'endocardite sur valve prothétique, une TEP-TDM avec le radiotracer 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) est indiquée [6].

Une glomérulonéphrite peut survenir dans jusqu'à 26% des cas d'endocardite (critère mineur de Duke) [11]. Les glomérulonéphrites associées à *Bartonella* sont le plus souvent des glomérulonéphrites à complexes immuns, s'accompagnant majoritairement d'une prolifération extracapillaire (fig. 1) [12]. Rarement, on observe une glomérulonéphrite pauci-immune avec des titres d'ANCA positifs, imitant une vascularite à ANCA comme dans notre cas. Des ANCA anti-PR3 sont alors décrits dans jusqu'à 50% des cas, plus rarement des ANCA anti-MPO [13, 14].

Traitement

Pour le traitement de l'endocardite à bartonelles, une bithérapie par doxycycline et gentamicine pendant deux semaines suivie d'une monothérapie par doxycycline est recommandée. La durée du traitement doit être longue et fixée de manière interdisciplinaire en fonction des sérologies de suivi et de la procédure de chirurgie cardiaque, idéalement lors d'une réunion de concertation sur l'endocardite [7]. La prise en charge de la glomérulonéphrite associée à l'endocardite consiste à traiter l'infection et ne nécessite généralement pas d'immunosuppression.

Correspondance

Florian Köhn
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Baden AG
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
florian.koehn[at]ksb.ch

Remerciements

Nous remercions le Dr méd. Philippe Appenzeller (radiologie, Hôpital cantonal de Baden) pour la mise à disposition des images radiologiques. Nous remercions également le Prof. Dr méd. Barbara Hasse (Clinique des maladies infectieuses et d'hygiène hospitalière, Hôpital universitaire de Zurich) pour sa relecture critique du manuscrit.

Conflict of Interest Statement

AFI a reçu des honoraires de conférencier et une aide pour frais de déplacement de la part de Fresenius Medical Care. LBM, FK, HH, HRR, AFR et LM ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379(9819):965–75.
- 2 Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1318–30.
- 3 Schneider L, Greiner M, Köpfli P, Beer J H. Ein Pickel auf der Klappe. *Swiss Med Forum*. 2022;22(00). Epub 2022 Jan 1.
- 4 Fihman V, Faury H, Moussafeur A, Huguet R, Galy A, Gallien S, et al. Blood cultures for the diagnosis of infective endocarditis: What is the benefit of prolonged incubation? *J Clin Med*. 2021;10(24):5824.
- 5 Tattavin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect*. 2015;45(1–2):1–8.
- 6 Fowler VG, Durack DT, Seltun-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis*. 2023;77(4):518–26.
- 7 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). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–128.
- 8 Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(1):177–207.
- 9 Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, Mainardi JL, Marrie TJ, Bruneel F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis: a study of 48 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(4):245–51.
- 10 Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis*. 2010;51(2):131–40.
- 11 Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(11):1782–7.
- 12 Raybould JE, Raybould AL, Morales MK, Zaheer M, Lipkowitz MS, Timpone JG, Kumar PN. Bartonella endocarditis and pauci-immune glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2016;24(5):254–60.
- 13 Khalighi MA, Nguyen S, Wiedeman JA, Palma Diaz MF. Bartonella endocarditis-associated glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(6):1060–5.
- 14 Dietz BW, Winston LG, Koehler JE, Margaretten M. Copypat. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1797–802.



Florian Köhn, médecin diplômé
Allgemeine Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Baden

L'essentiel pour la pratique

- Chez les patientes et patients avec une valve cardiaque artificielle et un état inflammatoire d'origine indéterminée, une endocardite à culture négative doit être envisagée comme diagnostic différentiel. *Coxiella burnetii* et *Bartonella* spp. font partie des agents pathogènes les plus fréquents.
- La démarche diagnostique comprend, outre une bonne anamnèse, une incubation prolongée d'hémocultures et la recherche d'agents pathogènes spécifiques (tab. 1), l'évaluation sérologique pouvant s'avérer difficile. Des causes non infectieuses doivent être envisagées en cas de résultats négatifs.
- Le diagnostic d'endocardite à bartonelles repose sur les critères de Duke. Un titre d'IgG >1:800 ou une PCR sur sang positive sont désormais des critères majeurs.
- L'endocardite est associée dans jusqu'à 25% des cas à une glomérulonéphrite, qui est considérée comme un critère mineur de Duke et doit être recherchée dans le sédiment urinaire.