



HAL
open science

Endocardite à histoplasma capsulatum

Thomas Béziaud

► **To cite this version:**

Thomas Béziaud. Endocardite à histoplasma capsulatum. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01731787

HAL Id: hal-01731787

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731787>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Thomas BÉZIAUD

Le 21 mars 2007

ENDOCARDITE À HISTOPLASMA CAPSULATUM

Examineurs de la thèse :

M. Thierry MAY	Professeur		Président
M. Alain GERARD	Professeur	}	
M. Bernard FORTIER	Professeur	}	
M. Christian RABAUD	Professeur	}	Juges
Mme Marie MACHOUART	Maître de conférence	}	
Mme Thanh DOCO-LECOMPTE	Docteur en Médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PRÉVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIOWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONDET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –
Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Université de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le **Professeur Thierry MAY**

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Votre savoir, votre sens clinique et votre rigueur, vos qualités humaines ont suscité notre profonde admiration.

Que ce travail, que vous nous avez confié, soit l'expression de notre fidèle reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Alain GERARD

Professeur de Réanimation Médicale

Vous nous faites l'honneur d'être parmi nos juges.

Nous vous remercions sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Que celui-ci soit le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Bernard FORTIER

Professeur de Parasitologie et Mycologie (Option clinique)

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Que celui-ci soit le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le **Professeur Christian RABAUD**

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous nous faite l'honneur d'accepter d'être parmi nos juges.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre Juge

Madame le **Docteur Marie MACHOUART**

Maître de conférence en Parasitologie et Mycologie

Vous nous avez fait l'honneur de vous intéresser à notre travail et
d'accepter de le juger.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre
profond respect.

A notre Directeur de thèse et Juge

Madame le Docteur Thanh DOCO-LECOMPTE

Médecin au service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy

Nous avons aimé travailler avec vous.

Nous avons reçu vos recommandations éclairées, bénéficié de votre savoir, votre rigueur, votre réflexion, et votre enthousiasme à les partager.

Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect.

A **Nadia**, avec tout mon amour.

A **Martin et Elias**.

A **Adam**, à naître.

A **mes parents**, pour tout leur amour et leur soutien.

A mes frères **Alexandre et Mathieu**.

A **ma grand-mère Jeanne**.

A la mémoire de **mes grands-parents**.

A tous **mes amis**.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

I. INTRODUCTION	20
II. ENDOCARDITE à <i>Histoplasma capsulatum</i> - A propos d'un cas diagnostiqué au CHU de Nancy	22
III. ENDOCARDITE INFECTIEUSE : Généralités	30
1. Epidémiologie	31
2. Facteurs de risque	32
2.1 Lésions valvulaires préexistantes	32
2.2 Antécédent d'endocardite infectieuse	33
2.3 Prothèses valvulaires	33
2.4 Causes nosocomiales	34
2.5 Toxicomanie intraveineuse	34
2.6 Infection par VIH	34
2.7 Gestes à risque	35
2.8 Divers	35
3. Microbiologie	35
4. Anatomico-pathologie	37
5. Diagnostic	39
5.1 Signes cliniques	39
5.2 Biologie	40
5.3 Electrocardiogramme	44
5.4 Critères de Duke	45

5.4	Radiographie thoracique	46
5.5	Echocardiographie	47
6.	Traitement	48
6.1	Traitement médicamenteux	49
6.2	Traitement chirurgical	50
IV.	HISTOPLASMOSE : Généralités	53
1.	Etiologie	54
2.	Epidémiologie	54
3.	Pathogenèse	55
4.	Manifestations cliniques	59
4.1	Histoplasmose à <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	59
4.2	Histoplasmose à <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	65
5.	Méthodes diagnostiques	65
5.1	Intradermo-réaction à l'histoplasmine	65
5.2	Recherche d'Antigènes	66
5.3	Méthodes immunohistochimiques	67
5.4	Sérologie	67
5.5	Mise en culture	69
5.6	Histopathologie	69
5.7	Choix de la méthode diagnostique en fonction des formes de la maladie	71
6.	Diagnostic différentiel	74

7. Traitement	74
7.1 Agents antifongiques	74
7.2 Traitement selon la forme clinique	77

V. DISCUSSION 84

- 1. La présentation clinique de Mme F. est-elle concordante avec les données de la littérature ? 85**
- 2. La méthodologie diagnostique est-elle concordante avec les données de la littérature ? 87**
- 3. Le traitement reçu par Mme F. est-il concordant avec les données de la littérature ? 89**

VI. CONCLUSION 91

VII. BIBLIOGRAPHIE 94

VIII. ANNEXES 125

1. Principaux foyers de l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*
2. Principaux foyers de l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*
3. Miliare bilatérale lors d'une histoplasmose pulmonaire aigue
4. Histoplasmome
5. *Histoplasma capsulatum*, aspect microscopique (forme filamenteuse)
6. Frottis de moelle : petites levures d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (Giemsa x400)
7. Lavage bronchiolo-alvéolaire : petites levures d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (Giemsa x1000)
8. Levures d'*Histoplasma capsulatum* adhérent à une valve cardiaque (Gomori-Grocott x200)
9. Levures d'*Histoplasma capsulatum* (Gomori-Grocott)

10. Levures d'*Histoplasma capsulatum* (Periodic Acid Schiff)
11. Sérologie histoplasmique par électrosynérèse : exemple de patient positif pour l'arc M.
12. Végétation valvulaire lors d'une endocardite infectieuse
13. Hippocratisme digital et faux panaris d'Osler
14. Faux panaris d'Osler
15. l'érythème plantaire de Janeway
16. Taches de Roth

I

INTRODUCTION

Les médecins sont parfois confrontés à des situations cliniques déroutantes et les diagnostics ne sont pas toujours évoqués. Dans le domaine des maladies infectieuses, les vingt dernières années ont été marquées par l'émergence de nombreuses pathologies méconnues favorisées par des déficits immunitaires, surtout provoqués par le SIDA ou par des médicaments immunomodulateurs.

L'endocardite à *Histoplasma capsulatum* est une maladie dont la rareté, en France, fait qu'on ne l'évoque, pour ainsi dire, pas. Même dans la zone d'endémie de ce champignon, les cas sont très rares. C'est une maladie qui survient quasi exclusivement chez des patients immunodéprimés. Ce travail se propose de faire le point sur les connaissances actuelles au sujet de cette maladie extrêmement peu fréquente et dont la symptomatologie est particulièrement variée.

Dans une première partie, nous exposerons le cas d'une patiente chez laquelle a été diagnostiquée une endocardite à *Histoplasma capsulatum* dans le service des maladies infectieuses du CHU de Nancy.

La deuxième partie sera consacrée à une revue de la littérature concernant les endocardites infectieuses.

Dans la troisième partie, nous réaliserons une revue de la littérature se rapportant aux différentes formes d'histoplasmoses.

Enfin, la quatrième partie sera consacrée à une discussion mettant en relation les éléments du cas clinique avec les données de la littérature.

II

ENDOCARDITE à *Histoplasma capsulatum*

A propos d'un cas diagnostiqué au
CHU de Nancy

- Mme F., est une patiente âgée de 58 ans, retraitée, vivant seule en appartement. Ses antécédents comportent une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis douze ans et traitée depuis de nombreuses années par Prednisone, 10 mg/j et par Léflunomide (ARAVA®), 20 mg/j, depuis trois ans. Auparavant, elle prenait du Méthotrexate au long cours. D'autre part, elle présente un diabète non insulino-dépendant, traité par Glimépiride (AMAREL®), une hypertension artérielle, traitée par Candésartan (ATACAND®), ainsi qu'une dyslipidémie, traitée par Atorvastatine (TAHOR®).
- Fin octobre 2005, elle a présenté une altération de l'état général, fébrile à 39°C, avec une toux irritative. Elle a été traitée en ambulatoire par Télithromycine (KETEK®), avec disparition de la symptomatologie.
- Dès novembre 2005, la fièvre est réapparue, avec une toux productive séro-muqueuse. Du fait de la récurrence précoce après une antibiothérapie, une radiographie thoracique a été prescrite. Cette radiographie a montré une miliaire associée à des calcifications hilaires droites. Mme F. a alors été hospitalisée le 18 novembre 2005, en pneumologie à l'hôpital Belle-Isle à Metz.
- A l'entrée, l'examen clinique met en évidence un souffle systolique, en plus de l'état fébrile à 39°C. Il n'est pas noté de dyspnée. L'électrocardiogramme (ECG) est normal, avec un rythme sinusal.

Les examens biologiques mettent en évidence un syndrome inflammatoire avec une protéine C réactive (PCR) augmentée à 95 mg/L, une leucopénie à 3,4G/L avec une lymphopénie à 0,71G/L. Il est également précisé dans le dossier une augmentation modérée des transaminases (valeurs non indiquées). Les hémocultures réalisées sont toutes stériles.

Une échocardiographie trans-thoracique découvre une endocardite mitrale, avec une végétation de 13 mm sur la valve mitrale, associée à une insuffisance mitrale de grade III. Une échocardiographie trans-œsophagienne confirme le diagnostic et met en outre en évidence la rupture d'un cordage sur la petite valve mitrale.

Un scanner thoracique est réalisé dans le but d'explorer la miliaire. Cette dernière est confirmée et des calcifications ganglionnaires inter-bronchiques droites sont visualisées. De plus, il existe un nodule plein irrégulier postéro-basal droit.

Une fibroscopie bronchique n'a pas mis en évidence d'anomalie particulière. L'examen anatomo-pathologique du liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire n'a rien retrouvé à la coloration de Gomori-Grocott. La mise en culture du même liquide est demeurée stérile.

Une intradermoréaction à la tuberculine est restée négative.

Le traitement introduit le 22 novembre 2005 comprend de la Vancomycine, 1500 mg/j, de la Gentamicine, 80 mg/j et de l'Oxacilline, 6 g/j. La corticothérapie est interrompue.

Vu le contexte d'immunodépression par le traitement corticoïde au long cours et la possible nécessité d'une intervention chirurgicale pour remplacement valvulaire, la patiente est transférée dans le service des Maladies Infectieuses du CHU de Nancy le 24 novembre 2005.

- A l'admission au CHU, la patiente a un état général conservé. Sa température est de 39,1°C. La tension artérielle est de 150/80 mm de Hg. La fréquence cardiaque est de 130/mn. L'examen cardio-vasculaire retrouve le souffle systolique mitral, sans signe d'insuffisance cardiaque associé. Les bruits du cœur sont réguliers. L'examen pulmonaire ne met pas en évidence de bruit pathologique. Le reste de l'examen clinique est normal. L'ECG montre un rythme sinusal régulier, tachycarde à 105/mn. La radiographie thoracique confirme la miliaire bilatérale sans foyer organisé.

Les examens biologiques mettent en évidence une anémie microcytaire arégénérative avec une hémoglobine à 9.7 g/dL et un volume globulaire moyen de 77.3 fL, associée à une thrombopénie modérée à 141G/L et une leucopénie limite à 4,65G/L. La formule sanguine est normale. La PCR est très augmentée

à 111,7 mg/L. La vitesse de sédimentation (VS) est fortement accélérée à 100 mm à la 1^{ère} heure. La fonction rénale est conservée. Il est noté une hypoglycémie à 0,35 g/L et une hémoglobine glycosylée HbA_{1C} à 8,3%. Durant l'hospitalisation, de nombreux épisodes d'hypoglycémie profonde associés à une hyponatrémie et une hypokaliémie font suspecter une insuffisance surrénalienne aigüe dont l'étiologie serait le sevrage brutal de la corticothérapie. Le dosage du complément et de ses fractions est normal. La recherche de complexes immuns circulants montre la présence de complexe immun fixant la fraction C1q du complément à un taux de 2,5 mg/L (norme <1,5 mg/L). Le dosage des facteurs rhumatoïdes est très positif avec des facteurs rhumatoïdes agglutinants à 81 UI/L (norme < 22 UI/L).

Trois trains d'hémocultures sont réalisés, après une fenêtre thérapeutique, qui restent stériles. Les sérologies, dont VIH, Hépatite B, Hépatite C, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Aspergillus sp.*, *Candida sp.* sont négatives.

Une nouvelle échocardiographie trans-thoracique est réalisée, retrouvant une grosse végétation de 20 mm fixée à la base de la petite valve mitrale et se prolabant vers l'oreillette gauche. L'extrémité de la grande valve mitrale est engluée dans un magma végétant de 13 mm sur 10 mm. Il existe une fuite mitrale de grade IV. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est normale à 65%. Cet examen est complété par une échocardiographie trans-œsophagienne qui visualise une volumineuse végétation de 13 mm appendue au segment A1 de la grande valve mitrale. Il existe une petite végétation de 6 mm contigüe à la première. Les segments A2 et A3 de la grande valve mitrale sont dystrophiques avec prolapsus du segment A3 vers l'oreillette gauche. Une rupture de cordage portant le segment P1 de la petite valve mitrale est mise en évidence, avec éversion complète vers l'oreillette gauche. Il existe une fuite mitrale de grade III. Il n'est pas noté d'abcès périvalvulaire.

Le traitement est modifié avec de la Vancomycine, 2g/j, de la Rifampicine, 800 mg/j et introduction d'Hémisuccinate d'hydrocortisone, 4x50 mg/j, pour l'insuffisance surrénalienne aiguë.

L'indication de remplacement valvulaire étant posée, la patiente est transférée en chirurgie cardio-vasculaire le 27 novembre 2005.

- La patiente est opérée avec remplacement de la valve mitrale par une prothèse St Jude et plastie tricuspidiennne. Les suites postopératoires sont marquées par la persistance de la fièvre à 39°C et du syndrome inflammatoire. De nouvelles hémocultures standard sont restées négatives. Il est donc décidé d'élargir le traitement antibiotique avec adjonction de Pipéracilline/Tazobactam (TAZOCILLINE®) et d'un antifongique, le Fluconazole (TRIFLUCAN®) en plus de la Vancomycine et de la Rifampicine.

L'examen anatomopathologique de la valve mitrale montre une structure valvulaire dystrophique présentant des plages de dégénérescence mucoïde. Un enduit fibrino-leucocytaire riche en polynucléaires et en éléments histiomonocytaires ou fibroblastiques y adhère en surface. Sur cet examen anatomopathologique, aucun amas de germe n'a été identifié. L'aspect histologique est celui d'une endocardite aiguë ou subaigüe non spécifique.

La mise en culture de la valve ne trouve pas de bactérie après 48 heures d'incubation. Cependant après 9 jours d'incubation, un champignon est mis en évidence. Il sera identifié le 14 décembre 2005 comme étant *Histoplasma capsulatum*.

Suite à ce résultat de culture, le traitement antibiotique est interrompu et un traitement par Amphotéricine B liposomale (AMBISOME®), 200 mg/j, est mis en route. L'apyrexie est alors obtenue pour la première fois depuis le début de l'hospitalisation.

La mise en évidence d'*Histoplasma capsulatum* va conduire à une deuxième analyse anatomopathologique de la valve mitrale. La coloration au Periodic

Acid Schiff (PAS) ainsi qu'au Gomori-Grocott montre des signes d'inclusion d'*Histoplasma capsulatum*.

La recherche d'un mode de contamination a permis de découvrir que Mme F. avait séjourné au Brésil pour un séjour touristique durant lequel elle avait visité des grottes peuplées de chauve-souris.

Durant l'hospitalisation en chirurgie cardio-vasculaire, le 12 décembre 2005, Mme F. a présenté une ischémie aiguë du pied gauche ayant nécessité la désobstruction en urgence par sonde de Fogarty. Le thrombus, analysé par l'anatomo-pathologiste, était composé d'une substance fibrino-cruorique emprisonnant de rares leucocytes et ne comportant ni colonie bactérienne ni cellule tumorale visualisée. Son origine embolique est très probable. La culture du thrombus a permis de retrouver *Histoplasma capsulatum*.

- Le 14 décembre 2005, Mme F. est transférée au service de Maladies Infectieuses pour poursuite de soins, traitée par Amphotéricine B liposomale, 200 mg/j, Hémissuccinate d'hydrocortisone, 100 mg/j et Héparine à la seringue électrique.

Une sérologie de l'histoplasmosse par immunodiffusion, du 21/12/2005, montre un arc spécifique M qui signe le contact avec *Histoplasma capsulatum*.

Sous traitement par Amphotéricine B liposomale, l'évolution clinique et biologique est favorable, avec disparition de la fièvre et nette régression de la PCR (à 48 mg/L le 1^{er} janvier 2006, 18^{ème} jour d'Amphotéricine B). Néanmoins, à partir du 29 décembre 2005, il apparaît à la radiographie thoracique, un épanchement pleural dont la ponction ramène 850 mL de liquide séro-hématique exsudatif. L'étude anatomo-pathologique de ce liquide n'y met en évidence aucun caractère de malignité ni d'élément mycélien. La mise en culture du liquide reste négative, et en particulier ne permet pas la pousse d'*Histoplasma capsulatum*.

Le 3 janvier 2006, Mme F. devient brutalement dyspnéique, avec une polypnée, un tirage sus-claviculaire et à l'auscultation pulmonaires des râles crépitants bilatéraux diffus. Les éléments biologiques ne sont pas en faveur d'une récurrence infectieuse du fait que la PCR continue de diminuer (à 29 mg/L le 3 janvier 2006). Par contre la radiographie thoracique montre un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral diffus, orientant le diagnostic vers un œdème aigu massif du poumon. Une échocardiographie trans-thoracique en urgence montre une akinésie antéro-apicale du ventricule gauche, avec FEVG effondrée à 15%. La prothèse reste fonctionnelle. Devant ce tableau d'insuffisance cardiaque aiguë, Mme F. est transférée en secteur de réanimation, en état de choc cardiogénique.

- Une nouvelle échocardiographie trans-thoracique met en évidence une masse échogène de 3 cm comprimant la face latérale du ventricule droit.

Devant la persistance d'une mauvaise FEVG, à 30%, il est décidé d'opérer la patiente pour ablation de la masse péricardique compressive en regard du ventricule droit. La patiente est donc transférée en chirurgie cardio-vasculaire le 6 janvier 2006.

- L'intervention chirurgicale va faire l'ablation d'une masse ayant l'aspect de caillot hémorragique. La culture de cette masse ainsi que son examen anatomopathologique ne mettent pas de germe en évidence.

Dans les suites de cette intervention, l'évolution est favorable et la patiente est transférée dans le service des Maladies Infectieuses le 12 janvier 2006 pour poursuite de soins, mais dès le 13 janvier 2006, survient un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë avec tachycardie et hypotension orthostatique. Une échocardiographie trans-thoracique réalisée en urgence trouve un épanchement péricardique majeur avec un ventricule droit virtuel. La patiente est donc réopérée en urgence pour tamponnade. Deux litres de liquide hémorragique sont retirés du péricarde. La culture de ce liquide ne trouve pas *Histoplasma capsulatum*.

- Les suites vont se compliquer d'une pneumopathie et d'une détérioration de l'état général de la patiente. Dans la nuit du 8 au 9 février 2006, Mme F. présente un tableau de dissociation électromécanique avec arrêt cardio-respiratoire qui ne pourra être réanimé. Elle décède donc le 9 février 2006 d'un arrêt cardio-respiratoire suite à une thrombose de sa prothèse valvulaire.

III

ENDOCARDITE INFECTIEUSE

Généralités

L'endocardite infectieuse est l'atteinte de l'endocarde valvulaire cardiaque par un agent infectieux. Le germe pathogène atteint l'endocarde par voie sanguine. Les bactéries ou agents fongiques se fixent plus facilement sur l'endocarde si celui-ci est le siège de lésions préexistantes. La première description de lésions valvulaires caractéristiques d'endocardite infectieuse a été faite par Lazare Rivière en 1646. C'est en 1869 que l'étiologie infectieuse a été attestée par la mise en évidence de bactéries dans les lésions végétantes par Virchow, Wenge et Heiberg. William Osler décrit systématiquement des micro-organismes dans les lésions en 1885 et montre une corrélation entre les résultats des hémocultures et les résultats des cultures des lésions en 1908. En 1944, grâce à la pénicilline, des guérisons sont obtenues. La mortalité secondaire, liée aux lésions endocardiques et aux troubles hémodynamiques induits, ne sera réduite qu'après 1963, par l'utilisation de prothèses valvulaires. La dernière avancée majeure pour l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge a été l'échocardiographie permettant de visualiser les végétations.

1. Epidémiologie

D'après une étude menée en 1999 [1], l'incidence de l'endocardite infectieuse est en France de l'ordre de 3,1 cas/100.000 habitants/an. A l'échelle mondiale, l'incidence se situe entre 0,9 et 4,9 cas/100.000 habitants/an. C'est donc une maladie rare. Le sexe ratio varie de 2 hommes pour 1 femme à 9 hommes pour 1 femme selon les pays [2,3], la tendance étant à l'accroissement de la prédominance masculine. Dans une étude française de 1991 [4], l'âge moyen des malades est de 60 ans, en augmentation, ce fait étant probablement à rattacher au vieillissement général de la population et à la diminution de l'incidence du rhumatisme articulaire aigu, facteur de risque surtout chez le sujet jeune. Cinquante trois pourcents des cas d'endocardite infectieuse surviennent chez des patients atteints de valvulopathie ou porteurs d'une prothèse valvulaire. Les lésions cardiaques, préexistantes à l'endocardite infectieuse sont constantes chez le sujet âgé et minoritaires chez le sujet jeune. Etant donné que la majorité des cas d'endocardite infectieuse survient chez des sujets âgés, les lésions dégénératives des valves sont devenues le principal facteur de risque. Moins de 30 à

50% des enfants de moins de deux ans, atteints d'endocardite, avaient un antécédent de valvulopathie [5].

La mortalité de l'endocardite infectieuse se situe entre 15 et 45% selon les études. Le risque de décès est corrélé au type de germe en cause et au terrain des patients [6].

2. Facteurs de risque.

2.1. Lésions valvulaires préexistantes

Environ trois cas sur quatre d'endocardite infectieuse surviennent chez des patients porteurs de lésions cardiaques préexistantes [7]. Dans une étude menée sur les cas d'endocardite infectieuse survenue au Presbyterian Hospital de New York entre 1938 et 1967 [8], la principale lésion sous-jacente était le rhumatisme articulaire aigu, en cause dans 39% des cas. Par contre une étude similaire réalisée dans les années 80 [7], n'a montré que 6% des cas d'endocardite survenus sur un terrain de rhumatisme articulaire aigu. En effet, le traitement antibiotique des angines streptococciques a permis de fortement diminuer l'incidence du rhumatisme articulaire aigu.

D'autres lésions dégénératives sont devenues actuellement majoritaires comme terrain prédisposant aux endocardites infectieuses. C'est le cas du prolapsus de la valve mitrale avec régurgitation qui était sous-jacent à 22 et 29% des endocardites infectieuses dans deux études de cas [7,9]. Lorsque ce terrain est présent, le risque est augmenté de 5 à 8 fois, par rapport à la population générale [10,11].

Des lésions de la valve aortique, en particulier la sténose aortique, étaient préexistantes dans 12 à 30% des cas d'endocardites [12]. Les cardiopathies congénitales prédisposent à l'endocardite dans 10 à 20% des cas [13], en particulier la bicuspidie de la valve aortique, la persistance du canal artériel, les communications interventriculaires, la coarctation de l'aorte et la tétralogie de Fallot.

Dans une étude ayant suivi 2401 patients porteurs de lésions endocardiques, hors lésions de la valve mitrale, pendant 4000 jours [14], l'incidence globale d'endocardite

infectieuse était de 135 cas/100.000 personnes/an. Les pathologies endocardiques les plus à risque étaient la sténose aortique (271 cas/100.000 personnes/an) suivie des communications interventriculaires (145 cas/100.000 personnes/an). D'autre part, dans la sténose aortique, plus le gradient de pression de part et d'autre de la valve est important, plus le risque est élevé. Seul un cas d'endocardite infectieuse est survenu sur une lésion de valve pulmonaire sur la période de 4000 jours

Dans une étude menée chez 186 patients porteurs de lésions des valves tricuspides ou pulmonaires [15], suivis pendant 9 ans, aucun cas d'endocardite infectieuse n'a été noté en dehors d'un cas survenu chez un toxicomane par voie intraveineuse. Le risque induit par des lésions endocardiques du cœur droit paraît donc très faible.

2.2. Antécédent d'endocardite infectieuse

Dans une étude menée sur une importante population de patients ayant survécu à un premier épisode d'endocardite infectieuse, le taux de récurrence a atteint 4.5% [16]. D'autres études similaires ont rapporté des taux de récurrence d'endocardite compris entre 2.5 et 9% [17].

2.3. Prothèses valvulaires

Dans une étude menée à Philadelphie [18], l'incidence d'endocardite sur valve prothétique a été estimée à 0.9 cas/100.000 personnes/an. Cela contribue à 7.8% de tous les cas d'endocardite. Mais au vu de l'importante augmentation du nombre de prothèses valvulaires actuellement posées, ce facteur de risque n'est pas négligeable. Dans la communauté européenne, 85,076 interventions chirurgicales valvulaires ont été réalisées en 2000, soit une augmentation de 63% par rapport à 1991 [19]. La plupart des cas d'endocardite sur prothèse valvulaire survient dans la première année qui suit l'intervention [20]. D'après une étude sur 1032 patients porteurs de prothèses valvulaires, dont 510 mécaniques et 522 biologiques [21], le type de prothèse ne semble pas intervenir sur le risque d'endocardite infectieuse.

2.4. Causes nosocomiales

Le progrès des techniques médicales et l'utilisation de procédures vasculaires invasives, en particulier en réanimation, ont provoqué l'émergence d'endocardites infectieuses qui peuvent représenter jusqu'à 10% de l'ensemble des cas dans certaines régions [18,22].

Parmi les autres causes nosocomiales, on trouve les fistules artério-veineuses des hémodialysés [23], les shunts péritonéo-veineux utilisés dans les ascites non ponctionnables [24], les dérivations de drainage des ventricules cérébraux dans l'hydrocéphalie [25], les transplantations hépatiques, cardiaques et cœur-poumons [26].

2.5. Toxicomanie intraveineuse

L'injection intraveineuse réalisée sans précautions de stérilité n'est pas le seul facteur de risque chez le toxicomane. Le type de stupéfiant injecté semble également intervenir. Une large étude portant sur des endocardites chez les toxicomanes par voie intraveineuse a montré que l'usage de cocaïne en injection était un facteur de risque plus important que l'utilisation d'autres drogues [27].

D'autre part, les endocardites touchant le cœur droit, pourtant globalement plus rares que les endocardites touchant le cœur gauche, semblent être favorisées par la toxicomanie par voie intraveineuse [28,29].

2.6. Infection par VIH

Des cas d'endocardite infectieuse, provoqués par des germes inhabituels comme Salmonella ou Listeria, ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH [30,31]. Cela suggère que l'infection par le VIH constitue un facteur de risque d'endocardite sans que cela n'ait été confirmé par des études adaptées [32].

2.7. Gestes à risque

Chez des patients présentant des lésions valvulaires, certains gestes médico-chirurgicaux sont à risque. Ainsi 150 cas d'endocardite surviendraient chaque année chez des patients aux antécédents valvulaires, suite à une intervention de dentisterie. D'autres gestes invasifs sont également à risque, dont les interventions sur l'appareil digestif, y compris les scléroses de varices œsophagiennes, coloscopies, recto-sigmoïdoscopies, et cholangiographies rétrogrades, et les interventions uro-génitales, y compris les biopsies prostatiques et la lithotritie [6].

2.8. Divers

D'autres facteurs de risque d'endocardite infectieuse ont été identifiés dont les maladies inflammatoires de l'intestin [33] ou le cancer colique [34]. Enfin, il semblerait que la grossesse constitue un facteur de risque d'endocardite infectieuse [13].

3. Microbiologie

Dans une étude internationale menée sur 1779 cas d'endocardite répartis sur 16 pays en utilisant les critères de Duke pour obtenir le diagnostic, la répartition des germes en cause a été la suivante [35] :

- *Staphylococcus sp* : 42% (744 cas)
 - *Staphylococcus aureus* : 31.5%
 - *Staphylococcus* coagulase négative : 10.5%
- *Streptococcus sp* : 40% (712 cas)
 - *Streptococcus* du groupe viridans : 18%

- *Enterococcus* : 11%
- *Streptococcus bovis* : 7%
- Autres *Streptococcus* : 4%
- Bactéries du groupe HACCEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Capno-cytophaga*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae*) : 2%
- Bactéries gram-négatives non HACCEK (Entérobactéries, *Pseudomonas*) : 2%
- Agents fongiques (*Aspergillus sp*, *Candida sp*, *Histoplasma capsulatum*) : 2%
- Autres micro-organismes rares (*Salmonella*, *Brucella*, *Pasteurella*, *Listeria*, *Coxiella burnetti*, *Corynebacterium sp*, bactéries anaérobies, *mycobactérium*) : 3%
- Multiples agents étiologiques : 1%
- Aucun germe retrouvé : 8%

Dans le cadre des endocardites mycosiques, une revue de la littérature menée sur les 30 dernières années a permis d'analyser 270 cas [36]. Parmi eux, 24% étaient provoqués par *Candida albicans*, 28% par d'autres *Candida*, 24% par *Aspergillus sp*, 6% par *Histoplasma capsulatum* et 17% par d'autres agents fongiques récemment mis en évidence. Dans la plupart des cas d'endocardite à *Candida sp*, les hémocultures sont positives. Par contre les hémocultures standard sont en général négatives pour *Aspergillus sp* et *Histoplasma capsulatum*. Particulièrement graves, ces endocardites mycosiques surviennent surtout chez les toxicomanes et les porteurs de valves prothétiques [6]. Elles peuvent faire suite à un traitement antibiotique prolongé. Les végétations volumineuses et friables provoquent beaucoup d'épisodes emboliques. La mortalité dépasse 50% même avec un traitement médical et chirurgical adapté [6].

4. Anatomicopathologie [37]

- L'endocardite infectieuse se caractérise au plan anatomicopathologique par des lésions de l'endocarde valvulaire et parfois pariétal. Les lésions élémentaires de l'endocarde sont de deux natures : les végétations et les ulcérations.

Les végétations se localisent surtout sur le bord libre des valves. Elles sont de couleur blanc grisâtre et mesurent de 2 mm à 2 cm de diamètre pour une épaisseur de quelques millimètres en général. De texture très friable, les végétations sont composées d'agrégats fibrinoplaquettaires contenant des colonies du germe pathogène, ainsi que de nombreux polynucléaires neutrophiles. Elles sont également le siège d'une riche néovascularisation. Par contre, on n'y retrouve que très peu de macrophages et lymphocytes. Le caractère friable des végétations explique la fréquence des embolies artérielles observées durant les endocardites infectieuses. Les emboles emportent avec eux des foyers infectieux qui vont pouvoir se greffer dans d'autres zones de l'organisme.

Les ulcérations peuvent être de simples échancrures mais aussi être très étendues et totalement détruire une valve. Elles constituent le plus souvent des perforations bien délimitées, comme à l'emporte-pièce. C'est la nécrose de l'endocarde qui provoque ce type de lésion.

Lorsque l'endocardite infectieuse se développe sur une prothèse valvulaire biologique, les lésions sont similaires à celles observées sur une valve naturelle. Par contre lorsque les lésions surviennent sur une prothèse valvulaire mécanique, elles se localisent sur l'anneau d'implantation et sur les sutures, induisant fréquemment la désinsertion de la valve [38].

Les lésions ulcéro-végétantes sont responsables de fuites valvulaires. Parfois, surtout en cas de végétations pédiculées volumineuses, une obstruction valvulaire peut survenir. Les conséquences hémodynamiques peuvent être l'insuffisance cardiaque, d'autant plus sévère que les lésions sont étendues.

- Initialement localisées sur l'endocarde valvulaire, les lésions peuvent s'étendre de proche en proche vers les autres structures du cœur. A partir des ulcérations de l'endocarde valvulaire, des décollements de l'endocarde pariétal peuvent survenir. Des foyers infectieux s'y installent et induisent une endocardite pariétale secondaire. L'infection peut également se développer dans l'anneau fibreux périvalvulaire, puis vers le myocarde. Les lésions du myocarde peuvent être perforantes, induisant des communications interauriculaires ou interventriculaires. Les lésions du septum interventriculaire s'associent souvent à des lésions du tissu de conduction et provoquent divers troubles de la conduction. Les lésions du péricarde, sous forme de péricardites septiques, sont rares.
- Par mécanisme embolique, des infarctus et des abcès à distance surviennent. Dans le cadre des endocardites bactériennes, ces embolies touchent de 15 à 37% des patients [15,39]. Dans la plupart des cas, l'endocardite touche le cœur gauche et les embolies provoquent des infarctus du myocarde, des infarctus cérébraux ou des ischémies aiguës des extrémités. Lorsque l'endocardite touche le cœur droit, c'est le poumon qui est le siège d'embolies. Par le même mécanisme, des miliaries de micro-abcès peuvent survenir, surtout dans les cas d'endocardite mycosique. Une série d'autopsies menées sur des patients décédés d'endocardite infectieuse [37], a montré que 13% des cas présentaient des lésions d'infarctus du myocarde plus ou moins étendues. Dans le cas d'endocardite du cœur droit, jusqu'à 80% des patients présentent des embolies pulmonaires.
- Par l'utilisation de colorations particulières, comme par exemple la coloration de Gram, la coloration Giemsa, la coloration Acide périodique Schiff, il est parfois possible d'orienter l'identification du germe présumé responsable de l'endocardite, directement sur le tissu valvulaire. Cet examen est d'une grande utilité lorsque le germe n'a pas été mis en évidence par les hémocultures [40].

5. Diagnostic

Le diagnostic d'endocardite infectieuse est suspecté sur un faisceau d'arguments et doit être confirmé par des examens complémentaires. L'interrogatoire cherche des antécédents de lésions cardiaques et la présence de facteurs de risque de bactériémie comme l'usage récent de cathéters intravasculaires ou une toxicomanie intraveineuse.

5.1. Signes cliniques [6]

Parmi les signes généraux, la fièvre est quasiment toujours présente. Il peut s'agir d'une fébricule très discrète ou d'une fièvre élevée avec frissons. Elle est en général prolongée et s'accompagne d'une altération de l'état général.

L'examen physique cherche principalement des signes stéthacoustiques. L'apparition récente d'un souffle cardiaque dans un contexte fébrile est un argument très évocateur. Néanmoins, un souffle discret nécessite une oreille entraînée pour être décelé. La survenue de signes d'insuffisance cardiaque, de façon brutale, dans un contexte fébrile doit évoquer le diagnostic. L'examen clinique doit être soigneux et complet étant donné la possibilité d'embolies dans divers territoires de l'organisme. La répétition de l'examen clinique est importante car les phénomènes emboliques surviennent au décours de la maladie. Une splénomégalie modérée est retrouvée dans 30 à 40% des cas. L'examen cutané cherche des lésions périphériques en particulier au niveau des mains et des pieds. Les lésions les plus caractéristiques sont l'érythème palmaire ou plantaire de Janeway, les faux panaris d'Osler. La présence de pétéchies, y compris sur les muqueuses et la conjonctive, est fréquente mais non spécifique. Il en va de même pour l'hippocratisme digital souvent présent dans les formes évoluées de la maladie. Des hémorragies sous-unguéales spontanées sont également couramment observées. L'érythème de Janeway est composé de macules érythémateuses indolores et s'effaçant à la vitropression, localisées au niveau des paumes des mains ou de la plante des pieds. Le faux panaris d'Osler

est constitué de nodules violacés et douloureux localisés au niveau de la pulpe des extrémités des doigts et des orteils. L'examen du fond d'œil cherche les taches de Roth, lésions hémorragiques exsudatives et œdémateuses de la rétine, très caractéristiques dans un contexte fébrile, mais rarement observées. Une évaluation clinique du fonctionnement des organes pouvant être atteints par des embolies est primordiale. Ainsi, la survenue de signes neurologiques déficitaires focalisés, de signe d'infarctus du myocarde, de signes de défaillance rénale ou d'embolie pulmonaire, doit faire évoquer une endocardite lorsqu'ils surviennent dans un contexte fébrile.

5.2. Biologie

Classiquement, le diagnostic biologique repose sur plusieurs hémocultures positives chez un patient présentant des lésions cardiaques et sans autre cause d'infection. Chez un patient n'ayant pas reçu d'antibiotique, 3 à 4 hémocultures à une heure d'intervalle au minimum, si possible lors des épisodes de frissons évocateurs de bactériémie, sont suffisantes. Chez des patients n'ayant pas reçu d'antibiotique avant les prélèvements, une étude regroupant 206 cas d'endocardite infectieuse a montré que, dans le cas d'endocardite à streptocoque, 96% des hémocultures étaient positives dès le premier prélèvement. Lorsqu'on analysait les deux premiers prélèvements, ce taux de positivité montait à 98%. Dans le cas d'endocardite à staphylocoque, 82% des hémocultures étaient positives dès le premier prélèvement. Dans l'analyse de deux prélèvements, le taux de positivité montait à 100% [41].

Si le patient a déjà reçu des antibiotiques, il est souhaitable de renouveler les prélèvements sanguins à plusieurs reprises. Selon l'état clinique du patient il sera envisagé ou non de débiter un traitement antibiotique empirique dès les prélèvements réalisés. Temporiser ce traitement, lorsque cela est possible, permet de réaliser d'autres prélèvements si nécessaires.

Durant une endocardite infectieuse, il semble que le relargage de bactéries à partir des lésions endocardiques soit permanent [42]. Néanmoins, les concentrations de bactéries circulantes sont faibles, de l'ordre de seulement 1 à 10 germes/mL de sang chez certains patients. Il est donc préconisé de prélever de 10 à 20mL de sang pour chaque hémoculture. Une étude a comparé les taux de détection des germes par des hémocultures de moins de 5mL et d'autre de plus de 5mL. 92% des hémocultures réalisées sur plus de 5mL étaient positives contre seulement 69% de celles réalisées sur moins de 5mL. Cette étude a montré que le taux de positivité des hémocultures était directement corrélé avec le volume de sang prélevé [41,43].

L'interprétation d'un résultat d'hémoculture positif doit tenir compte de la possibilité de faux positif, même lorsqu'une technique de prélèvement et d'analyse rigoureuse a été utilisée. Ainsi, lorsqu'un seul des prélèvements met en évidence *Propionibacterium sp*, *Corynebacterium sp* ou une souche de Staphylocoque à coagulase négative, il peut s'agir d'un faux positif, même si ces germes se rencontrent dans des cas d'endocardite infectieuse. Pour déterminer la fiabilité du résultat, il faudra chercher une persistance de cette bactériémie en répétant les hémocultures. Si la majorité des prélèvements retrouve le même germe, le résultat doit être considéré comme valide [43].

Dans 6 à 25% (selon les pays) des cas d'endocardites infectieuses suspectées selon les critères de Duke, les hémocultures standard ne permettent pas de trouver le germe en cause après une incubation de 7 jours, même si le plus grand soin est apporté à cette culture [44,45,46,47,48,49,50]. Ces cas sont regroupés sous le terme d'endocardite infectieuse à hémoculture négative. Une étude sur 427 cas, réalisée en France, a trouvé 79 patients atteints d'endocardite infectieuse avec des hémocultures négatives, soit 18.5% [50]. Cela s'observe pour certains germes de culture difficile, surtout ceux nécessitant des milieux et des conditions d'incubation bien particuliers. L'endocardite à *Histoplasma capsulatum* fait partie des endocardites infectieuses à hémoculture négative. En dehors de ces germes inhabituels, une des principales causes de négativité des

hémocultures, chez un patient atteint d'endocardite, est la prise d'antibiotiques avant le prélèvement sanguin. Ainsi dans une étude analysant 348 cas d'endocardites à hémoculture négative, sur les 73 patients pour lesquels aucun germe n'a pu être identifié, 58 patients (79%) avaient reçu des antibiotiques avant les prélèvements de sang [51].

Les bactéries du groupe HACCEK ont souvent été considérées comme étant les plus fréquemment rencontrées dans les endocardites à hémoculture négative. Il est actuellement prouvé que ces bactéries se développent aisément sur milieux de culture standards lorsque le temps d'incubation est d'au moins cinq jours [52,53].

Une étude française analysant 348 patients suspects d'endocardite à hémoculture négative, selon les critères de Duke, a permis d'identifier le germe en cause dans 275 cas (79%) [51]. Les résultats de cette étude sont :

Coxiella burnetii (167 cas, soit 48%)

Bartonella sp. (99 cas, soit 28.4%)

Streptococcus sp. (4 cas)

Tropheryma whipplei (2 cas)

Abiotrophia elegans (1 cas)

Mycoplasma hominis (1 cas)

Legionella pneumophila (1 cas)

Escherichia coli (1 cas)

Dans le cas d'hémocultures négatives, les échantillons prélevés peuvent bénéficier de techniques de préparation, facilitant la culture. Par exemple la méthode de lyse-centrifugation utilise des substances qui vont lyser les hématies et les leucocytes du prélèvement, ainsi que désactiver le complément et certains

antibiotiques pris par le patient. Suite à cette lyse, les germes à croissance intracellulaire sont libérés et une centrifugation va permettre de les concentrer dans un échantillon qui va être mis en culture dans un milieu adapté au germe suspecté. Ces possibilités suggèrent que le bactériologiste doit être prévenu [54].

Une autre méthode, sans passer par la mise en culture, peut être utilisée pour déterminer la présence d'un germe pathogène dans un échantillon. Cette méthode utilise la « Polymerase Chain Reaction » (PCR). Elle consiste en une amplification du génome du germe de façon à en obtenir une grande quantité qui pourra être séquencée pour identification [55]. Cette méthode a été utilisée avec succès pour la mise en évidence de *Bartonella sp.* [56] et *Coxiella burnetti* [57,58].

Une étude regroupant 245 patients, répartis en deux groupes, 127 ayant une endocardite infectieuse et 118 sans endocardite, a étudié les méthodes diagnostiques suivantes sur des biopsies valvulaires : PCR, culture et examen histologique [59]. Sur 105 PCR, 64 (61%) ont permis de mettre en évidence un germe pathogène, avec une spécificité de 100%. Sur 98 examens histologiques, 62 (63%) ont permis d'identifier l'endocardite avec une spécificité de 100%. Par contre sur 105 cultures à partir de tissus valvulaires, le germe n'a été identifié que 14 fois (13%). En s'intéressant au sous-groupe des 13 patients ayant une endocardite mais une hémoculture négative, la PCR a permis de déterminer l'agent causal dans 5 cas soit 38%.

Des méthodes immunohistochimiques utilisant des anticorps polyclonaux ou monoclonaux permettent d'identifier sur du tissu valvulaire certains agents étiologiques d'endocardite infectieuse comme par exemple *Bartonella sp* [60], *Coxiella burnetti* [58] ou *Tropheryma whipplei* [61]. Ces méthodes très sensibles et spécifiques peuvent être utilisées rétrospectivement sur des échantillons conservés même durant des années. Par contre, la nécessité d'utiliser des anticorps spécifiques à chaque germe suspecté ne permet pas d'entreprendre cette méthode en routine.

Tests sérologiques [40] : L'endocardite infectieuse est une pathologie chronique associée à des taux d'anticorps IgG élevés. Les tests sérologiques sont donc utiles au diagnostic surtout pour certains germes dont la culture nécessite une longue incubation. Parmi ces micro-organismes, ceux qui sont le plus efficacement identifiés par sérologie sont les suivants : *Coxiella burnetti*, *Bartonella sp.*, *Brucella sp.*, *Chlamydia sp.*, *Legionella sp.*

Divers : Parmi les stigmates biologiques d'endocardite on peut trouver une vitesse de sédimentation accélérée, un taux de protéine C réactive augmenté, une anémie normocytaire normochrome, une hyperleucocytose, un profil inflammatoire des immunoglobulines, la présence de cryoglobulines, une consommation du complément. Certains patients présentent un taux élevé de complexes immuns circulants et de facteurs rhumatoïdes. D'ailleurs ce dernier élément est un des six critères mineurs de Duke, lorsqu'il survient chez un patient sans antécédent rhumatologique [62,63]. Aucun de ces signes biologiques n'a de spécificité pour diagnostiquer une endocardite infectieuse.

Chez de nombreux patients atteints d'endocardite infectieuse, des troubles urinaires existent, avec des hématuries micro ou macroscopiques, une protéinurie de mécanisme immunologique [64]. La plupart du temps, l'hématurie microscopique et la protéinurie modérée surviennent sans apparition de complication rénale [65]. Néanmoins, Ces signes de glomérulonéphrite de mécanisme immun peuvent être le témoin d'une évolution vers l'insuffisance rénale grave au décours d'une endocardite infectieuse. On trouve chez eux des agglomérats d'hématies dans l'urine, et une consommation du complément sérique [62].

5.3. Electrocardiogramme

Il doit être réalisé dans le bilan initial d'un patient chez qui une endocardite infectieuse est suspectée. Il est surtout utile pour avoir un tracé de référence à comparer avec les tracés réalisés en cas d'apparition de signe d'ischémie

myocardique par embolie. On recherche également des troubles de la conduction qui pourraient être liés à des lésions myocardiques, comme un abcès du septum interventriculaire à proximité des anneaux valvulaires.

5.4. Critères de Duke

Dans le but d'accroître la sensibilité et la spécificité du diagnostic d'endocardite infectieuse, des scores regroupant plusieurs critères ont été développés. Les critères de Duke sont les plus utilisés. Ils associent des éléments de l'examen clinique, des examens de laboratoire et de l'échocardiographie. Ils permettent d'avoir une définition commune utile aux cliniciens et sont une aide précieuse au diagnostic [62]. Ils ont été modifié en 2000 pour incorporer les dernières connaissances (tableau 1 et 2) [66].

Tableau 1 : Définition de l'endocardite infectieuse selon les critères de Duke (modifiés).

Endocardite infectieuse certaine

Critères pathologiques

Micro-organismes identifiés par culture ou examen histologique d'une végétation, d'une végétation qui a embolisé ou d'un abcès intracardiaque; ou lésions pathologiques: présence d'une végétation ou d'un abcès intracardiaque avec confirmation histologique d'une endocardite active

Critères cliniques

2 critères majeurs; ou
1 critère majeur et 3 critères mineurs; ou
5 critères mineurs

Endocardite infectieuse possible

1 critère majeur et 1-2 critère(s) mineur(s); ou
3-4 critères mineurs

Endocardite infectieuse non-retenu

1. Diagnostic alternatif certain; ou
2. Résolution du syndrome d'endocardite infectieuse avec une antibiothérapie durant ≤ 4 jours
3. Absence d'évidence d'endocardite infectieuse lors de la chirurgie ou de l'autopsie après une antibiothérapie de ≤ 4 jours; ou
4. Ne remplit pas les critères d'une endocardite infectieuse possible

Voir le tableau 2 pour la définition des critères majeurs et mineurs.[66]

Tableau 2 : Critères de Duke (modifiés) pour le diagnostic d'endocardite infectieuse (EI).

Critères majeurs

Hémocultures positives pour une EI:

Micro-organismes typiques pour une EI dans 2 hémocultures séparées: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, bactéries du groupe HACEK, *Staphylococcus aureus*; ou *enterococcus* acquis dans la communauté, en l'absence d'un foyer infectieux primaire; ou

Micro-organismes non-typiques pour une EI mais isolés dans des hémocultures positives persistantes (>12 heures ou =3/3)

1 hémoculture positive pour *Coxiella burnetii* ou un titre d'anticorps IgG antiphase I >1:800

Evidence d'une atteinte de l'endocarde

Echocardiographie positive pour une EI (*échocardiographie trans-oesophagien recommandé chez des patients avec valves prothétiques, chez ceux définis comme EI possibles sur la base des critères cliniques ou qui ont une EI compliquée*) définit comme suit: Masse oscillante intracardiaque sur une valve, sur le trajet d'un reflux, sur du matériel prothétique ou abcès ou nouvelle déhiscence de valve prothétique

Nouveau souffle d'insuffisance valvulaire (*aggravation / modification d'un souffle connu ne suffisent pas*)

Critères mineurs

Facteurs cardiaques prédisposants (haut ou modéré) ou toxicomanie intraveineuse

Fièvre >38°C

Phénomènes vasculaires: embolies artérielles, anévrismes mycotiques, pétéchies, hémorragie intracranienne ou conjonctivale, lésions de Janeway

Phénomènes immunologiques: glomérulonéphrites, nodules d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde

Hémoculture positive mais ne remplissant pas les critères majeures ou sérologie positive pour une affection active avec un germe compatible avec une EI

[66]

5.5. Radiographie thoracique

Elle n'apporte que rarement des éléments utiles au diagnostic. Néanmoins, dans les endocardites du cœur droit, et en particulier de la valve tricuspide, des embolies pulmonaires septiques, souvent multiples, font apparaître, sur les radiographies thoraciques, des foyers de condensation en général centrés par une cavité. Une pneumonie bilatérale chez un sujet jeune toxicomane doit faire évoquer le diagnostic d'endocardite infectieuse.

5.6. Echocardiographie

Elle fait partie des examens à réaliser chez un patient que l'on suspecte atteint d'endocardite infectieuse [67]. Elle permet de détecter les lésions valvulaires comme les végétations et d'en estimer les conséquences hémodynamiques. Elle permet également de localiser d'autres lésions associées comme des abcès péri-annulaires ou des perforations avec shunt du septum interventriculaire ou interauriculaire. Deux voies d'accès sont utilisables pour réaliser cet examen, la voie trans-thoracique et la voie trans-œsophagienne. La voie trans-thoracique permet de confirmer le diagnostic si des végétations sont mises en évidence, avec une spécificité proche de 100% et donc très peu de faux positifs. Par contre sa sensibilité est faible, allant de 44 à 64% selon les études [68,69]. Cela s'explique par sa faible résolution spatiale. Les végétations de petite taille ne sont pas visualisables et donc des valves d'aspect normal à l'échocardiographie trans-thoracique n'éliminent pas le diagnostic d'endocardite infectieuse. L'échocardiographie trans-œsophagienne a une bien meilleure résolution spatiale, permettant de détecter de petites végétations, des abcès valvulaires ou des anomalies de l'anneau péri-valvulaire chez les patients porteurs de prothèses. De plus, elle n'est pas gênée par le grill costal comme peut l'être l'échocardiographie trans-thoracique. Dans deux études avec un total de 162 suspicions d'endocardites infectieuses, la sensibilité de l'échographie trans-œsophagienne était comprise entre 94 et 100%. La spécificité restait proche de 100% [69,70]. Dans une étude comparant les deux voies d'abord de l'échocardiographie chez 114 patients suspects d'endocardite infectieuse, dont 80 sur valves natives et 34 sur valves prothétiques, la supériorité de la voie trans-œsophagienne a été indéniable surtout dans le groupe des porteurs de prothèses valvulaires [71]. Dans 55% des cas, les deux tests donnaient des résultats concordants, mais la voie trans-œsophagienne a permis de corriger le diagnostic chez 11% des patients ayant des valves natives et chez 34% des patients ayant des valves prothétiques. Dans une étude cherchant à évaluer les

deux voies d'abord de l'échocardiographie, dans le cadre de la détection d'abcès valvulaire chez 44 patients, la voie trans-œsophagienne a été supérieure à la voie trans-thoracique avec une sensibilité de 87% pour la première contre 28% pour la seconde [72]. Une étude menée en France sur 178 patients atteints de façon certaine d'endocardite infectieuse a permis de montrer que l'échocardiographie trans-œsophagienne pouvait être utilisée pour évaluer le risque embolique [39]. En effet l'analyse multivariée a déterminé que le risque d'embolie septique était significativement supérieur si les végétations mesurées à l'échographie trans-œsophagienne dépassaient 10mm de longueur (60% contre 23%) ou si les végétations étaient visualisées comme étant mobiles (62% contre 20%).

Chez la plupart des patients suspects d'endocardite infectieuse, on commencera par réaliser une échocardiographie trans-thoracique [68]. Néanmoins il est raisonnable d'utiliser d'emblée la voie trans-œsophagienne chez les patients porteurs de prothèse valvulaire ou s'il existe une très forte présomption d'endocardite infectieuse. C'est le cas des sujets aux antécédents d'anomalies valvulaires ou quand existe une bactériémie de germes couramment responsables d'endocardite infectieuse.

Lorsqu'une échocardiographie trans-thoracique est normale, le risque d'endocardite infectieuse devient faible et la réalisation d'une échocardiographie trans-œsophagienne ne se justifie que si la suspicion clinique d'endocardite infectieuse reste élevée selon les critères de Duke [68].

6. Traitement

Lorsqu'aucune antibiothérapie n'était disponible, tous les malades atteints d'endocardite infectieuse décédaient de cette pathologie. Suite à la découverte de la pénicilline, jusqu'à 80% des patients survivent à une endocardite infectieuse. Malgré cela, 15% à 20% des malades décèdent dans les premiers jours de leur hospitalisation [73].

Une antibiothérapie, même précoce et bien menée, n'empêche pas toujours la survenue de complications valvulaires ou vasculaires. Le recours à la chirurgie peut alors s'avérer nécessaire, comme dans le cas du remplacement d'une valve détruite par l'infection.

6.1. Traitement médicamenteux

Lorsqu'un germe a été mis en évidence, il convient d'utiliser le ou les antibiotiques les mieux adaptés, tels qu'indiqués sur l'antibiogramme. La concentration sérique de cet antibiotique doit être bactéricide et non pas seulement bactériostatique. La durée du traitement doit être suffisante pour obtenir une éradication des agents pathogènes jusqu'au cœur des végétations valvulaires [74]. Une étude de 1952, regroupant des patients atteints d'endocardite infectieuse à *Streptococcus viridans*, traités par pénicilline, a montré que 20 % d'entre eux rechutaient si la durée de l'antibiothérapie était de deux semaines [75]. Par contre si la durée du traitement était de quatre semaines, aucune rechute n'était rapportée. Les associations d'antibiotiques ont un grand intérêt, à la fois devant l'apparition de germes résistants à certaines drogues, mais aussi pour pouvoir diminuer la durée du traitement. Ainsi par exemple, il a été montré que l'association entre ceftriaxone et un aminoside était efficace dans le traitement en deux semaines des endocardites à *Streptococcus viridans* [76].

L'efficacité du traitement antibiotique est évaluée par la disparition de la fièvre qui doit survenir dans les 3 à 5 jours, sauf pour l'endocardite à *Staphylococcus aureus*, dans laquelle, la fièvre disparaît en 5 à 7 jours sous traitement efficace. L'évolution du taux de leucocytes est aussi informative. Il est également intéressant de réaliser des hémocultures de contrôle après 48 à 72 heures de traitement antibiotique [77].

Lorsque le germe en cause dans une endocardite infectieuse n'a pas pu être mis en évidence rapidement par les hémocultures standard, un traitement

probabiliste doit être entrepris. L'American Heart Association préconise l'emploi d'ampicilline-sulbactam (pénicilline A) associée à de la gentamicine (aminoside) ou alors de la vancomycine (glycopeptide) associée à de la gentamicine et à de la ciprofloxacine (fluoroquinolone) pour une durée de quatre à six semaines [78]. L'European Society for Cardiology recommande d'associer la vancomycine avec la gentamicine pendant deux semaines puis de poursuivre avec de la vancomycine seule pendant deux à quatre semaines [79]. Dès que d'autres méthodes diagnostiques, comme par exemple des mises en culture sur milieux particuliers, ou l'usage de sérologies ou de polymérase chain reaction (PCR), ont permis de déterminer le germe en cause, le traitement devra être adapté. En particulier, si l'agent étiologique est fongique, le traitement de référence sera l'association d'amphotéricine B avec 5-fluorocytosine pendant 6 semaines en cas de candidose ou d'aspergillose et l'amphotéricine B seule jusqu'à atteindre une dose cumulée de l'ordre de 3g en cas d'histoplasmosse [6,80].

6.2. Traitement chirurgical

La première intervention chirurgicale dans le cadre du traitement d'une endocardite infectieuse a été réalisée par Kay et son équipe en 1961 [81]. Ils ont excisé des végétations fongiques de la valve tricuspide d'un patient. En 1965, a été réalisé le premier remplacement réussi d'une valve aortique chez un patient atteint d'endocardite à *Serratia marcescens* [82]. Depuis lors, la prise en charge chirurgicale des endocardites infectieuses s'est développée et perfectionnée, dans des indications bien délimitées. Cela a permis, en association à l'antibiothérapie adaptée, de réduire la mortalité due aux endocardites infectieuses. En 1998, l'American College of Cardiology et l'American Heart Association ont publié des recommandations sur les indications du remplacement valvulaire selon que le patient soit porteur d'une prothèse valvulaire ou non [83].

Dans le cas d'endocardite sur valve native ou sur greffe valvulaire biologique, les indications chirurgicales suivantes ont été retenues :

- Insuffisance cardiaque aiguë par lésions aortiques ou mitrales.
- Endocardite fongique.
- Abscès de l'anneau aortique.
- Mauvaise réponse après sept à dix jours de traitement antibiotique adapté.
- Episodes récidivants d'embolies.
- Endocardite due à une bactérie gram-négative, en cas de présence d'un dysfonctionnement valvulaire.
- Végétations mobiles de plus de 10mm à l'échocardiographie.
- Lésions réparables de la valve mitrale.
- Endocardite à hémoculture négative avec persistance de la fièvre et de l'hyperleucocytose malgré traitement antibiotique probabiliste.

Dans le cas d'endocardite sur prothèse valvulaire mécanique, les indications chirurgicales suivantes ont été retenues :

- Endocardite survenue sur une prothèse valvulaire mécanique dans les deux mois qui suivent sa pose.
- Insuffisance cardiaque aiguë par dysfonctionnement de la prothèse valvulaire.
- Endocardite fongique.

- Endocardite staphylococcique ne répondant pas au traitement antibiotique.
- Existence de lésions abcédées péri-valvulaires.
- Endocardite due à une bactérie gram-négative et ne répondant pas entièrement au traitement antibiotique.
- Persistance d'une bactériémie après sept à dix jours de traitement antibiotique adapté, en absence d'autre cause de bactériémie.
- Episodes récidivants d'embolies
- Végétations quelque soit leurs tailles, touchant la prothèse valvulaire.

Le traitement antibiotique qui fait suite à un remplacement valvulaire va dépendre du résultat de la mise en culture de la valve pathologique. L'European Society of Cardiology recommande de reprendre un traitement antibiotique complet si la culture de la valve met en évidence un germe. Par contre si la culture est négative, il est recommandé de terminer le traitement antibiotique initialement introduit, avec une durée minimale de sept à quinze jours en postopératoire [79].

IV

HISTOPLASMOSE

Généralités

1. Etiologie

L'agent étiologique de l'histoplasmosse, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, est un champignon dimorphique non capsulé qui se présente à l'état naturel sous forme filamenteuse, lorsque la température se situe entre 25 et 30°C [84]. La présence à la fois de petites spores (microconidies, 2 µm de diamètre) et de grandes spores (macroconidies) sur les filaments est caractéristique de ce champignon [85]. A la température de 37°C, que ce soit dans l'organisme ou sur des milieux de culture enrichis (gélose au sang glucosé et à la cystéine) *Histoplasma capsulatum* pousse sous la forme d'une levure ovoïde d'environ 3 à 5 µm de diamètre présentant des bourgeonnements pédiculés [85]. *Histoplasma capsulatum* existe sous forme sexuée. La mise en culture conjointe de souches de types sexués opposés conduit à l'apparition d'une sporulation différente que l'on nomme *Ajellomyces capsulatus*. Cette structure, au sein de laquelle surviennent des recombinaisons génétiques, constitue la forme téléomorphe ou parfaite du champignon [85].

Il existe une autre variété d'*Histoplasma*, nommée *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, qui présente une forme de levure plus grande, alors que la forme filamenteuse de ce champignon est identique à celle d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* [85].

2. Epidémiologie

Il existe de par le monde plusieurs zones d'endémie d'histoplasmosse. Aux Etats-Unis, l'histoplasmosse est la mycose endémique la plus fréquente. En dehors de ces zones, les cas de la maladie sont très rares. La croissance d'*Histoplasma capsulatum* est favorisée par l'humidité et la présence de déjections d'oiseaux et de chauves-souris. Ces critères déterminent les lieux les plus propices à la contamination par *Histoplasma capsulatum*. Ainsi la majorité des cas survient chez des individus en contact avec des poussières contaminées, lors de la visite de grottes, lors de la destruction d'immeubles, du nettoyage du sol d'élevages d'oiseaux. Les zones de plus

haute endémie sont l'Amérique Latine, les Etats-Unis, l'Afrique et l'Asie. Dans le reste du monde, la plupart des personnes développant une histoplasmosse s'est rendue en zone d'endémie [85]. Il existe néanmoins quelques microfoyers en dehors des zones d'endémie. Par exemple dans la vallée du Pô en Italie, quelques cas autochtones ont été décrits, contaminés par des spores dans les boues du fleuve. D'autres rares cas autochtones ont été décrits en Russie, Hongrie, Roumanie, Grande-Bretagne et Portugal [86].

Des tests cutanés par intradermo-réaction à l'histoplasmine se sont révélés positifs chez environ 80% de la population de plus de 16 ans dans les zones d'endémie [84,85], alors que moins de 1% était positif dans le reste du monde. Environ 50 millions de personnes ont été infectées aux Etats-Unis. Il y survient de l'ordre de 500 000 nouveaux cas par an. De par la rareté des cas hors zone d'endémie, il n'est pas possible d'en déterminer l'incidence. La littérature ne rapporte ainsi que 72 cas d'histoplasmosse en Europe chez des sujets séropositifs au VIH [85,86].

La majorité des cas d'histoplasmosse disséminée survient chez des sujets immunodéprimés, en particulier des sidéens. Les personnes immunocompétentes développent en général une forme pulmonaire après une exposition massive aux spores du champignon [86].

Une forme particulière d'histoplasmosse se rencontre quasi exclusivement en Afrique : l'histoplasmosse africaine à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* [85].

3. Pathogénèse

Le champignon est présent sous forme de spores dans les sols contaminés. Il peut y persister pendant des années et passer sous forme aérosol lorsque la poussière est soulevée. Les microconidies d'*Histoplasma capsulatum* sont de taille suffisamment fine pour pouvoir pénétrer les voies aériennes jusqu'aux alvéoles. A ce niveau le champignon prend sa forme de levure sous l'effet de la chaleur corporelle. Ce développement intra alvéolaire va induire une réaction inflammatoire granulomateuse.

Des macrophages vont phagocyter les champignons mais sans les détruire. Ce sont ces macrophages qui vont disséminer la maladie par voie hématogène. Des lésions granulomateuses peuvent ainsi survenir dans le foie ou la rate, jusqu'à ce qu'une immunité spécifique de type cellulaire, mettant en jeu les lymphocytes T, se développe en environ 10 à 14 jours. Lorsque cette immunité apparaît, le champignon va pouvoir être détruit. Ainsi, dans la grande majorité des cas, cette primo-infection guérit totalement en laissant quelquefois des séquelles cicatricielles plus ou moins calcifiées dans les poumons et les éventuels foyers secondaires hépato-spléniques. Ces cicatrices calcifiées prennent le nom d'histoplasmome [84,85].

En fonction de l'importance de l'inoculum, de l'immunité du patient, de la préexistence de pathologies respiratoires, la maladie pulmonaire aigue est plus ou moins symptomatique. Chez un patient sain, exposé à une concentration modérée de spores, la maladie est en général asymptomatique [85].

Dans de rares cas, la maladie peut se compliquer de pneumonie chronique fibrocavitaire ou, encore plus rarement, devenir disséminée. La pneumonie chronique fibrocavitaire est une complication favorisée par un tabagisme ou un emphysème préexistant et touche principalement des hommes de plus de 40 ans [85].

La forme disséminée se voit surtout chez le jeune enfant et le patient immunodéprimé, surtout en cas de déficit d'immunité cellulaire, en particulier le SIDA. Elle est également favorisée par des pathologies sous-jacentes comme un diabète, une insuffisance hépatique ou rénale chronique. Elle est chez ces populations rapidement fatale. Elle survient dans 1 cas sur 2000 histoplasmoses aiguës symptomatiques [87].

Chez les patients immunodéprimés, les macrophages, qui ont phagocyté le champignon, sont rapidement engorgés par *Histoplasma capsulatum*. Le dysfonctionnement des lymphocytes T ne permet pas d'activer les macrophages pour qu'ils détruisent le champignon. Ils se retrouvent alors responsables de la diffusion progressive de l'agent pathogène par voie hématogène [88].

Outre le SIDA, d'autres causes de déficit immunitaire, souvent volontairement induit par des thérapeutiques, vont constituer un facteur de risque de développer une forme disséminée d'histoplasmosse.

Ainsi plusieurs cas d'histoplasmosse disséminée ont été décrits chez des patients ayant reçu une greffe d'organe solide. Ces patients sont soumis à un traitement immunosuppresseur anti-rejet. Le plus souvent l'infection est d'origine exogène ou il s'agit d'une réactivation d'une histoplasmosse latente, mais elle peut aussi être transmise au receveur par l'intermédiaire d'un organe venant d'un donneur malade. Ainsi, par exemple, deux patients, ayant reçu chacun un rein venant tous deux du même donneur en état de mort encéphalique, ont développé une histoplasmosse diffuse. Les deux receveurs n'avaient jamais séjourné en zone d'endémie. L'enquête a montré que le donneur était atteint lui-même d'histoplasmosse diffuse. L'analyse génétique des souches d'*Histoplasma capsulatum* a prouvé que la maladie avait la même origine chez les trois patients [89,90].

Les patients traités par glucocorticoïdes au long cours pour une maladie inflammatoire chronique, ont également un risque majoré de développer une forme disséminée d'histoplasmosse. En effet, les glucocorticoïdes inhibent la myélopoïèse et la différenciation des macrophages, mais également perturbent leur fonction fongicide et bactéricide. Les lymphocytes sont également touchés, avec une diminution de leur nombre, touchant toutes les sous-populations. Les lymphocytes T subissent en particulier une apoptose et une inhibition de leur activation.

Une étude réalisée sur des souris porteuses d'immunodéficiences a montré un rôle important de l'interleukine-12 (IL-12) dans le contrôle de la maladie. En leur apportant de l'IL-12 exogène, une production endogène d'interféron gamma (IFN- γ), de tumor necrosis factor alpha (TNF- α) et d'oxyde nitrique (NO) a été observée. Il en a résulté un contrôle de la dissémination du champignon et une survie améliorée [91]. Ainsi, des patients bénéficiant de traitements immuno-modulateurs par les anti TNF- α , dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de maladies inflammatoires de l'intestin, ont plus de risques de développer une forme disséminée d'histoplasmosse [92,93].

Les formes rares et souvent méconnues d'immunodéficience sont également en cause dans le développement d'histoplasmoses disséminées. C'est le cas par exemple des porteurs d'une déficience en récepteurs à l'IFN- γ qui développent des formes sévères de la maladie [94]. Lorsqu'un patient présente une histoplasmosse diffuse alors qu'il ne fait pas partie a priori d'un groupe à risque, il est intéressant de réaliser des tests sur son immunité cellulaire. On peut par exemple quantifier les sous-groupes de lymphocytes T, ou faire des tests in vitro sur la réponse proliférative lymphocytaire ou sur la production d'IFN- γ en présence d'antigènes histoplasmiques [88,94].

Même lorsqu'elle survient chez des patients immunocompétents, la maladie peut avoir une évolution fatale. C'est alors l'abondance de l'inoculum qui est en cause dans le développement de formes graves de la maladie [88,95].

La possibilité d'une réactivation de la maladie, chez le sujet immunodéprimé, à partir d'une forme latente d'histoplasmosse est débattue. Il est supposé que des formes viables du champignon pourraient persister, dans des tissus, chez des patients guéris d'un premier épisode d'histoplasmosse, puis pourraient se réactiver à l'occasion d'une chute de l'immunité [96]. Parmi les arguments en faveur, il est noté le développement d'histoplasmosse disséminée chez des patients ayant quitté les zones d'endémie depuis longtemps. D'autre part, chez cinq patients originaires de Porto Rico, ayant immigré à New York depuis plusieurs années et ayant développé une histoplasmosse disséminée, des champignons portant des caractéristiques génétiques de souche panaméenne ont été découverts. L'histoplasmosse n'est pas endémique dans la région de New York [97]. Néanmoins plusieurs arguments s'opposent à la théorie de la réactivation. *Histoplasma capsulatum* n'a jamais été isolé de tissus de patients guéris de la maladie [98]. Dans une étude portant sur 634 patients vivant en zone de forte endémie et recevant une thérapeutique immunosuppressive pour maladie cancéreuse, aucun cas d'histoplasmosse n'a été mis en évidence. Il est donc probable que ces patients été déjà immunisés contre l'histoplasmosse et n'ont pas redéveloppé cette maladie [99]. Par ailleurs, une analyse menée en zone d'endémie chez 586 patients ayant bénéficié de greffe de moelle osseuse allogénique n'a pas mis en évidence de cas d'histoplasmosse consécutive, alors que ces patients étaient sous traitement immunosuppresseur [100].

Donc, chez les patients sous immunosuppresseur, les cas d'histoplasmoses sont soit des formes nouvellement acquises, soit des formes méconnues en cours d'évolution lors de l'instauration du traitement [92,93].

En cas de réinfection chez un patient porteur d'une immunité cellulaire préexistante, une réaction immune plus intense est rapidement observée. L'évolution de la maladie est alors raccourcie, avec une guérison rapide [101,102].

4. Manifestations cliniques

4.1. Histoplasmoses à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*.

- Le plus souvent, l'infection est asymptomatique ou bénigne. Elle est donc rarement diagnostiquée [101]. Seulement 5% des personnes contaminées développent une forme symptomatique, l'histoplasmoses pulmonaires aiguës, surtout si elles sont affaiblies ou ont été en contact avec une grande quantité de spores [103]. La symptomatologie apparaît entre une et quatre semaines après l'exposition. Les symptômes les plus couramment retrouvés sont un syndrome grippal avec de la toux peu productive associée à de la fièvre, des frissons, des myalgies diffuses et une sensation de malaise généralisé [101]. Par contre, rhinorrhée et odynophagie sont en général absentes [104]. Les patients se plaignent souvent de douleurs thoraciques à l'inspiration profonde et parfois de douleurs pleurales [101]. La radiographie thoracique peut mettre en évidence des adénopathies hilaires et un ou plusieurs foyers de broncho pneumopathie interstitielle acineuse, sous forme de nodules de 1 à 4 cm de diamètre. Un épanchement pleural est rarement visualisé [101,105,106,107]. L'évolution de l'histoplasmoses pulmonaires aiguës est dans la plupart des cas spontanément favorable en quelques semaines mais il peut persister une fatigue intense pendant plusieurs mois. Des radiographies thoraciques réalisées des années après la guérison peuvent montrer les histoplasmoses, séquelles calcifiées des lésions granulomateuses inflammatoires initiales [101,108].

- Il arrive que des adénopathies médiastinales se regroupent en une large structure encapsulée, centrée par une nécrose et mesurant jusqu'à 10 cm de diamètre. Cette structure se nomme un granulome médiastinal. Elle induit des compressions des éléments de voisinage, bronches souches, trachée et œsophage, surtout chez l'enfant. Ces compressions sont responsables de symptômes comme une dyspnée, une détresse respiratoire aigue, des bronchectasies, une odynophagie et parfois des fistules broncho-œsophagienne ou trachéo-œsophagienne avec possibles hémoptysies [101,109,110,111]. Radiographie et scanner thoracique mettent en évidence le granulome médiastinal, surtout si des calcifications ou des poches d'air par fistulisation dans une bronche y sont présents [112].
- Certaines observations ont rapporté une symptomatologie cutanée telle un érythème noueux ou un érythème polymorphe. [113,114,115]. Des manifestations rhumatologiques [116] sont également décrites dans 5 à 10% des cas avec des arthralgies inflammatoires, en général multiples et souvent symétriques, pouvant toucher toutes les articulations des membres. Les femmes sont, semble-t-il, plus touchées par ces phénomènes arthritiques. Le mécanisme en serait inflammatoire, sachant que le champignon n'est quasiment jamais retrouvé dans les prélèvements articulaires. Les radiographies articulaires sont normales et l'évolution est favorable en quelques mois.
- Chez des patients sains subissant une intense exposition au champignon, une histoplasmosse pulmonaire diffuse réticulonodulaire ou miliaire peut survenir. A la symptomatologie décrite précédemment s'ajoute une détresse respiratoire aigue [101,117]. Cette forme d'histoplasmosse guérit en règle générale sans autre traitement que symptomatique, au prix d'une dyspnée et d'une fatigue persistant plusieurs mois. Rarement, l'évolution se fait vers une fibrose pulmonaire diffuse induisant une insuffisance pulmonaire chronique restrictive [108].
- Il peut arriver que les lésions séquellaires calcifiées intrapulmonaires érodent les bronches adjacentes. Il survient alors une expectoration purulente associée à l'émission d'éléments calcifiés dans les crachats. Il s'agit alors de broncholithiases. Des épisodes hémoptysiques, pouvant être massifs, sont à redouter. La culture des

broncholithiases permet exceptionnellement de mettre en évidence *Histoplasma capsulatum* [101,118,119].

- Chez quelques patients, surtout s'ils sont porteurs de pathologies pulmonaires sous-jacentes, l'évolution va se faire vers une persistance de la toux, progressivement plus productive au fil des semaines, voire des mois. Une dyspnée, de la fièvre avec des sueurs nocturnes ainsi qu'une perte de poids sont alors souvent rapportées. Ce syndrome persistant constitue l'histoplasmose pulmonaire chronique. La radiographie thoracique montre des infiltrats fibro-nodulaires de l'apex, uni- ou bilatéraux, ainsi que des cavités intra-pulmonaires. La pathologie est d'aspect similaire à une réactivation de tuberculose pulmonaire et les deux diagnostics sont souvent confondus, avec en conséquence des erreurs thérapeutiques [120,121]. Chez un tiers de ces patients la maladie va se stabiliser ou parfois s'améliorer spontanément. Les deux autres tiers vont subir une aggravation progressive. La fibrose va alors gagner le reste des aires pulmonaires avec des rétractions, l'apparition d'emphysème et de bulles et parfois de fistules broncho-pleurales. Une insuffisance respiratoire chronique progressive en découle. Le décès survient après quelques mois ou années d'évolution par cœur pulmonaire aigu ou pneumopathie bactérienne [108]. L'étendue des lésions fibrosiques est difficilement expliquée par l'effet du champignon à lui seul. Une hypothèse est avancée, mettant en jeu des mécanismes auto-immuns induits par des antigènes d'*Histoplasma capsulatum* [120].
- Parmi les autres complications, il est rapporté des cas de péricardites subaiguës, touchant 5 à 10% des cas d'histoplasmose pulmonaire aigue symptomatique. La symptomatologie consiste en une douleur thoracique fébrile avec frottement péricardique auscultatoire. Des troubles de l'hémodynamique apparaissent dans 40% des cas. Cette péricardite serait liée à une réaction immune contre *Histoplasma capsulatum*, s'étendant de proche en proche à partir des ganglions lymphatiques médiastinaux. Un délai allant de quelques semaines à plusieurs mois existe entre la symptomatologie pulmonaire et l'atteinte péricardique [122,123]

- Rarement, des cas de médiastinite chronique existent [124,125]. Celle-ci survient lorsque les adénopathies hilaires, sièges d'une réaction inflammatoire granulomateuse et caséuse, évoluent vers la fibrose. Dans la plupart des cas l'épisode d'histoplasmose aiguë préexistant est passé inaperçu. Cette pathologie est l'apanage des sujets jeunes, 80% des cas survenant chez des patients âgés de moins de 40 ans. La symptomatologie inclut en général de la toux associée à une dyspnée. Cette fibrose médiastinale peut progressivement induire des compressions des veines pulmonaires et veine cave supérieure, des artères pulmonaires et de l'œsophage. Un syndrome cave supérieur est donc possible, ainsi qu'une hémoptysie, une pleurésie, une dysphagie.
- Lorsque l'immunité n'arrive pas à contrôler la maladie, celle-ci peut atteindre de nombreux organes par voie hématogène. L'extension sera d'autant plus importante et rapide que le patient est fortement immunodéprimé. Les symptômes peuvent se développer en quelques semaines, mais également survenir après plusieurs années [126]. L'histoplasmose aiguë disséminée s'accompagne de fièvre avec altération de l'état général. L'examen clinique trouve couramment des adénopathies multiples ainsi qu'une hépatosplénomégalie. Un ictère est fréquent. Les analyses biologiques montrent souvent une anémie, une leucopénie et une thrombocytopénie, ainsi qu'une élévation des enzymes hépatiques. La lacto-déshydrogénase (LDH) et la ferritine sont souvent augmentées. Des perturbations hydro-électrolytiques sont parfois présentes, en cas d'atteintes surrénaliennes [86,126]. Rarement, on trouve une hypercalcémie due à la production de calcitriol par les macrophages activés [127,128].

La radiographie thoracique montre des anomalies dans deux tiers des cas. L'atteinte pulmonaire diffuse est courante avec un aspect de miliaire retrouvé chez 38% des malades. Néanmoins, 20% des radiographies thoraciques trouvent des atteintes pulmonaires localisées [87,96,129]. L'aspect de miliaire se trouve aussi dans l'histoplasmose pulmonaire diffuse réticulonodulaire survenant lors d'exposition massive à *Histoplasma capsulatum*. Le diagnostic différentiel se fait selon cette notion d'importance d'inoculum.

A l'autopsie, 70% des patients atteints d'histoplasmose disséminée présentaient des lésions de tractus digestif. Chez le patient vivant, ces lésions ne sont décelées que dans 10% des cas. Il s'agit d'ulcérations et de masses polypoïdes qui peuvent se localiser à n'importe quel niveau du tractus, mais qui prédominent au niveau iléo-caecal. Ces atteintes digestives sont responsables de douleurs abdominales, d'hémorragies digestives, de perforations intestinales [130,131]. Elles sont souvent confondues avec des lésions cancéreuses ou des lésions de maladies inflammatoires intestinales comme la maladie de Crohn [132,133,134,135]. Ces erreurs diagnostiques peuvent conduire à l'introduction de traitements immunosuppresseurs et donc une aggravation de la maladie histoplasmique. En zone d'endémie d'histoplasmose, il faut donc prendre soin d'éliminer ce diagnostic avant d'envisager un traitement d'une éventuelle maladie de Crohn. Les examens anatomo-pathologiques des biopsies vont chercher la présence de macrophages parasités par *Histoplasma capsulatum* dans la couche sous muqueuse et dans la lamina propria.

Un quart des patients présente des localisations O.R.L. avec des ulcérations infiltrées douloureuses de la bouche, de la langue, du nez ou du larynx. Ces lésions ORL ont des marges boursoufflées pouvant faire évoquer une cause maligne [85].

Des lésions cutanées sont observées dans environ 10 à 20 % des cas d'histoplasmose disséminée, surtout chez les patients sidéens. Les lésions semblent être plus fréquentes chez les patients atteints par des souches sud américaines d'*Histoplasma capsulatum* [136]. Il s'agit de multiples types de lésions avec des nodules, papules, vésicules, abcès cutanés, érythrodermie généralisée, purpura, nécrose cutanée [137,138,139]. Les examens anatomo-pathologiques de biopsies de peau retrouvent le champignon dans 86% des cas, dans une étude réalisée chez des patients sidéens [138].

D'autres patients développent une atteinte du foie sous forme d'hépatite granulomateuse, ou des lésions surrénaliennes avec des cas de maladie d'Addison. Seulement 10 % des patients atteints d'histoplasmose disséminée présentent une symptomatologie évoquant une atteinte hépatique ou surrénalienne, mais lors des

autopsies, environ 80 à 90% des patients présentent des lésions de ces organes [126].

Très rarement des cas de méningo-encéphalite chronique sont rapportés. Lors des atteintes du système nerveux central, le liquide céphalo-rachidien est perturbé avec une pléocytose lymphocytaire, une hausse du taux de protéine et une baisse du taux de glucose. Les atteintes du système nerveux central se répartissent en 40% de méningite associée à d'autres symptômes d'histoplasmosse ; 25% de méningite isolée ; 25% de symptômes neurologiques focalisés ; 10% d'encéphalite ; 2.5% de lésion médullaire localisée [140,141]. Un tiers des patients atteints de méningo-encéphalite présentent des lésions isolées ou multiples du cerveau, visibles au scanner ou à l'IRM encéphalique [140]. Dans 8% des cas d'atteinte clinique du système nerveux central, une endocardite concomitante est retrouvée. Cela s'explique par le caractère emboligène des endocardites et en particulier des endocardites fongiques [80].

Parmi les autres localisations on note d' exceptionnels cas de chorio-rétinite [142], d'endocardite [80], de pancréatite [143], de prostatite [144], de péritonite [145], de mastite [146], et d'épididymite [147].

Une revue de la littérature parue en Juillet 2005 dans le Journal of Infection fait état de 43 cas d'endocardite à *Histoplasma capsulatum* ayant fait l'objet de publication entre 1943 et 2003 [80]. Globalement il en ressort un sexe ratio homme/femme de l'ordre de 6/1, et un âge moyen de survenue de 47,6 ans avec des cas s'étalant de l'âge de 22 ans à celui de 64 ans. Le délai moyen pour poser le diagnostic à été de 9 mois.

La symptomatologie était une altération de l'état général avec asthénie et fièvre dans 96% des cas. Une hépatosplénomégalie était présente dans 48% des cas. 35% des cas présentaient des lésions pétéchiiales. Un souffle à l'auscultation cardiaque était présent chez 76% des malades. 53% des patients ont présenté des signes d'embolie artérielle [80].

- Un préssumé syndrome oculaire histoplasmique a été décrit [86]. Il est caractérisé par des lésions atrophiques périmaculaires et péripapillaires survenant exclusivement chez des patients ayant été anciennement en contact avec *Histoplasma capsulatum*. La perte de vision centrale est très importante. Aucun de ces patients ne présente de symptôme d'histoplasmose évolutive. Il semblerait qu'il s'agisse d'une réponse auto-immune induite par *Histoplasma capsulatum* en corrélation avec certain sérotype HLA.

4.2. Histoplasmose à *Histoplasma capsulatum var. duboisii* [85,148].

Ce type d'histoplasmose est beaucoup plus rare et survient exclusivement chez des personnes ayant séjourné en Afrique. Elle prend un aspect clinique proche de la blastomycose avec des lésions cutanées ulcérées fréquentes sous forme de nodules abcédés. Des adénopathies superficielles facilement fistulisées sont couramment retrouvées et des atteintes osseuses ostéolytiques touchent surtout les membres inférieurs, le crâne et les côtes. Les atteintes pulmonaires ou la dissémination sont l'apanage des sujets immunodéprimés et restent plus rare que dans l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*.

5. Méthodes diagnostiques

5.1. Intradermo-réaction à l'histoplasmine [96]

Un test diagnostique utilisant l'histoplasmine permettait de déterminer si un patient avait été en contact avec le champignon. L'histoplasmine est un filtrat de culture d'*Histoplasma capsulatum*. L'injection intradermique de cette substance entraîne une induration considérée comme significativement positive si son diamètre est supérieur ou égal à 5mm après 48 heures. Ce test induit de nombreux faux positifs et négatifs. Il n'est donc pas fiable pour l'étude des malades et il n'est plus commercialisé, d'autant plus qu'il pouvait provoquer une séroconversion. Ce test

restait sensible même des années après une contamination histoplasmique. Utilisé dans le cadre d'études épidémiologiques, ce test avait mis en évidence des taux de positivité de l'ordre de 80% dans des populations de zones d'endémie contre moins de 1% dans le reste du monde. En zone d'endémie, chez des patients atteints de SIDA avec un compte de CD4 inférieur à 150 cellules/ μ L, les études épidémiologiques ont montré que seulement 3% d'entre eux avaient un test cutané à l'histoplasmine positif, contre 50 à 80% dans la population générale. La réaction à l'histoplasmine nécessite un fonctionnement intact de l'immunité cellulaire.

5.2. Recherche d'Antigènes

Il existe des tests diagnostiques mettant en évidence la présence d'un antigène glycoprotéique d'*Histoplasma capsulatum* dans le sang ou dans l'urine des patients [149,150,151]. Ces tests sont disponibles aux Etats-Unis. Le test sanguin est moins sensible que le test urinaire. Dans l'urine, l'antigène a été détecté chez 90% des patients atteints d'une histoplasmose disséminée, chez 25 à 75% des cas d'histoplasmose pulmonaire aiguë et seulement chez 15% des cas d'histoplasmose pulmonaire chronique. Par contre aucun patient atteint de médiastinite chronique n'a pu être diagnostiqué par cette méthode. La recherche d'antigènes dans les sécrétions bronchiques obtenues par lavage bronchiolo-alvéolaire s'est révélée contributive chez des patients atteints d'histoplasmose pulmonaire chronique pour lesquels le test urinaire était négatif. Dans le cas d'histoplasmose pulmonaire aiguë, la sensibilité est supérieure si la symptomatologie clinique est sévère. La réalisation conjointe des deux tests permet d'optimiser leur valeur diagnostique. Ces tests permettent d'obtenir une information diagnostique rapide

Les tests utilisés sont quantitatifs et permettent donc un suivi du taux d'antigène. Lors d'une thérapeutique efficace, le taux d'antigène doit diminuer. Cela a un intérêt dans la surveillance de l'efficacité du traitement.

Des réactions croisées [152] avec ces tests ont été mises en évidence pour les infections mycosiques suivantes : Penicilliose (*Penicillium marneffei*),

Paracoccidioïdomycose (*Paracoccidioïdes brasiliensis*), Blastomycose (*Blastomyces dermatitidis*) et Histoplasmose africaine (*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*). Aucune réaction croisée n'a été décelée chez des patients atteints de candidose, de cryptococcose et d'aspergillose. Du fait de cette possibilité de faux positifs, les résultats de ces tests doivent être confirmés par mise en culture du champignon.

5.3. Méthodes immunohistochimiques [153]

Il existe dans le commerce un test diagnostique basé sur une sonde ADN qui se fixe spécifiquement sur un fragment d'ARN caractéristique d'*Histoplasma capsulatum*. La sonde ADN présente une luminescence mesurable qui permet de déterminer en environ une heure la positivité du test.

5.4. Sérologie

Des tests sérologiques sur sérum ou liquide céphalo-rachidien sont réalisables pour diagnostiquer l'histoplasmose [151]. Durant la maladie, le taux d'anticorps augmente au cours des huit semaines suivant l'exposition au champignon puis diminue lentement jusqu'à devenir indétectable après deux à cinq années. Ainsi ces tests appliqués dans le cadre d'études épidémiologiques à des populations de zones d'endémie ont montré des taux de positivité allant que de 1 à 5 % [154]. Le taux d'anticorps est directement corrélé à l'importance de la symptomatologie du patient. Les patients asymptomatiques ont des taux faibles, souvent indosables et diminuant plus rapidement [151]. Ces tests ne sont donc utiles pour poser le diagnostic d'histoplasmose que chez des patients symptomatiques. Si le patient est asymptomatique, l'histoplasmose doit être prouvée par la mise en culture. La sensibilité des tests sérologiques est de l'ordre de 80% dans les cas d'histoplasmose disséminée, de 95% dans l'histoplasmose pulmonaire aiguë et proche de 100% dans l'histoplasmose pulmonaire chronique [87,121,154]. La sensibilité est diminuée à environ 70% chez les patients immunodéficients [87,155]. Chez les patients présentant

des réactions inflammatoires granulomateuses chroniques évolutives, telle une médiastinite chronique, d'étiologie histoplasmique avérée, les sérologies redeviennent négatives dans un tiers des cas [151]. Cela indique que l'infection histoplasmique n'est plus nécessairement active alors que les lésions granulomateuses évoluent et pose la question de l'origine du mécanisme inflammatoire.

Il existe deux types de tests sérologiques, la méthode par immunodiffusion et celle par fixation du complément. La méthode par fixation du complément est la plus sensible, environ 95% contre 90% pour l'immunodiffusion [151,154].

La fixation du complément repose sur l'adjonction d'un réactif contenant un antigène titré issu d'*Histoplasma capsulatum* à du sérum du patient à des dilutions croissantes. C'est un test quantitatif. Lorsque la fixation du complément est obtenue pour des dilutions au 1/32^{ème} ou supérieures, le test est positif et indique une infection histoplasmique évolutive. Une fixation sur des sérums dilués au 1/8^{ème} ou 1/16^{ème} ne peut être interprétée qu'en fonction de la symptomatologie clinique car de telles titrations sont présentes chez un tiers des patients que l'on sait atteint d'une infection histoplasmique évolutive. Des précipitations pour des dilutions inférieures au 1/8^{ème} doivent être considérées comme non significatives [151,154].

Lorsque la sérologie par fixation du complément est réalisée au delà de huit semaines après l'exposition au champignon, sa sensibilité diminue rapidement. De même, chez l'immunodéprimé la fixation du complément sera de moindre sensibilité. Dans ces cas de figure, le risque de faux négatif est important [151,154].

La spécificité de la fixation du complément est limitée par des réactions croisées. Ainsi, jusqu'à 40% de faux positifs ont été rapportés chez des patients atteints de blastomycose. La coccidioïdomycose entraîne jusqu'à 16% de faux positifs, 8% avec les candidoses et 2% avec l'aspergillose [156].

La méthode par immunodiffusion est qualitative. Elle cherche l'apparition d'un profil de migration particulier avec deux bandes caractéristiques de l'histoplasmine : les bandes H et M. Cette méthode est moins sensible mais plus spécifique que la fixation du complément. La plupart des patients atteints d'histoplasmose va avoir une

bande M au test d'immunodiffusion. La bande H est plutôt présente dans le cas de formes disséminées ou pulmonaires chroniques de la maladie. [151]

5.5. Mise en culture

La mise en évidence du champignon sur des cultures réalisées à partir de tissus contaminés est la méthode la plus fiable pour déterminer le diagnostic. La culture est néanmoins difficile à réaliser. Elle peut être obtenue à partir de l'expectoration ou de liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire dans l'histoplasmosse pulmonaire chronique ou à partir de sang, moelle osseuse, urine ou fragments biopsiques dans l'histoplasmosse disséminée. La culture d'*Histoplasma capsulatum* ne peut être obtenue qu'à 30°C et prend jusqu'à 6 semaines. Ce genre de culture n'est entrepris qu'en cas de suspicion de pathologie à *Histoplasma capsulatum*. Cette longue période de croissance expose au risque de contamination du milieu de culture par d'autres micro-organismes [85,151]. Après culture, une méthode d'hybridation de l'acide nucléique peut être utilisée pour identifier avec certitude le champignon [153].

Les cultures réalisées dans des conditions adaptées, à partir de sang ou de moelle osseuse de patient atteints d'histoplasmosse disséminée sont positives dans 75% des cas, y compris chez les malades du SIDA. Dans l'histoplasmosse pulmonaire chronique, la culture à partir de l'expectoration ou du liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire est positive dans 60 à 85% des cas. Par contre les cultures ne sont positives que dans 10% des cas chez les patients atteints par d'autres formes de la maladie [87,96,151].

5.6. Histopathologie [148,151]

L'examen anatomopathologique permet, grâce à l'utilisation de colorants adaptés, d'obtenir un diagnostic rapide de l'histoplasmosse en mettant en évidence le champignon in situ. Les lésions observées chez les sujets immunocompétents sont des granulomes épithélioïdes et géants cellulaires avec des infiltrats lympho-histiocytaires

et des cellules mononuclées. L'examen minutieux à fort grossissement en utilisant un objectif à immersion révèle parfois des levures intra histiocytaires réfringentes de 1 à 4 µm de diamètre. Des lésions nécrotiques caséuses existent après un mois d'évolution. Lorsqu'il existe un déficit immunitaire, le granulome est histiocytaire et riche en levures, sans cellules épithélioïdes ni cellules géantes.

La coloration de Giemsa est utilisée pour faire apparaître le champignon dans le sang et le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire. Cette coloration montre *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* comme une levure réfringente intra macrophagique, arrondie ou ovalaire de 1 à 4 µm de diamètre. Cela se décrit comme un volumineux noyau entouré d'un halo clair nommé pseudo capsule.

Avec la coloration de Gomori-Grocott (imprégnation argentique à la méthénamine), le champignon peut être mis en évidence sur des biopsies de poumon, moelle osseuse, adénopathies et autres tissus montrant des lésions. Cette coloration montre la paroi du champignon colorée en noir en position intra histiocytaires ou dispersées dans la nécrose. Néanmoins, le champignon est rarement présent au sein des lésions de nécrose caséuse.

La coloration par Periodic Acid Schiff (P.A.S.) fait apparaître le champignon en rose pourpre, avec la pseudo capsule visible en négatif.

La sensibilité de l'examen histopathologique est de l'ordre de 40% à 50% dans l'histoplasmose pulmonaire chronique et de seulement 10% dans la forme pulmonaire aiguë. Les colorations utilisées peuvent conduire à des faux positifs car d'autres champignons peuvent être confondus avec *Histoplasma capsulatum*, comme par exemple *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci*. Spécificité et sensibilité sont également dépendantes de l'expérience de l'anatomopathologiste dans la recherche d'*Histoplasma capsulatum*.

L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* est caractérisée par une plus grande taille de la levure intra histiocytaire, mesurant de 8 à 15 µm. La

pseudo capsule réfringente apparaît plus épaisse avec un aspect en verre de montre. Une image de bourgeonnement peut se voir à l'examen minutieux.

5.7. Choix de la méthode diagnostique en fonction des formes de la maladie [151,154]

Selon le type d'atteinte histoplasmique, les mesures diagnostiques à mettre en œuvre vont différer.

- Histoplasmose pulmonaire aiguë [151], granulome médiastinal [151], péricardite [123], syndrome rhumatologique [116] : Dans ce cadre, les prélèvements de tissus à mettre en culture sont difficiles. En effet il n'y a que très peu d'expectoration et les biopsies pulmonaires et d'adénopathies médiastinales nécessitent des méthodes invasives (bronchoscopie et médiastinoscopie). De plus seulement 10 à 15% des cultures réalisées dans ce type d'histoplasmose sont positives. Par contre, la sérologie est contributive, avec une détection d'anticorps dans la plupart des cas (95%) lorsque le patient est symptomatique depuis un mois ou plus. Si la symptomatologie est plus récente, les tests sérologiques doivent être renouvelés après un mois. Les prélèvements invasifs peuvent se justifier si la suspicion d'un autre diagnostic existe, telle une sarcoïdose ou une pathologie néoplasique. Les colorations ne sont contributives que dans 10% des cas. La détection d'antigènes est positive dans 25 à 75% des cas.
- Histoplasmose pulmonaire diffuse réticulonodulaire ou miliaire [151] : Elle survient lors de très forte exposition au champignon. La détection des antigènes d'*Histoplasma capsulatum* est positive dans 75% des cas, dans le sang, l'urine et le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire. Dans 50% des cas, la coloration, réalisée sur des éléments biopsiques ou même sur le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire, est positive. La mise en culture est positive dans la majorité des cas (50 à 85%) mais demande plusieurs semaines. A condition qu'un délai d'un mois ou plus soit respecté entre début de la symptomatologie et analyse sérologique, cette dernière est positive dans environ 95% des cas.

- Histoplasmose pulmonaire chronique [120,121,151] : Dans ce tableau, l'expectoration est abondante et la culture est positive dans 50 à 85% des cas, à condition de la réaliser sur trois échantillons. La culture est également contributive sur du liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire. Les biopsies pulmonaires sont rarement nécessaires, les résultats de coloration n'étant positifs que dans 40% des cas. Les tests sérologiques sont presque toujours positifs (95 à 100%), par contre les dosages d'antigène sont très peu utiles (15% de positivité).
- Médiastinite chronique [151] : Le champignon est quasiment toujours absent des lésions séquellaires de ce type. Les cultures et les dosages antigéniques sont donc le plus souvent inutiles. Les sérologies sont positives dans 50 à 65% des cas. Les méthodes histopathologiques peuvent montrer des colorations évocatrices du champignon dans 25% des cas.
- Histoplasmose disséminée [151] : L'antigène d'*Histoplasma capsulatum* est détecté dans l'urine dans 90 % des cas et dans le sang dans 70% des cas. Il peut être décelé, plus rarement, dans d'autres fluides tels le liquide céphalo-rachidien et le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire. L'histopathologie met en évidence l'organisme dans environ 50% des cas. Le dosage d'anticorps par immunodiffusion et fixation du complément est positif dans 60 à 85% des cas. Néanmoins, le dosage d'anticorps est perturbé dans le cas d'immunodépression en particulier chez les patients sidéens. Beaucoup de faux négatifs sont alors à craindre. Les hémocultures sont positives dans 50 à 70% des cas, quel que soit le statut immunitaire du patient. D'autres tissus peuvent être mis en culture selon la symptomatologie du patient. Chez les patients anémiés, leucopéniques ou thrombocytopéniques, la culture de moelle osseuse est positive dans 75% des cas. Chez les patients présentant des anomalies à la radiographie thoracique, la culture des crachats ou du liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire est positive dans 70% des cas. La mise en culture de l'urine est positive dans 40% des cas. La mise en culture de biopsies de lésions cutanées ou muqueuses ou d'adénopathie est positive dans 25% des cas.
- Méningo-encéphalite [140,151] : Les analyses du liquide céphalo-rachidien sont primordiales avec recherche d'antigène histoplasmique, d'anticorps et mise en

culture. Ces tests sont positifs dans 25% des cas. Un volume important de liquide céphalo-rachidien (de 10 à 20 mL) doit être mis en culture afin d'obtenir un résultat fiable. La répétition des cultures est parfois nécessaire pour obtenir une croissance. L'analyse histopathologique est rarement contributive. Les hémocultures et les cultures de moelle osseuse peuvent être positives, surtout si une symptomatologie d'histoplasmosse disséminée existe. Il est très rare de devoir effectuer des biopsies cérébrales pour affirmer le diagnostic.

- **Endocardite [80]** : Parmi les 43 cas publiés, dans 17 cas, le diagnostic n'a été posé qu'à l'autopsie par l'analyse anatomopathologique des tissus lésés. Les autopsies ont toujours été nécessaires avant 1965. Depuis, le diagnostic a pu être posé par la réalisation de cultures, de sérologies ou d'examen anatomopathologiques de biopsies réalisées du vivant du patient. La sérologie a été positive chez 20 patients. La culture a été positive chez 20 patients et quasi exclusivement sur des prélèvements autres que le sang. En effet 36 hémocultures sur 43 réalisées dans les publications se sont révélées négatives. La culture d'*Histoplasma capsulatum* ne peut être obtenue qu'à 30°C et prend jusqu'à 6 semaines. Ce genre de culture n'est entrepris qu'en cas de suspicion d'endocardite à *Histoplasma capsulatum*. Les simples hémocultures standard réalisées couramment dans le diagnostic étiologique des endocardites infectieuses ne permettent pas d'obtenir la culture d'*Histoplasma capsulatum*. De ce fait, les endocardites à *Histoplasma capsulatum* sont classées parmi les endocardites à hémoculture négative. L'anatomopathologie a été contributive chez 22 patients. L'examen anatomopathologique de la valve excisée met en évidence des levures ovoïdes de 1 à 5 µm de diamètre typiques d'*Histoplasma capsulatum*, noyées dans de la fibrine. Le diagnostic devra être confirmé par la culture en milieu adapté. L'utilisation de sonde ADN a été utilisée avec succès pour déterminer rapidement le diagnostic sur des échantillons d'une valve excisée d'un patient atteint d'endocardite infectieuse [153]. Certains patients ont eu le diagnostic posé par plusieurs méthodes. Les sites des lésions étaient la valve aortique seule chez 17 patients, la valve mitrale seule chez 7 patients, les valves aortique et mitrale chez 3 patients, la valve tricuspide chez 4 patients, un myxome atrial chez 1 patient. Pour 3 patients non porteurs de prothèses valvulaires,

les publications ne précisent pas le site de la lésion endocardique. Sept patients ont été atteints d'une lésion sur une prothèse valvulaire (3 valves aortiques, 2 valves mitrales, 2 publications ne précisent pas le site). Un patient a présenté une lésion sur une greffe endovasculaire aorto-fémorale. 6 patients ne présentaient pas de lésions extra-cardiaques. Les sites d'autres lésions étaient, lorsque les observations les précisaient, le cerveau (9 cas), la rate (6 cas), les reins (6 cas), la peau (2 cas), le foie, les intestins, le pancréas, les poumons (1 cas pour chacun de ces organes).

6. Diagnostic différentiel [132,157]

L'histoplasmose pulmonaire est facilement confondue avec une sarcoïdose, une tuberculose ou un cancer pulmonaire. Ces hypothèses doivent être étudiées avant d'entreprendre un traitement, sous peine de complications potentiellement fatales. En effet si un traitement immuno-suppresseur est entrepris pour un diagnostic erroné de sarcoïdose, l'histoplasmose méconnue va pouvoir se développer et se disséminer.

7. Traitement [86,158]

Dans la grande majorité des cas, y compris l'histoplasmose pulmonaire aiguë, la pathologie est bénigne, évoluant vers une résolution sans séquelles, même si aucun traitement n'est entrepris. Par contre, les rares cas d'histoplasmose sévère, comme les formes disséminées, justifient un traitement antifongique souvent prolongé voire un traitement chirurgical dans le cadre de certaines complications. En 2000, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) a publié des recommandations à propos du traitement à envisager pour chaque forme d'histoplasmose.

7.1. Agents antifongiques

Les agents actuellement utilisés incluent l'Itraconazole, l'Amphotéricine B, le Fluconazole. Depuis ces 5 dernières années, d'autres molécules sont en cours

d'évaluation pour le traitement de l'histoplasmosse, parmi lesquelles le Posaconazole, le Voriconazole et la Caspofungine.

- Amphotéricine B [159]

Cette molécule, présentant une néphrotoxicité non négligeable, est utilisée dans le traitement initial des formes moyennement sévères à sévères. La posologie est de l'ordre de 0,7 à 1 mg/kg/j en perfusion IV continue, jusqu'à obtention d'une amélioration clinique. La forme liposomale, moins néphrotoxique, nécessite d'utiliser des doses supérieures comprises entre 3 et 5 mg/kg/j, mais permet d'obtenir une réponse clinique plus rapide. La forme liposomale a également montré une meilleure diminution de la mortalité que la forme standard. Dans une étude regroupant 81 sidéens atteints d'histoplasmosse disséminée, la mortalité a été de 13% dans le groupe Amphotéricine B standard et de seulement 2% dans le groupe Amphotéricine B liposomale. La fonction rénale a été perturbée chez 37% des patients recevant de l'Amphotéricine B standard et chez seulement 9% de ceux recevant la forme liposomale. Cette forme liposomale est donc préférable en cas d'insuffisance rénale. Les recommandations américaines préconisent de relayer l'Amphotéricine B par de l'Itraconazole dès que la symptomatologie est améliorée avec en particulier disparition de la fièvre. En tout état de cause, la dose cumulée maximale tolérable d'Amphotéricine B est de l'ordre de 35 mg/kg pour la forme standard et de 175 mg/kg pour la forme liposomale. Outre sa néphrotoxicité, l'Amphotéricine B est également hématotoxique. La fonction rénale et la formule globulaire doivent être surveillées durant le traitement.

- Itraconazole [160]

Cette molécule a fait la preuve de son efficacité dans plusieurs études cliniques. Elle a permis de contrôler une histoplasmosse diffuse dans 85% des cas chez 59 patients sidéens [161]. Une autre étude similaire a montré une efficacité de 95% chez 40 patients également sidéens [162].

L'Itraconazole est indiquée dans le traitement de patients présentant une symptomatologie modérée, pouvant être maintenus à domicile. Il est également utilisé comme traitement d'entretien en relais après l'Amphotéricine B.

La posologie est de 600 mg en trois prises orales pendant 3 jours afin d'obtenir rapidement une concentration sérique comprise entre 1 et 5 mg/L. Puis une dose d'entretien de 200 à 400 mg/jour, en fonction des concentrations sériques, est maintenue pendant 2 mois à 2 ans selon la forme d'histoplasmosse traitée. La concentration sérique doit être dosée sur un prélèvement sanguin réalisé 2 à 4 heures après une prise. La forme injectable permet d'obtenir plus rapidement la concentration sérique voulue.

L'Itraconazole est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Sa concentration sérique est donc modifiée par la prise conjointe de substances inductrices (Rifampicine, Rifabutine, anticonvulsivants...) ou inhibitrices (Erythromycine, Ritonavir...) de cette enzyme. Ainsi les traitements couramment utilisés chez les patients sidéens perturbent souvent les concentrations sériques de l'Itraconazole, justifiant la réalisation de dosages réguliers des taux sériques. L'absorption digestive de l'Itraconazole est améliorée par la prise conjointe d'aliments acides. Les médicaments diminuant l'acidité gastrique sont à éviter.

- **Fluconazole [163,164]**

Dans une étude regroupant 27 patients atteints d'histoplasmosse disséminée, le Fluconazole a montré une efficacité dans 63% des cas. Les résultats sont donc moins favorables que ceux de l'Itraconazole. Son activité in vitro est également inférieure à celle de l'Itraconazole. Il a de plus été rapporté des cas d'apparition de résistance au Fluconazole durant le traitement de patients sidéens [165]. Son usage se limite aux patients présentant une intolérance à l'Itraconazole. La posologie est alors de 400 mg/j chez les patients immunocompétents et de 800mg/j chez les immunodéprimés. L'utilisation de cette molécule implique de resserrer la surveillance pour ne pas méconnaître une rechute de la maladie.

- Posaconazole et Voriconazole [166]

Très efficaces in vitro, ces molécules n'ont été testées, avec succès rapportés dans la littérature, que sur trop peu de patients pour pouvoir juger de leur utilité dans le traitement de l'histoplasmosse. Elles sont parfois utilisées comme thérapeutique de dernier recours chez des patients n'ayant répondu à aucun autre traitement.

- Caspofungine [167]

Cette molécule a fait l'objet d'études dans le traitement de l'histoplasmosse mais sans aucun résultat positif.

7.2. Traitement selon la forme clinique

- Histoplasmosse pulmonaire aigue [86,158]

Dans la plupart des cas, la symptomatologie s'améliore sans traitement chez les patients immunocompétents en l'espace de deux à quatre semaines. Dans certains cas d'exposition intense au champignon, la maladie peut durer plusieurs mois sans signe d'aggravation. Une thérapeutique par Itraconazole en première intention peut être envisagée pour des patients sans amélioration clinique après deux semaines d'observation.

Dans des cas plus sévères d'histoplasmosse pulmonaire aigue, avec dyspnée hypoxémiante, un traitement par Amphotéricine B associé à 60 mg/j de Prednisone permet d'obtenir une amélioration clinique radicale en quelques jours, avec relais rapide par Itraconazole pendant 8 à 12 semaines.

- Histoplasmosse pulmonaire chronique [86,158]

Du fait de l'évolution de la maladie vers une insuffisance respiratoire chronique, ces patients doivent systématiquement être traités par Amphotéricine B. Cette molécule permet de stopper l'évolution de la maladie pulmonaire et dans deux

tiers des cas d'obtenir une amélioration radiologique partielle. Le traitement par Amphotéricine B est interrompu dès que la mise en culture de l'expectoration ne met plus en évidence d'*Histoplasma capsulatum*. En général le traitement par Amphotéricine B ne dépasse pas un mois. L'Itraconazole est alors prescrit en relais pour une durée de un à deux ans selon l'évolution des radiographies thoraciques. On considère que le traitement ne doit être interrompu que lorsqu'il n'y a plus d'amélioration des anomalies radiologiques. Le risque de rechute, même tardive, après arrêt du traitement est de l'ordre de 10 à 20%. Les cas de récurrence, pour la plupart, surviennent dans les deux ans qui suivent l'arrêt du traitement, mais des cas de rechute plus tardive existent. Une surveillance doit donc être instaurée avec radiographie thoracique tous les six mois la première année puis une fois par an pendant quatre ans. La survenue d'une altération de l'état général avec une fièvre associée à des sueurs durant plusieurs semaines doit faire évoquer une récurrence sans pour autant négliger d'autres étiologies pour expliquer ces symptômes.

- Granulome médiastinal [86,158]

Chez des patients présentant des complications de ces granulomes, telles une dyspnée par compression bronchique ou une dysphagie par compression de l'œsophage, une franche amélioration clinique a été obtenue par traitement par Amphotéricine B associée à de la Prednisone. Dans les cas de fistulisation bronchique ou de granulome abcédé, un traitement par Amphotéricine B seul est suffisant. Le relais par Itraconazole est décidé lorsque l'amélioration clinique est satisfaisante. Si après un à trois mois de traitement, la clinique obstructive reste importante, une résection chirurgicale peut être envisagée. Aucune étude clinique prospective n'a été menée pour déterminer l'efficacité de ces traitements sur le long terme.

- Fibrose médiastinale [86,158]

Cette pathologie est lentement évolutive et finalement mortelle chez la plupart des patients. Aucune étude prospective sur le long terme n'a été menée et le traitement n'est pas clairement défini. La plupart des auteurs considèrent que les traitements médicamenteux n'ont aucune incidence sur l'évolution de la maladie. Certains ont observé un ralentissement de l'évolution sous traitement antifongique, mais sans jamais noter une amélioration des symptômes. La gravité de la maladie justifie d'envisager un traitement par Itraconazole pour une durée de trois mois, même en l'absence de preuve de son efficacité. Après cette période de trois mois, la réalisation d'un scanner thoracique cherchera un éventuel ralentissement de l'évolution de la maladie. Dans ce cas, et selon la réponse clinique au traitement, il est alors licite de poursuivre le traitement par Itraconazole, en réalisant des scanners thoraciques annuels.

D'autres thérapeutiques peuvent être envisagées, comme la pose de stents dans les artères pulmonaires ou les veines pulmonaires, chez certains patients présentant des symptômes obstructifs de ces structures. La pose de stents dans les bronches a été abandonnée chez les patients atteints d'histoplasmoses car un tissu de granulation envahit très souvent le stent et l'obstruction bronchique récidive rapidement. Les méthodes chirurgicales doivent être envisagées avec précaution car elles sont difficiles et le taux de mortalité per-opératoire est de l'ordre de 20% alors que seulement 40% de patients en tirent un bénéfice [125].

- Péricardite et syndrome rhumatologique [116,123]

Il n'est envisagé ici que les cas de péricardite et de syndrome rhumatologique survenant en dehors des cas d'histoplasmoses disséminées.

Ces syndromes ne sont pas directement liés à *Histoplasma capsulatum*. Il s'agit d'une manifestation inflammatoire pathologique qui répond très favorablement aux traitements anti-inflammatoires. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont suffisants dans tous les cas mais les cas les plus sévères de péricardite peuvent bénéficier d'un traitement par 60 mg/j de Prednisone. Une ponction de drainage du

liquide péricardique peut être nécessaire à l'amélioration de la fonction hémodynamique dans les cas sévères de péricardite.

- Histoplasmosse disséminée [86,158]

Mise à part la méningo-encéphalite histoplasmique, et à condition d'un traitement agressif, l'histoplasmosse disséminée reste traitable avec les mêmes antimycosiques. L'efficacité du traitement peut être suivie par la diminution des taux d'antigènes histoplasmiques dans le sang et l'urine. Si aucune baisse de ces taux antigéniques n'est mise en évidence après trois mois de traitement, il est raisonnable d'envisager une autre thérapeutique. En cas de bonne diminution du taux d'antigènes, il est important d'en poursuivre la surveillance tous les trois mois au minimum afin de déceler une éventuelle récurrence. Sous traitement efficace, le taux de mortalité diminue à 25% contre près de 90% sans traitement [168]. Le traitement se justifie donc systématiquement. Le traitement de référence débute par l'Amphotéricine B, utilisée jusqu'à disparition de la fièvre et stabilisation clinique du patient. Ensuite un relais par Itraconazole est entrepris pour une durée variant de six mois à un an selon les études, sachant qu'un traitement à vie sera indiqué en cas de récurrence. La poursuite du traitement par Itraconazole est requise chez les patients sidéens tant que l'état d'immunodépression n'est pas corrigé par les traitements antirétroviraux. Il faut un taux de CD4 supérieur à 150 cellules/ μ L. En prophylaxie, chez les patients sidéens vivant en zone d'endémie histoplasmique, il est admis d'utiliser l'Itraconazole à la dose de 200 mg/jour, dès que le compte de CD 4 passe sous 150 cellules/ μ L

- Endocardite histoplasmique [80]

La revue de la littérature parue en Juillet 2005 dans le Journal of Infection fait état de 43 cas d'endocardite à *Histoplasma capsulatum* décrits dans des publications entre 1943 et 2003. Il en ressort que l'évolution de cette endocardite est rapidement fatale sans traitement. Onze patients ont été traités par de l'amphotéricine B seule sur des durées variables permettant de délivrer des doses cumulées allant de 1,3g à 7g, avec

en moyenne une dose cumulée de 3,4g. Ce traitement a permis d'obtenir huit guérisons soit un taux de survie de 73%. Dix patients ont nécessité un traitement associant l'amphotéricine B à une cure chirurgicale par remplacement de la valve lésée. Huit patients soit 80% ont été guéris par ce traitement. L'expérience, dans ce contexte, sur l'utilisation des autres antimycosiques, tels l'itraconazole et le fluconazole, est insuffisante pour déterminer leur efficacité. Leur usage se limite donc aux cas d'intolérance à l'amphotéricine B.

Dans les endocardites mycosiques à *Candida*, il est recommandé une prophylaxie secondaire utilisant des antimycosiques azolés. Dans l'endocardite histoplasmique, les données sont insuffisantes pour déterminer si un tel usage de l'itraconazole ou du fluconazole a un effet bénéfique.

Les indications d'intervention chirurgicale de remplacement valvulaire sont les mêmes que dans le cas d'endocardites mycosiques, c'est-à-dire la défaillance cardiovasculaire, les embolies septiques, l'échappement de l'infection aux traitements médicamenteux. Le risque emboligène des endocardites mycosiques justifie la grande fréquence du remplacement valvulaire.

- Méningo-encéphalite [86,158]

La difficulté du traitement repose sur le fait que l'Amphotéricine B et l'Itraconazole ne diffusent pas ou peu dans le liquide céphalo-rachidien. Ainsi la composante méningée de la maladie répond mal aux médicaments utilisés. Par contre, les lésions encéphaliques y sont sensibles. Des tentatives de traitement par injection intrathécale d'Amphotéricine B ont été menées mais sans amélioration significative de l'efficacité.

Le Fluconazole a l'avantage de très bien diffuser dans le liquide céphalo-rachidien. Des études ont été réalisées pour évaluer son efficacité et le comparer à l'Amphotéricine B et à l'Itraconazole. Il s'avère que l'Amphotéricine B a paradoxalement obtenu les meilleurs taux de succès, devant l'Itraconazole. Le

Fluconazole s'est montré le moins efficace des trois. L'association Amphotéricine – Fluconazole s'est montrée moins efficace que l'Amphotéricine B seule. Par ailleurs, des résistances d'*Histoplasma capsulatum* au Fluconazole ont été souvent rapportées.

D'autres études ont comparé l'efficacité de l'Amphotéricine B dans sa forme standard à l'Amphotéricine B dans sa forme liposomale. La forme liposomale permet d'obtenir une meilleure réponse que la forme standard. Pourtant des dosages réalisés sur le liquide céphalo-rachidien n'ont pas pu mettre en évidence la présence de la molécule, quelle que soit sa forme.

Chez les patients non sidéens, le traitement préconisé est l'Amphotéricine B sous forme liposomale (3 à 5 mg/kg/jour, posologie de la forme liposomale) jusqu'à une dose totale de 175mg/kg, puis un relais est effectué par de l'Itraconazole à haute dose (400 à 600 mg/j) pour une durée de un an au minimum. Le Fluconazole à la dose de 600 à 800 mg/j peut être utilisé à la place de l'Itraconazole mais en se méfiant de l'apparition de résistance.

Chez les patients sidéens, le traitement inclut l'Amphotéricine B liposomale à la dose de 3 à 5 mg/kg/jour pour une durée de 12 à 16 semaines. Une telle durée nécessite une surveillance rapprochée à la recherche de signes de toxicité. Le relais est ensuite entrepris par Itraconazole à la dose de 400 à 600 mg/jour en surveillant les taux sériques, régulièrement perturbés par la prise concomitante des médicaments utilisés chez les sidéens. Le traitement par Itraconazole est de préférence maintenu à vie.

Chez tous les patients, les récurrences justifient de reprendre le même protocole thérapeutique.

- Histoplasmose à *Histoplasma capsulatum var duboisii* [148]

Le traitement doit être systématique et comporte en première intention de l'Amphotéricine B à concurrence de 2 g et de l'Itraconazole (600 mg/j pendant 3 jours puis 400 mg/j). Le Fluconazole peut être utilisé, à la dose de 400 mg/j chez le patient

immunocompétent ou 800mg/j chez le patient immunodéprimé, en cas d'intolérance à l'Itraconazole.

V

DISCUSSION

1. La présentation clinique de Mme F. est-elle concordante avec les données de la littérature ?

Mme F. a été atteinte d'endocardite à *Histoplasma capsulatum*. Cette maladie est extrêmement rare puisque moins d'une cinquantaine de cas ont été rapportés dans la littérature mondiale. Il s'agit d'une histoplasmosse greffée sur l'endocarde. L'histoplasmosse est une maladie endémique en Amérique centrale et dans le sud de l'Amérique du Nord [85]. En France, cette maladie ne peut être que d'importation et l'endocardite à *Histoplasma capsulatum* y est rarissime.

Mme F, en séjournant en Amérique centrale, zone de haute endémie d'histoplasmosse, et surtout en visitant des grottes peuplées de chauve-souris, est sans doute entrée en contact avec de nombreuses spores d'*Histoplasma capsulatum*. En effet, c'est dans le sol souillé de déjections d'oiseaux et de chauve-souris que se trouvent les spores [85].

La patiente prenait de la Prednisone depuis une douzaine d'année comme traitement de sa polyarthrite rhumatoïde. Ce produit induit une immunodépression qui va empêcher l'organisme de lutter efficacement contre *Histoplasma capsulatum*. En effet les macrophages qui ne sont plus activés par les lymphocytes T, ne détruisent pas les champignons qu'ils ont phagocytés. Les macrophages jouent donc aussi un rôle important dans la dissémination de la maladie par voie hématogène. D'autre part, le Léflunomide, médicament immuno-modulateur, qu'elle prenait depuis trois ans, est également un facteur favorisant les infections

Ainsi, Mme F. présentait un terrain immunodéprimé, favorable à la survenue d'une forme disséminée d'histoplasmosse. La symptomatologie de cette forme d'histoplasmosse peut se révéler en quelques semaines mais également n'être apparente qu'après plusieurs années [126]. Dans le cas de Mme F., le délai entre le contact avec *Histoplasma capsulatum* et les premiers symptômes reconnus a été de deux ans.

La symptomatologie initialement présentée par Mme F. était une asthénie et une fièvre à 39°C associées à une toux prolongée peu productive.

Une radiographie thoracique a mis en évidence une miliaire bilatérale associée à des images nodulaires calcifiées hilaires. Ce type d'anomalie radiologique est retrouvé chez 38% des malades ayant une histoplasmosse disséminée [87,96,129]. Le poumon est la porte d'entrée d'*Histoplasma capsulatum* dans l'organisme.

Ce n'est qu'à l'hôpital, quelques jours plus tard qu'a été détecté un souffle mitral systolique pour lequel ont été réalisées une échocardiographie trans-thoracique puis une échocardiographie trans-œsophagienne. Ces examens ont trouvé une grosse végétation de 20 mm fixée à la base de la petite valve mitrale et se prolabant vers l'oreillette gauche. Le diagnostic d'endocardite infectieuse est alors posé. Les multiples hémocultures standard réalisées sont toutes restées négatives. L'endocardite histoplasmique est une endocardite à hémoculture négative. Devant la persistance de l'état fébrile malgré un traitement antibiotique à large spectre, il est décidé d'opérer Mme F. pour remplacement valvulaire. Parmi les indications reconnues d'intervention chirurgicale en cas d'endocardite infectieuse, on trouve les endocardites à hémoculture négative avec persistance de la fièvre malgré traitement antibiotique probabiliste, les végétations mobiles de plus de 10 mm à l'échocardiographie et les endocardites fongiques [83]. L'étiologie fongique n'a été connue qu'après l'intervention chirurgicale car c'est par la culture de la valve que le diagnostic de certitude d'histoplasmosse a été obtenu.

Comme les autres endocardites mycéliennes, l'endocardite histoplasmique se complique d'embolie beaucoup plus fréquemment que les endocardites bactériennes. 53% des patients atteints d'endocardite à *Histoplasma capsulatum* ont présenté une embolie artérielle, contre 15 à 37% des patients atteints d'endocardite bactérienne [15,37,39,80]. Durant son hospitalisation, Mme F. a présenté une ischémie aigue d'un membre inférieur par mécanisme embolique. La culture de l'embolie a mis en évidence *Histoplasma capsulatum*

Parmi les autres symptômes qui pourraient être rattachés à l'histoplasmosse, se trouve l'insuffisance surrénalienne aigue que présentait Mme F. durant toute son hospitalisation. En effet, des lésions surrénaliennes existent dans 80 à 90% des histoplasmoses disséminées [126]. Néanmoins, seuls 10% des patients présentent une

symptomatologie de cette nature [126]. Malgré tout, cette insuffisance surrénalienne aiguë chez notre patiente peut aussi être rattachée au sevrage de la corticothérapie. Un scanner abdominal n'a pas mis en évidence de lésions surrénaliennes.

Parfois, de façon très rare, peuvent survenir des épisodes d'épanchement pleural, mais plutôt au cours des histoplasmoses pulmonaires aiguës [101,105,106,107]. Mme F. a présenté plusieurs épisodes d'épanchement pleural durant son hospitalisation. Le drainage a ramené un liquide séro-hématique dont l'analyse n'a pas mis en évidence *Histoplasma capsulatum*.

Durant l'hospitalisation, Mme F. a présenté à deux reprises un épanchement péricardique, dont un épisode de tamponnade avec état de choc cardiogénique. De telles manifestations de péricardite se rencontrent dans 5 à 10% des histoplasmoses symptomatiques [122,123]. Des troubles de l'hémodynamique apparaissent dans 40% des cas [122,123]. Cette péricardite serait en réalité une réaction immune contre *Histoplasma capsulatum* [122,123]. Néanmoins l'étiologie histoplasmique n'est absolument pas certaine. Chez Mme F., la masse péricardique a été retirée par abord chirurgical. Son analyse a conclu à un caillot de sang et sa culture n'a pas mis en évidence *Histoplasma capsulatum*.

Aucun signe évocateur d'atteinte d'autres tissus n'a été noté. En particulier, il n'y avait aucun signe digestif, ORL, muqueux, cutané, méningo-encéphalique.

2. La méthodologie diagnostique est-elle concordante avec les données de la littérature ?

Les méthodes diagnostiques utilisables en France sont l'examen anatomo-pathologique, la sérologie et la culture. Les intradermoréactions à l'histoplasmine ne sont plus disponibles au niveau mondial. Les recherches d'antigènes et les méthodes immuno-chimiques ne sont disponibles qu'aux Etats-Unis.

Chez Mme F. de nombreux prélèvements ont été mis en culture. Pour mettre en évidence *Histoplasma capsulatum* sur des hémocultures, il faut jusqu'à 6 semaines à 30°C. Les hémocultures standards sont incubées 7 jours. La littérature indique que seulement 7 cas sur 43 d'endocardite histoplasmique ont été diagnostiqués par hémoculture [80]. Toutes les hémocultures de Mme F. sont restées stériles. Des prélèvements bronchiques obtenus par lavage bronchiolo-alvéolaire, ainsi que des prélèvements pleuraux ont été cultivés sans résultats. Pourtant chez 70% des patients atteints d'histoplasmose disséminée et ayant une symptomatologie pleuro-pulmonaire, la culture des prélèvements bronchiques permet le diagnostic [151]. Chez Mme F. la culture de la valve mitrale a permis le diagnostic en 9 jours. Environ 50% des patients atteints d'endocardite histoplasmique ont un diagnostic obtenu de cette façon [80]. D'autres prélèvements réalisés chez Mme F. ont été cultivés sans résultats, dont du tissu d'épanchement péricardique. Chez les patients anémiés, leucopéniques ou thrombocytopéniques, la culture de moelle osseuse est positive dans 75% des cas [151]. Mme F. présentait dès son admission de tels signes de pancytopénie. Il aurait pu être intéressant de faire une biopsie de moelle osseuse pour culture, mais cela sous-entendait d'évoquer le diagnostic d'histoplasmose d'emblée.

La première analyse anatomopathologique de la valve a montré une structure valvulaire dystrophique présentant des plages de dégénérescence mucoïde. Un enduit fibrino-leucocytaire riche en polynucléaires et en éléments histiomonocytaires ou fibroblastiques y adhère en surface. Sur cet examen anatomopathologique, aucun amas de germe n'a été identifié. L'aspect histologique est celui d'une endocardite aigüe ou subaigüe non spécifique. La mise en évidence en culture d'*Histoplasma capsulatum* va conduire à une deuxième analyse anatomopathologique de la valve mitrale. La coloration au Periodic Acid Schiff (PAS) ainsi qu'au Gomori-Grocott ont alors montré des signes d'inclusion d'*Histoplasma capsulatum*. La littérature montre que l'examen anatomopathologique de tissu valvulaire est contributif dans 50% des cas [80]. Cet examen met en évidence des levures ovoïdes de 1 à 5 µm de diamètre typiques d'*Histoplasma capsulatum*, noyées dans de la fibrine. Les colorations utiles sont la méthode Giemsa, la méthode Gomori-Grocott et la méthode PAS.

Suite à l'épisode d'ischémie aiguë embolique du membre inférieur, le thrombus a été analysé par l'anatomo-pathologiste. Il était composé d'une substance fibrino-cruorique emprisonnant de rares leucocytes et ne comportant ni colonie bactérienne ni cellule tumorale visualisée. *Histoplasma capsulatum* n'y a été mis en évidence que par la culture.

Une sérologie histoplasmique par immunodiffusion a été réalisée. Elle a montré l'existence d'un profil de migration avec un arc spécifique M qui signe le contact avec *Histoplasma capsulatum*. Par contre, la bande H n'était pas présente. Ce résultat n'a été obtenu que tardivement, après un délai d'environ un mois, le diagnostic étant à cette date déjà posé par la culture de la valve. La méthode par immunodiffusion est qualitative. Elle cherche l'apparition d'un profil de migration particulier avec deux bandes caractéristiques de l'histoplasmine : les bandes H et M. Cette méthode est moins sensible mais plus spécifique que la fixation du complément. La plupart des patients atteints d'histoplasmose va avoir une bande M au test d'immunodiffusion. La bande H est plutôt présente dans le cas de formes disséminées ou pulmonaires chroniques de la maladie [151]. La fixation du complément repose sur l'adjonction d'un réactif contenant un antigène titré issu d'*Histoplasma capsulatum* à du sérum du patient à des dilutions croissantes. C'est un test quantitatif. Ce test n'a pas été réalisé pour Mme F. La littérature montre que les sérologies sont contributives dans 50% des cas d'endocardite histoplasmique [80].

3. Le traitement reçu par Mme F. est-il concordant avec les données de la littérature ?

Lors de la découverte de l'endocardite infectieuse, devant les premières hémocultures négatives, il est décidé d'introduire un traitement antibiotique associant de la Vancomycine, 1500 mg/j et de la Gentamicine, 80 mg/j. La corticothérapie a aussi été interrompue. Dans la littérature, l'European Society for Cardiology recommande, dans le cadre de l'endocardite à hémoculture négative, d'associer la

Vancomycine avec la Gentamicine pendant deux semaines puis de poursuivre avec de la Vancomycine seule pendant deux à quatre semaines [79]. Dès que d'autres méthodes diagnostiques, comme par exemple des mises en culture sur milieux particuliers, ou l'usage de sérologies, ont permis de déterminer le germe en cause, le traitement devra être adapté.

Du fait de la persistance de la fièvre sous traitement, et alors que le diagnostic étiologique n'était pas encore connu, il a été décidé de modifier le traitement en associant de la Vancomycine, 2g/j à de la Rifampicine, 800 mg/j. Il est également décidé d'opérer Mme F, ce qui dans cette situation correspond à la procédure préconisée, comme indiqué ci dessus.

Suite à l'ablation de la valve lésée, la fièvre ne disparaissant toujours pas, il a été décidé d'élargir le traitement avec adjonction de Pipéracilline/Tazobactam (TAZOCILLINE®) et d'un antifongique, le Fluconazole (TRIFLUCAN®) en plus de la Vancomycine et de la Rifampicine. A ce stade, une étiologie fongique était donc envisagée. Dans la littérature, si l'agent étiologique est fongique, il est préconisé un traitement par l'association d'Amphotéricine B avec 5-fluorocytosine pendant 6 semaines en cas de candidose ou d'aspergillose et par Amphotéricine B seule jusqu'à atteindre une dose cumulée de l'ordre de 3g en cas d'histoplasmosse [6,80]. Chez Mme F. dès que l'étiologie histoplasmique a été connue, un traitement par Amphotéricine B liposomale (AMBISOME®), 200 mg/j, a été débuté. L'apyrexie a alors été obtenue pour la première fois depuis le début de l'hospitalisation, ainsi qu'une nette baisse du syndrome inflammatoire biologique.

On se rend compte que le traitement par Fluconazole n'a pas été efficace chez Mme F. La littérature rapporte que le Fluconazole est moins actif que l'Amphotéricine B. Seulement 63% des cas d'histoplasmosse répondent favorablement au Fluconazole [163,164].

VI

CONCLUSION

Il existe de nombreuses maladies infectieuses qui peuvent être qualifiées de rarissimes en France. Dans la plupart des cas, ces maladies sont importées suite à un séjour touristique en zone d'endémie. De nos jours, le tourisme est en pleine explosion, avec des destinations de plus en plus exotiques et souvent associées à des risques sanitaires mal connus ou même non connus. Certaines de ces maladies infectieuses présentent une gravité particulière, surtout chez des sujets à risque comme les immunodéprimés. Une méconnaissance de ces pathologies conduit des voyageurs à s'exposer fortement à des risques non soupçonnés. D'autre part, lorsque ces infections se développent en France, elles sont difficiles à diagnostiquer car peu évoquées, d'autant que la durée d'incubation est parfois très longue. Il peut en découler un retard de traitement, à la condition qu'un traitement adapté existe, avec des conséquences parfois dramatiques.

Une meilleure connaissance de ces maladies infectieuses très inhabituelles paraît donc essentielle dans ce contexte. En effet, cela permettrait d'informer la population de l'existence de risques propres à certaines zones géographiques. Un patient ainsi averti pourrait éviter certains séjours trop risqués pour lui et, d'autre part, pourrait signaler un séjour dans une zone à risque particulier de façon à guider les investigations médicales en cas de problème. Concernant l'histoplasmosse, et surtout sa forme disséminée, les informations disponibles pour le public sont très fragmentaires. Plusieurs sites internet spécialisés sur les risques liés aux voyages mentionnent cette maladie simplement en la citant, sans indiquer précisément le mode de contamination et les comportements à risque. Les voyageurs restent donc peu ou pas informés. A contrario, on trouve pléthore d'information concernant des maladies tropicales bien connues comme le paludisme. Pourtant des cas de paludisme d'importation surviennent. Cette prévention n'est pas infaillible et repose sur la curiosité des voyageurs à s'informer sur les risques les concernant. On ne peut éviter que des personnes ne cherchent pas à se renseigner, ne cherchent pas les informations au bon endroit ou ne tiennent pas compte des risques tout en les connaissant.

En réponse à cette demande particulière, se développent en France des consultations spécialisées en médecine des voyages, constituée autour de la prévention

et de la prise en charge des maladies susceptibles d'être contractées à l'occasion d'un déplacement dans certains pays. On peut espérer que de plus en plus de sources d'informations fiables et exhaustives seront disponibles, afin que les touristes, en nombre sans cesse croissant, ne ramènent de leurs séjours lointains que de bons souvenirs.

VII

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F; Association pour l'Étude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group.**
Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France.
JAMA 2002; 288:75-81.
- [2] **Lerner PI, Weinstein L.**
Infective endocarditis in the antibiotic era.
N Engl J Med 1966; 274:199-206.
- [3] **Watanakunakorn C.**
Changing epidemiology and newer aspects of infective endocarditis.
Adv Intern Med 1977; 22:21-47.
- [4] **Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, Etienne J, Briancon S, Leport C.**
Epidemiology of bacterial endocarditis in France in 1991.
Arch Mal Coeur Vaiss. 1993 Dec;86(12 Suppl):1801-1806.
- [5] **Johnson CM, Rhodes KH.**
Pediatric endocarditis.
Mayo Clin Proc 1982; 57:86-94.
- [6] **Delahaye JP.**
Endocardites infectieuses.
In : Traité de médecine, troisième édition.
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996 ; 1578-1585.

- [7] **McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL.**
Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum.
Am J Med 1987; 82:681-688.
- [8] **Cherubin CE, Neu HC.**
Infective endocarditis at the Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967.
Am J Med 1971; 51:83-96.
- [9] **Weinberger I, Rotenberg Z, Zacharovitch D, Fuchs J, Davidson E, Agmon J.**
Native valve infective endocarditis in the 1970s versus the 1980s: Underlying cardiac lesions and infecting organisms.
Clin Cardiol 1990; 13:94-98.
- [10] **Clemens JD, Horwitz RI, Jaffe CC, Feinstein AR, Stanton BF.**
A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse.
N Engl J Med 1982; 307:776-781.
- [11] **Beton DC, Brear SG, Edwards JD, Leonard JC.**
Mitral valve prolapse: an assessment of clinical features, associated conditions and prognosis.
Q J Med 1983; 52:150-164.
- [12] **Michel PL, Acar J.**
Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis.
Eur Heart J 1995; 16 Suppl B:2-6.

- [13] **Bansal RC.**
Infective endocarditis.
Med Clin North Am 1995; 79:1205-1240.
- [14] **Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH.**
Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect.
Circulation 1993; 87:1121-126.
- [15] **Dodo H, Perloff JK, Child JS, Miner PD, Pegues DA.**
Are high-velocity tricuspid and pulmonary regurgitation endocarditis risk substrates.
Am Heart J 1998; 136:109-114.
- [16] **Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-Soler J.**
Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study.
Ann Intern Med 1992; 117:567-572.
- [17] **Carrel T, Schaffner A, Vogt P, Laske A, Niederhauser U, Schneider J, Turina M.**
Endocarditis in intravenous drug addicts and HIV infected patients: possibilities and limitations of surgical therapy.
J Heart Valve Dis 1993; 2:140-147.

- [18] **Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, Feldman RS, Kaye D.**
Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990.
Am J Cardiol 1995; 76:933-936.
- [19] **Ghosh P.**
Changing trends in valve surgery in Europe: 1991-2000.
J Heart Valve Dis. 2004 Jan;13(1):1-10.
- [20] **Bayer AS.**
Infective endocarditis.
Clin Infect Dis 1993; 17:313-320.
- [21] **Millaire A, Belle EV, de Groote P, Leroy O, Ducloux G.**
Obstruction of the left main coronary ostium due an aortic vegetation: Survival after early surgery.
Clin Infect Dis 1996; 22:192-193.
- [22] **Martino P, Micozzi A, Venditti M, Gentile G, Girmenia C, Raccah R, Santilli S, Alessandri N, Mandelli F.**
Catheter-related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients.
Rev Infect Dis 1990; 12:250-257.
- [23] **Robinson DL, Fowler VG, Sexton DJ, Corey RG, Conlon PJ.**
Bacterial endocarditis in hemodialysis patients.
Am J Kidney Dis 1997; 30:521-524.

- [24] **Valla D, Pariente E, Degott C, Fabiani-Saloff B, Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP.**
Right-sided endocarditis complicating peritoneovenous shunting for ascites.
Arch Intern Med 1983; 143:1801-1802.
- [25] **Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, Moss CW, Hollis DG, Weyant RS, Steigerwalt AG, Weaver RE, Daneshvar MI, O'Connor SP.**
Rochalimaea elizabethae sp. nov. isolated from a patient with endocarditis.
J Clin Microbiol 1993; 31:872-881.
- [26] **Fowler VG, Durack DT.**
Infective endocarditis.
Curr Opin Cardiol 1994; 9:389-400.
- [27] **Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G.**
Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users.
Ann Intern Med 1987; 106:833-836.
- [28] **Graves MK, Soto L.**
Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: Recent experience at a large community hospital.
South Med J 1992; 85:378-380.
- [29] **Hecht SR, Berger M.**
Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes.
Ann Intern Med 1992; 117:560-566.

- [30] **Bestetti RB, Figueiredo JF, Da Costa JC.**
Salmonella tricuspid endocarditis in an intravenous drug abuser with human immunodeficiency virus infection.
Int J Cardiol 1991; 30:361-362.
- [31] **Riancho JA, Echevarria S, Napal J, Martin Duran R, Gonzalez Macias J.**
Endocarditis due to Listeria monocytogenes and human immunodeficiency virus infection.
Am J Med 1988; 85:737 et erratum publié dans Am J Med 1989; 86:366.
- [32] **Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ.**
Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients.
J Infect Dis 1990; 162:967-970.
- [33] **Kreuzpaintner G, Horstkotte D, Heyll A, Losse B, Strohmeyer G.**
Increased risk of bacterial endocarditis in inflammatory bowel disease.
Am J Med 1992; 92:391-395.
- [34] **Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH.**
Association of Streptococcus bovis with carcinoma of the colon.
N Engl J Med 1977; 297:800-802.
- [35] **Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS; ICE Investigators.**
Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress.
JAMA 2005; 293:3012-3021.

- [36] **Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W.**
Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995.
Clin Infect Dis 2001; 52:50-62.
- [37] **Loire R.**
Les lésions cardiaques de l'endocardite infectieuse : des enseignements de l'anatomie pathologique aux possibilités et limites de la chirurgie.
Arch Mal Cœur, 1993; 86:1811-1818.
- [38] **Lepidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collart F, Raoult D.**
Quantitative histological examination of mechanical heart valves.
Clin Infect Dis 2005; 40:655-661.
- [39] **Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R.**
Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis.
J Am Coll Cardiol 2001; 37:1069-1076.
- [40] **Houpikian P, Raoult D.**
Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis.
Cardiol Clin 2003; 21:207-217.
- [41] **Werner AS, Cobbs CG, Kaye D, Hook EW.**
Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis.
JAMA 1967; 202:199-203.

- [42] **Beeson PB, Brannon ES, Warren JS.**
Observations on the sites of removal of bacteria from the blood of patients with bacterial endocarditis.
Rev Infect Dis 1985; 7:565-573.
- [43] **Mermel LA, Maki D.**
Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood.
Ann Intern Med 1993; 119:270-272.
- [44] **Molavi A.**
Endocarditis: Recognition, management, and prophylaxis.
Cardiovasc Clin 1993; 23:139-174.
- [45] **Werner M, Andersson R, Olaison L, Hogevik H.**
A clinical study of culture-negative endocarditis.
Medicine (Baltimore) 2003; 82:263-273.
- [46] **Zamorano J, Sanz J, Almeria C, Rodrigo JL, Samedi M, Herrera D, Aubele A, Mataix L, Serra V, Moreno R, Sanchez-Harguindei L.**
Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment.
J Heart Valve Dis 2003; 12:256-260.
- [47] **Cecchi E, Forno D, Imazio M, Migliardi A, Gnani R, Dal Conte I, Trincheri R; Piemonte Infective Endocarditis Study Group.**
New trends in the epidemiological and clinical features of infective endocarditis: results of a multicenter prospective study.
Ital Heart J 2004; 5:249-256.

[48] **Lamas CC, Eykyn SJ.**

Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years.

Heart 2003; 89:258-262.

[49] **Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T, Yoshikawa J, Akiyama M, Yoshida K, Ishizuka N, Nakamura K, Taniguchi Y, Yoshioka K, Kawazoe K, Akaishi M, Niwa K, Nakazawa M, Kitamura S, Miyatake K; Committee on Guideline for Prevention and Management of Infective Endocarditis, Japanese Circulation Society.**

Current characteristics of infective endocarditis in Japan: an analysis of 848 cases in 2000 and 2001.

Circ J 2003; 67:901-905.

[50] **Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Roveery C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G.**

Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis.

J Clin Microbiol 2005; 43:5238-5242.

[51] **Houpikian P, Raoult D.**

Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases.

Medicine (Baltimore) 2005; 84:162-173.

[52] **Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS.**

Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures.

Clin Infect Dis 2005; 41:1677-1680.

- [53] **Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, Joho K, Wakefield T, Reller LB, Carroll KC.**

Utility of extended blood culture incubation for isolation of haemophilus, actinobacillus, cardiobacterium, eikenella, and kingella organisms: a retrospective multicenter evaluation.

J Clin Microbiol 2006; 44:257-259.

- [54] **Archibald LK, McDonald LC, Addison RM, McKnight C, Byrne T, Dobbie H, Nwanyanwu O, Kazembe P, Reller LB, Jarvis WR.**

Comparison of BACTEC MYCO/F LYTIC and WAMPOLE ISOLATOR 10 (lysis-centrifugation) systems for detection of bacteremia, mycobacteremia, and fungemia in a developing country.

J Clin Microbiol 2000; 38:2994-2997.

- [55] **Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R, Raoult D, Earle J, Hone R, Murphy P.**

Molecular diagnosis of infective endocarditis - a new Duke's criterion.

Scand J Infect Dis 2001; 33:673-680.

- [56] **Zeaiter Z, Fournier PE, Greub G, Raoult D.**

Diagnosis of Bartonella endocarditis by a real-time nested PCR assay using serum.

J Clin Microbiol 2003; 41:919-925.

- [57] **Fenollar F, Fournier PE, Raoult D.**

Molecular detection of Coxiella burnetii in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection.

J Clin Microbiol 2004; 42:4919-4124.

- [58] **Lepidi H, Houpijian P, Liang Z, Raoult D.**
Cardiac valves in patients with Q fever endocarditis: microbiological, molecular, and histologic studies.
J Infect Dis 2003; 187:1097-1106.
- [59] **Greub G, Lepidi H, Roveery C, Casalta JP, Habib G, Collard F, Fournier PE, Raoult D.**
Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery.
Am J Med 2005; 118:230-238.
- [60] **Lepidi H, Fournier PE, Raoult D.**
Quantitative analysis of valvular lesions during Bartonella endocarditis. A case control study.
Am J Clin Pathol 2000; 114:880-889.
- [61] **Lepidi H, Fenollar F, Dumler JS, Gauduchon V, Chalabreysse L, Bammert A, Bonzi MF, Thivolet-Bejui F, Vandenesch F, Raoult D.**
Cardiac valves in patients with Whipple endocarditis: microbiological, molecular, quantitative histologic, and immunohistochemical studies of 5 patients.
J Infect Dis 2004; 190:935-945.
- [62] **Durack DT, Lukes AS, Bright DK.**
New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service.
Am J Med 1994; 96:200-209.

[63] **Williams RC, Kunkel HG.**

Rheumatoid factors and their disappearance following therapy in patients with subacute bacterial endocarditis.

Arthritis Rheum 1962; 5:126-130.

[64] **Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR.**

Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study.

Medicine (Baltimore) 2001; 80:9-19.

[65] **Weinstein L, Rubin RH.**

Infective endocarditis - 1973.

Prog Cardiovasc Dis 1973; 16:239-274.

[66] **Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR.**

Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis.

Clin Infect Dis 2000; 30:633-638.

[67] **Lindner JR, Case RA, Dent JM, Abbott RD, Scheld WM, Kaul S.**

Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis. An evaluation based upon the pretest probability of disease.

Circulation 1996; 93:730-736.

- [68] **Irani WN, Grayburn PA, Afridi I.**

A negative transthoracic echocardiogram obviates the need for transesophageal echocardiography in patients with suspected native valve active infective endocarditis.

Am J Cardiol 1996; 78:101-103.

- [69] **Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB.**

Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis.

J Am Coll Cardiol 1991; 18:391-397.

- [70] **Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, Gerharz CD, Iversen S, Oelert H, Meyer J.**

Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study.

Eur Heart J 1988; 9:43-53.

- [71] **Roe MT, Abramson MA, Li J, Heinle SK, Kisslo J, Corey GR, Sexton DJ.**

Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the Duke criteria.

Am Heart J 2000; 139:945-951.

- [72] **Daniel WG, Mugge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B, Laas J, Lichtlen PR.**

Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography.

N Engl J Med 1991; 324:795-800.

[73] **Christie RV.**

Penicillin in subacute bacterial endocarditis: Report of the medical research council on 269 patients treated in 14 centres appointed by the penicillin clinical trials committee.

Br Med J 1949; 2:950.

[74] **Durack DT, Beeson PB.**

Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of a bacteria in endocardial vegetations.

Br J Exp Pathol 1972; 53:50-53.

[75] **Hamburger M, Stein L.**

Streptococcus viridans subacute bacterial endocarditis; two week treatment schedule with penicillin.

J Am Med Assoc 1952; 149:542-545.

[76] **Francioli P, Ruch W, Stamboulian D.**

Treatment of Streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and a netilmicin for 14 days: A prospective multicenter study.

Clin Infect Dis 1995; 21:1406-1410.

[77] **Ramsdale DR, Turner-Stokes L; Advisory Group of the British Cardiac Society Clinical Practice Committee; RCP Clinical Effectiveness and Evaluation Unit.**

Prophylaxis and treatment of infective endocarditis in adults: a concise guide.

Clin Med 2004; 4:545-550.

- [78] **Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America.**

Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, and the councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association.

Circulation 2005; 111:394-434.

- [79] **Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P; Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG).**

Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology.

Eur Heart J 2004; 25:267-276.

- [80] **Bhatti S, Vilenski L, Tight R, Smego RA Jr.**

Histoplasma endocarditis: clinical and mycologic features and outcomes.

J Infect 2005; 51, 2-9.

- [81] **Kay JH, Bernstein S, Feinstein D, Biddle M.**

Surgical cure of Candida albicans endocarditis with open-heart surgery.

N Engl J Med 1961; 264:907-910.

[82] **Wallace AG, Young WG Jr, Osterhout S.**

Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement.

Circulation 1965; 31:450-453.

[83] **American College of Cardiology/American Heart Association.**

ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease).

J Am Coll Cardiol 1998; 32:1486-1588.

[84] **Aronoff CS.**

Histoplasmosis (Histoplasma capsulatum).

In : Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition.

Amsterdam : Elsevier Science, 2003; chapitre 219.

[85] **Bennett EJ.**

Histoplasmosis.

In : Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition.

New York : MacGraw-Hill, 2004; chapitre 183.

[86] **Wheat LJ.**

Histoplasmosis - a review for clinicians from non-endemic areas.

Mycoses 2006;.49(4):274-282.

[87] **Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat LJ, Slama TG, Wass JL.**

Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban outbreaks.

Medicine (Baltimore) 1983; 62:263-270.

- [88] **Wheat LJ, Slama TG, Norton JA, Kohler RB, Eitzen HE, French ML, Sathapatayavongs B.**
Risk factors for disseminated or fatal histoplasmosis.
Ann Intern Med 1982; 96:159-163.
- [89] **Limaye AP, Connolly PA, Sagar M, Fritsche TR, Cookson BT, Wheat LJ, Stamm WE.**
Transmission of *Histoplasma capsulatum* by organ transplantation.
N Engl J Med 2000; 343:1163-1166.
- [90] **Botterel F, Romand S, Saliba F, Reynes M, Bismuth H, Samuel D, Bouree P.**
A case of disseminated histoplasmosis likely due to infection from a liver allograft.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:662-664.
- [91] **Zhou P, Sieve MC, Tewari RP, Seder RA.**
Interleukin-12 modulates the protective immune response in SCID mice infected with *Histoplasma capsulatum*.
Infect Immun 1997; 65:936-942.
- [92] **Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO.**
Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists.
Clin Infect Dis 2004; 38:1261-1265.
- [93] **Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB, Wheat LJ, Twigg HL 3rd.**
Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy.
Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1279-1282.

[94] **Zerbe CS, Holland SM.**

Disseminated histoplasmosis in persons with interferon-gamma receptor 1 deficiency.

Clin Infect Dis 2005; 41:e38-41.

[95] **Wynne JW, Olsen GN.**

Acute histoplasmosis presenting as the adult respiratory distress syndrome.

Chest 1974; 66:158-161.

[96] **Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, Norris SA, Webb DH, Zeckel ML.**

Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature.

Medicine (Baltimore) 1990; 69:361-374.

[97] **Keath EJ, Kobayashi GS, Medoff G.**

Typing of *Histoplasma capsulatum* by restriction fragment length polymorphisms in a nuclear gene.

J Clin Microbiol 1992; 30:2104-2107.

[98] **Wheat LJ.**

Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome.

Curr Top Med Mycol 1996; 7:7-18.

[99] **Hughes WT.**

Hematogenous histoplasmosis in the immunocompromised child.

J Pediatr 1984; 105:569-575.

[100] **Vail GM, Young RS, Wheat LJ, Filo RS, Cornetta K, Goldman M.**

Incidence of histoplasmosis following allogeneic bone marrow transplant or solid organ transplant in a hyperendemic area.

Transpl Infect Dis 2002; 4:148-151.

[101] **Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM.**

Histoplasmosis in normal hosts.

Medicine (Baltimore) 1981; 60:231-266.

[102] **Goodwin RA Jr, Des Prez RM.**

Histoplasmosis.

Am Rev Respir Dis 1978; 117:929-956.

[103] **Wheat LJ.**

Diagnosis and management of histoplasmosis.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8:480-490.

[104] **Brodsky AL, Gregg MB, Loewenstein MS, Kaufman L, Mallison GF.**

Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities.

Am J Med 1973; 54:333-342.

[105] **Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, Kohler RB, French ML, Biesecker JL.**

A large urban outbreak of histoplasmosis: Clinical features.

Ann Intern Med 1981; 94:331-337.

[106] **Connell JV, Muhm JR.**

Radiographic manifestations of pulmonary histoplasmosis: A 10-year review.

Radiology 1975; 121:281-285.

[107] **Quasney MW, Leggiadro RJ.**

Pleural effusion associated with histoplasmosis.

Pediatr Infect Dis J 1993; 12:415-418.

[108] **Rubin H, Furcolow ML, Yates JL, Brasher CA.**

The course and prognosis of histoplasmosis.

Am J Med 1959; 27:278-288.

[109] **Coss KC, Wheat LJ, Conces DJ Jr, Brashear RE, Hull MT.**

Esophageal fistula complicating mediastinal histoplasmosis: Response to amphotericin B.

Am J Med 1987; 83:343-346.

[110] **Schowengerdt CG, Suyemoto R, Main FB.**

Granulomatous and fibrous mediastinitis. A review and analysis of 180 cases.

J Thorac Cardiovasc Surg 1969; 57:365-379.

[111] **Savides TJ, Gress FG, Wheat LJ, Ikenberry S, Hawes RH.**

Dysphagia due to mediastinal granulomas: Diagnosis with endoscopic ultrasonography.

Gastroenterology 1995; 109:366-373.

[112] **Landay MJ, Rollins NK.**

Mediastinal histoplasmosis granuloma: Evaluation with CT.

Radiology 1989; 172:657-659.

[113] **Medeiros AA, Marty SD, Tosh FE, Chin TD.**

Erythema nodosum and erythema multiforme as clinical manifestations of histoplasmosis in a community outbreak.

N Engl J Med 1966; 274:415-420.

[114] **Ozols II, Wheat LJ.**

Erythema nodosum in an epidemic of histoplasmosis in Indianapolis.

Arch Dermatol 1981; 117:709-712.

[115] **Sellers TF Jr, Price WN Jr, Newberry WM Jr.**

An epidemic of erythema multiforme and erythema nodosum caused by histoplasmosis.

Ann Intern Med 1965; 62:1244-1262.

[116] **Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ, Slama TG.**

Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic.

Arthritis Rheum 1983; 26:1065-1070.

[117] **Kataria YP, Campbell PB, Burlingham BT.**

Acute pulmonary histoplasmosis presenting as adult respiratory distress syndrome: Effect of therapy on clinical and laboratory features.

South Med J 1981; 74:534-537.

- [118] **Conces DJ Jr, Tarver RD, Vix VA.**
Broncholithiasis: CT features in 15 patients.
AJR Am J Roentgenol 1991; 157:249-253.
- [119] **Arrigoni MG, Bernatz PE, Donoghue FE.**
Broncholithiasis.
J Thorac Cardiovasc Surg 1971; 62:231-237.
- [120] **Goodwin RA Jr, Owens FT, Snell JD, Hubbard WW, Buchanan RD, Terry RT, Des Prez RM.**
Chronic pulmonary histoplasmosis.
Medicine (Baltimore) 1976; 55:413-452.
- [121] **Wheat LJ, Wass J, Norton J, Kohler RB, French ML.**
Cavitary histoplasmosis occurring during two large urban outbreaks: Analysis of clinical, epidemiologic, roentgenographic, and laboratory features.
Medicine (Baltimore) 1984; 63:201-209.
- [122] **Picardi JL, Kauffman CA, Schwarz J, Holmes JC, Phair JP, Fowler NO.**
Pericarditis caused by *Histoplasma capsulatum*.
Am J Cardiol 1976; 37:82-88.
- [123] **Wheat LJ, Stein L, Corya BC, Wass JL, Norton JA, Grider K, Slama TG, French ML, Kohler RB.**
Pericarditis as a manifestation of histoplasmosis during two large urban outbreaks.
Medicine (Baltimore) 1983; 62:110-119.

[124] **Goodwin RA, Nickell JA, Des Prez RM.**

Mediastinal fibrosis complicating healed primary histoplasmosis and tuberculosis.

Medicine (Baltimore) 1972; 51:227-246.

[125] **Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, Des Prez RM.**

Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis.

Medicine (Baltimore) 1988; 67:295-310.

[126] **Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM.**

Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathologic correlations.

Medicine (Baltimore) 1980; 59:1-33.

[127] **Walker JV, Baran D, Yakub N, Freeman RB.**

Histoplasmosis with hypercalcemia, renal failure, and papillary necrosis: Confusion with sarcoidosis.

JAMA 1977; 237:1350-1352.

[128] **Murray JJ, Heim CR.**

Hypercalcemia in disseminated histoplasmosis: Aggravation by vitamin D.

Am J Med 1985; 78:881-884.

[129] **Conces DJ Jr, Stockberger SM, Tarver RD, Wheat LJ.**

Disseminated histoplasmosis in AIDS: findings on chest radiographs.

AJR Am J Roentgenol 1993; 160:15-19.

- [130] **Goulet CJ, Moseley RH, Tonnerre C, Sandhu IS, Saint S.**
Clinical problem-solving. The unturned stone.
N Engl J Med 2005; 352:489-494.
- [131] **Kahi CJ, Wheat LJ, Allen SD, Sarosi GA.**
Gastrointestinal histoplasmosis.
Am J Gastroenterol 2005; 100:220-231.
- [132] **Wheat LJ, Conces D, Allen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J.**
Pulmonary histoplasmosis syndromes: Recognition, diagnosis, and management.
Semin Respir Crit Care Med 2004; 25:129-144.
- [133] **Morrison YY, Rathbun RC, Huycke MM.**
Disseminated histoplasmosis mimicking Crohn's disease in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome.
Am J Gastroenterol 1994; 89:1255-1257.
- [134] **Cimponeriu D, LoPresti P, Lavelanet M, Roistacher K, Remigio P, Marfatia S, Glatt AE.**
Gastrointestinal histoplasmosis in HIV infection: Two cases of colonic pseudocancer and review of the literature.
Am J Gastroenterol 1994; 89:129-131.
- [135] **Schneider RP, Edwards W.**
Histoplasmosis presenting as an esophageal tumor.
Gastrointest Endosc 1977; 23:158-159.

- [136] **Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, Alves K, Lacaz Cd Cda S, Keath E.**

Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil.

J Infect Dis 2002; 186:1655-1660.

- [137] **Miller HE, Keddie FM, Johnstone HG.**

Histoplasmosis: Cutaneous and mucomembranous lesions, mycologic and pathologic observations.

Arch Dermatol Syphilol 1947; 56:715.

- [138] **Cohen PR, Bank DE, Silvers DN, Grossman ME.**

Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients.

J Am Acad Dermatol 1990; 23:422-428.

- [139] **Eidbo J, Sanchez RL, Tschen JA, Ellner KM.**

Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome.

Am J Surg Pathol 1993; 17:110-116.

- [140] **Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B.**

Histoplasma capsulatum infections of the central nervous system: A clinical review.

Medicine 1990; 69:244-260.

- [141] **Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E.**

Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis.

Clin Infect Dis 2005; 40:844-852.

- [142] **Macher A, Rodrigues MM, Kaplan W, Pistole MC, McKittrick A, Lawrinson WE, Reichert CM.**

Disseminated bilateral chorioretinitis due to *Histoplasma capsulatum* in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome.

Ophthalmology 1985; 92:1159-1164.

- [143] **Patrick CC, Flynn PM, Henwick S, Pui CH.**

Disseminated histoplasmosis presenting as a cystic duct obstruction.

Pediatr Infect Dis J 1992; 11:593-594.

- [144] **Zigelboim J, Goldfarb RA, Mody D, Williams TW, Bradshaw MW, Harris RL.**

Prostatic abscess due to *Histoplasma capsulatum* in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome.

J Urol 1992; 147:166-168.

- [145] **Reddy PA, Brasher CA, Christianson C, Gorelick DF.**

Peritonitis due to histoplasmosis.

Ann Intern Med 1970; 72:79-81.

- [146] **Osborne BM.**

Granulomatous mastitis cause by *Histoplasma* and mimicking inflammatory breast carcinoma.

Hum Pathol 1989; 20:47-52.

- [147] **Kauffman CA, Slama TG, Wheat LJ.**

Histoplasma capsulatum epididymitis.

J Urol 1980; 125:434-435.

- [148] **Maslin J, Morand JJ, Menard G, Claude V.**
Histoplasmoses.
Med Trop 2002; 62:589-593.
- [149] **Wheat LJ.**
Histoplasmosis: Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature.
Medicine (Baltimore) 1997; 76:339-354.
- [150] **Wheat LJ, Kohler RB, Tewari RP.**
Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens.
N Engl J Med 1986; 314:83-88.
- [151] **Wheat LJ**
Current diagnosis of histoplasmosis.
Trends Microbiol 2003; 11:488-494.
- [152] **Wheat LJ, Wheat H, Connolly P, Kleiman M, Supparatpinyo K, Nelson K, Bradsher R, Restrepo A.**
Cross-reactivity in *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* antigen assays of urine samples from patients with endemic mycoses.
Clin Infect Dis 1997; 24:1169-1171.
- [153] **Chemaly FR, Tomford JW, Hall SG, Sholtis M, Chua DJ, Procop WG.**
Rapid Diagnosis of *Histoplasma capsulatum* Endocarditis Using the AccuProbe on an Excised Valve.
J. Clin. Microbiol. 2001; 39:2640-2641.

- [154] **Wheat LJ, French ML, Kohler RB, Zimmerman SE, Smith WR, Norton JA, Eitzen HE, Smith CD, Slama TG.**

The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis: Analysis of experience in a large urban outbreak.

Ann Intern Med 1982; 97:680-685.

- [155] **Williams B, Fojtasek M, Connolly-Stringfield P, Wheat LJ.**

Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection during an outbreak in Indianapolis.

Ind. Arch Pathol Lab Med 1994; 118:1205-1208.

- [156] **Wheat LJ, French ML, Kamel S, Tewari RP.**

Evaluation of cross-reactions in *Histoplasma capsulatum* serologic tests.

J Clin Microbiol 1986; 23:493-499.

- [157] **Wheat LJ, French MLV, Wass JL.**

Sarcoidlike manifestations of histoplasmosis.

Arch Intern Med 1989; 149:2421-2426.

- [158] **Wheat LJ, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, Loyd J, Kauffman C.**

Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America.

Clin Infect Dis 2000; 30:688-695.

- [159] **Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffman CA, Dismukes WE; U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group.**

Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS.

Ann Intern Med 2002; 137:105-109.

- [160] **Dismukes WE, Bradsher RW Jr., Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, Stevens DA, Girard WM, Saag MS, Bowles-Patton C.**

Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis.

Am J Med 1992; 93:489-497.

- [161] **Wheat LJ, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, Hecht FM, Powderly W.**

Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.

Am J Med 1995; 98:336-342.

- [162] **Wheat LJ, Hafner R, Wulfsohn M, Spencer P, Squires K, Powderly W, Wong B, Rinaldi M, Saag M, Hamill R, Murphy R, Connolly-Stringfield P, Briggs N, Owens S; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators.**

Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.

Ann Intern Med 1993; 118:610-616.

- [163] **McKinsey DS, Kauffman CA, Pappas PG, Cloud GA, Girard WM, Sharkey PK, Hamill RJ, Thomas CJ, Dismukes WE.**

Fluconazole therapy for histoplasmosis.

Clin Infect Dis 1996; 23:996-1001.

- [164] **Wheat LJ, MacWhinney S, Hafner R, McKinsey D, Chen D, Korzun A, Shakan KJ, Johnson P, Hamill R, Bamberger D, Pappas P, Stansell J, Koletar S, Squires K, Larsen RA, Cheung T, Hyslop N, Lai KK, Schneider D, Kauffman C, Saag M, Dismukes W, Powderly W.**

Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome.

Am J Med 1997; 103:223-232.

- [165] **Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Brizendine E, Hafner R; AIDS Clinical Trials Group and the Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases.**

Emergence of resistance to fluconazole as a cause of failure during treatment of histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency disease syndrome.

Clin Infect Dis 2001; 33:1910-1913.

- [166] **Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Durkin M, Brizendine E, Mann P, Patel R, McNicholas PM, Goldman M.**

Activity of newer triazoles against *Histoplasma capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole.

J Antimicrob Chemother. 2006; 57:1235-1239.

- [167] **Kohler S, Wheat LJ, Connolly P, Schnizlein-Bick C, Durkin M, Smedema M, Goldberg J, Brizendine E.**

Comparison of the echinocandin caspofungin with amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model.

Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1850-1854.

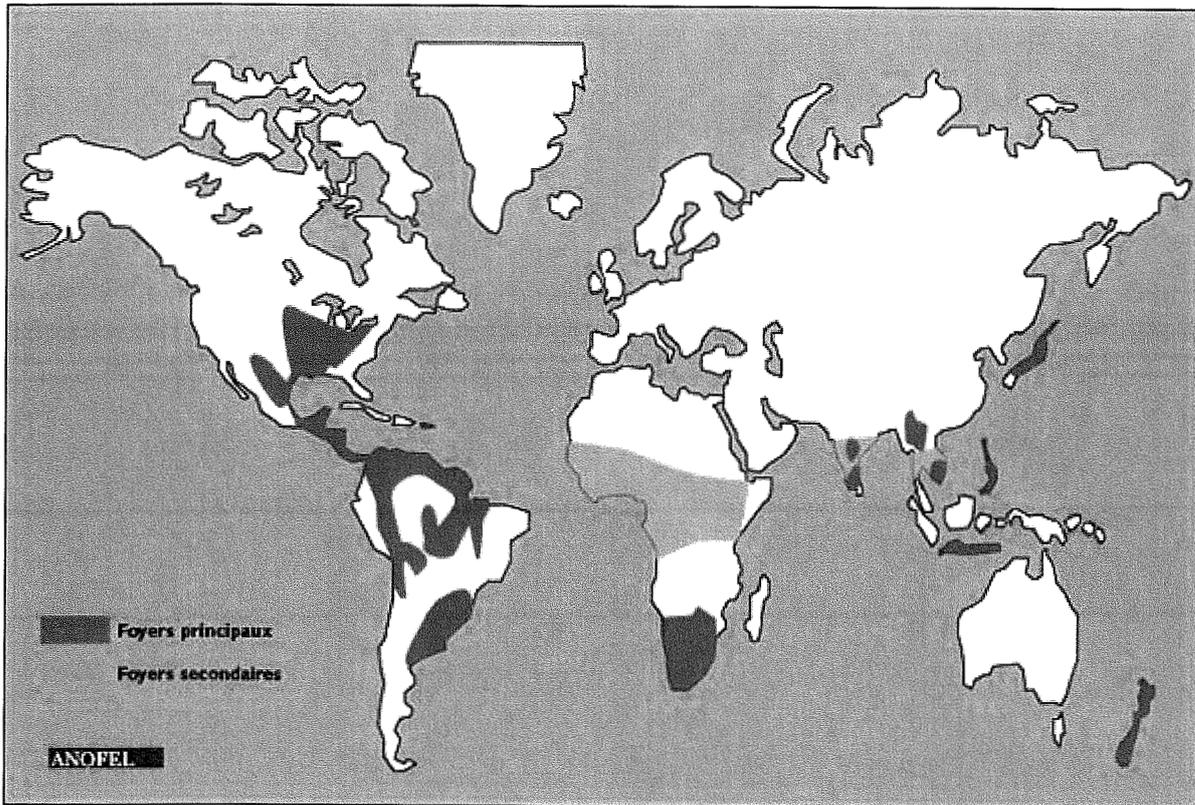
- [168] **Furcolow ML.**

Comparison of treated and untreated severe histoplasmosis.

JAMA 1963; 183:121-127.

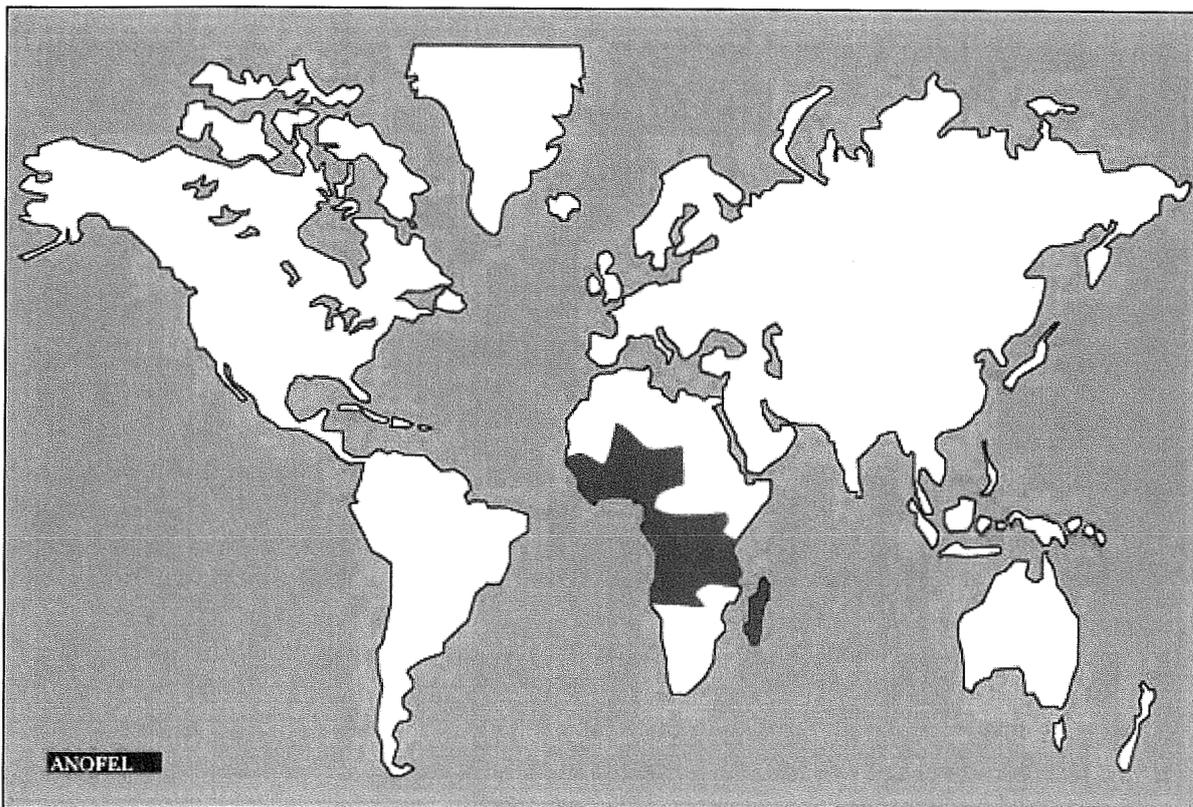
VIII

ANNEXES



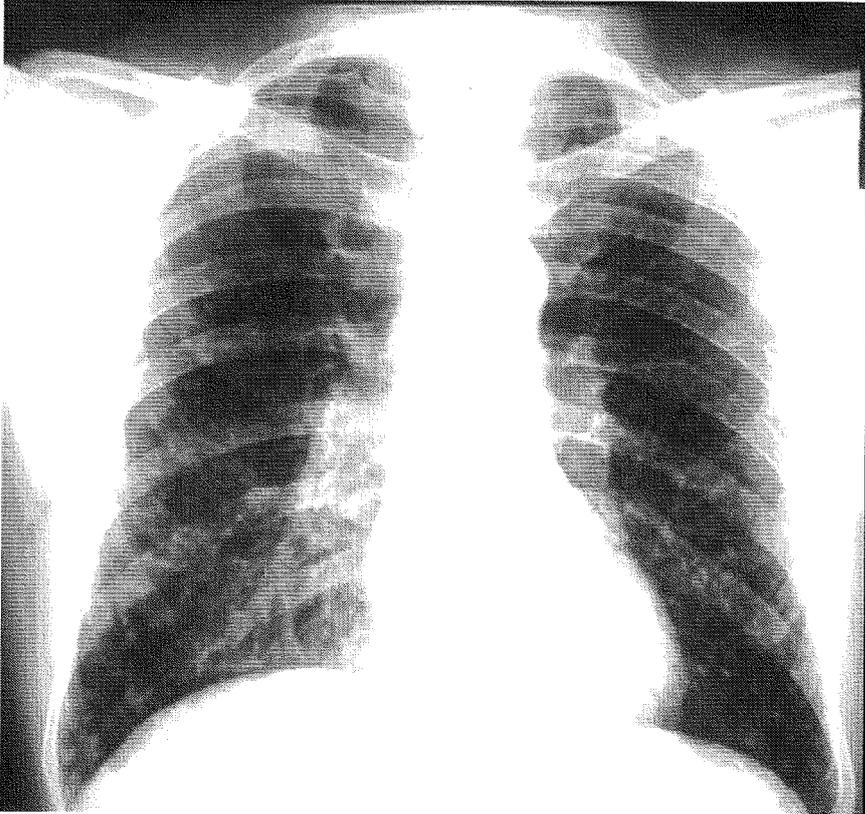
Annexe 1 : Principaux foyers de l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*

(Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie - ANOFEL.
 2^{ème} cycle des études médicales - Enseignement de Parasitologie et Mycologie. 2^{ème} édition, Septembre 2006)



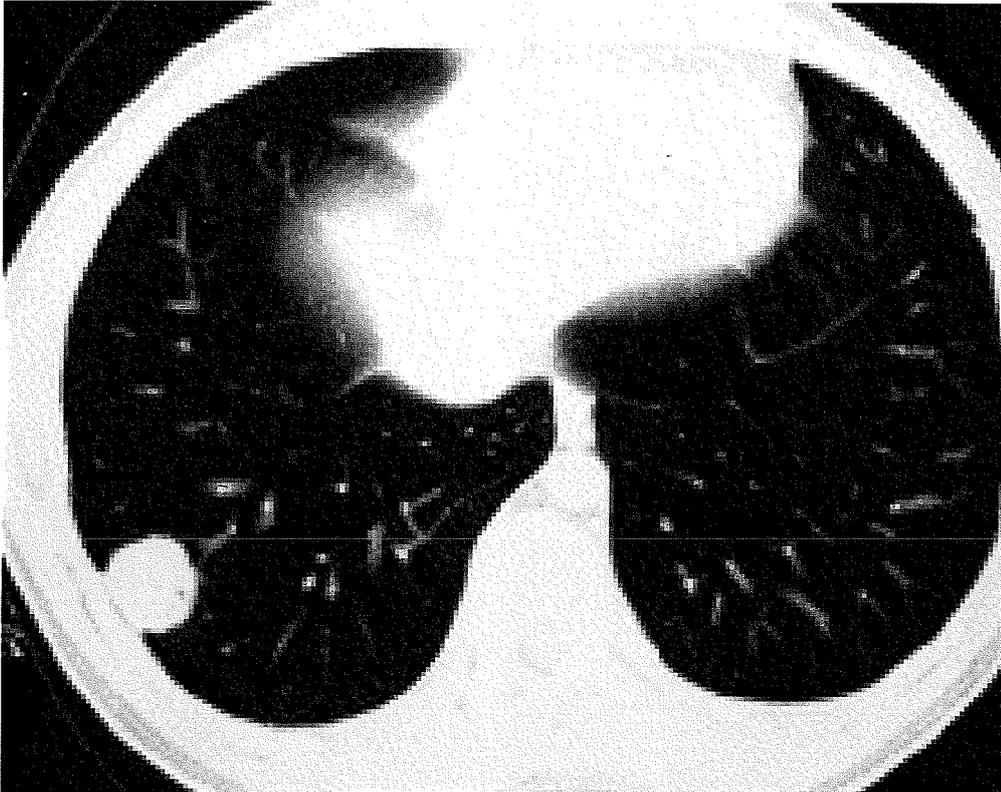
Annexe 2 : Principaux foyers de l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*

(Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie - ANOFEL.
 2^{ème} cycle des études médicales - Enseignement de Parasitologie et Mycologie. 2^{ème} édition, Septembre 2006)



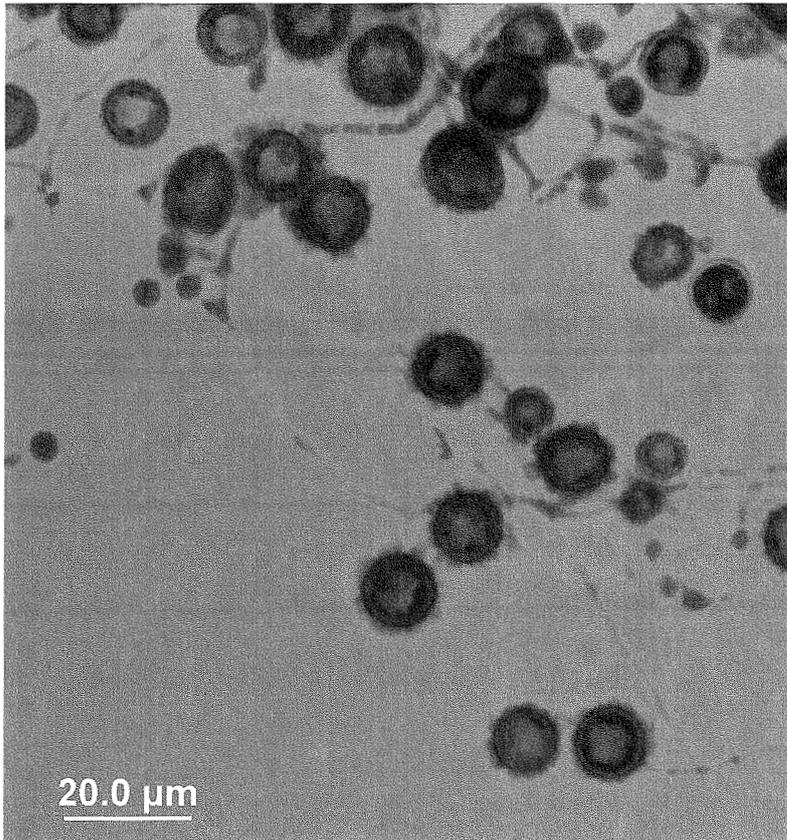
Annexe 3 : Miliaire bilatérale lors d'une histoplasmose pulmonaire aigue

(De Mattos Oliveira F, Unis G, Severo LC. An outbreak of histoplasmosis in the city of Blumenau, Santa Catarina. J Bras Pneumol 2006; 32(4):375)

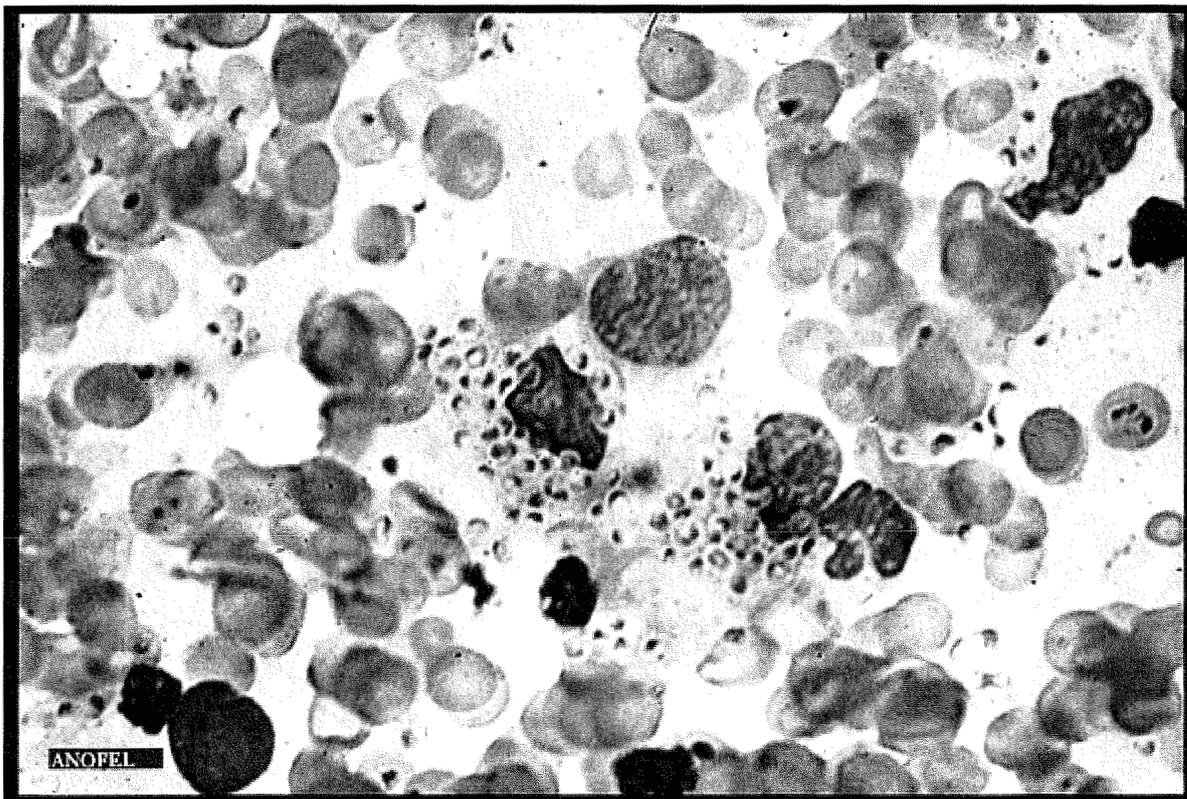


Annexe 4 : Histoplasmome (Coll. Dr Bonnet).

(Bonnet D, Nguyen G, Depina JJ, Martet G, et al. Histoplasmose pulmonaire americaine. Etude prospective chez 232 militaires ayant effectué un séjour de 2 ans en Guyane. Med Trop 2002; 62:33)

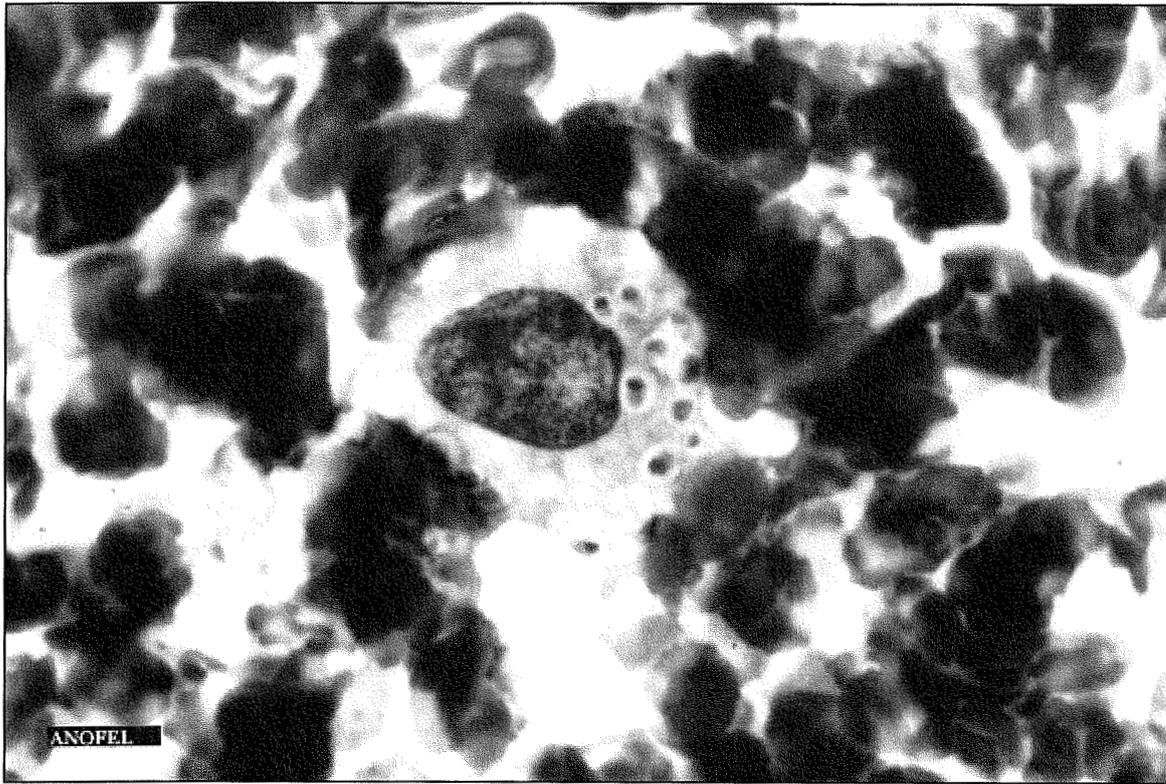


Annexe 5 : *Histoplasma capsulatum*, aspect microscopique (forme filamenteuse)
 (Laboratoire de mycologie du CHU de Nancy – Hôpital de Brabois)



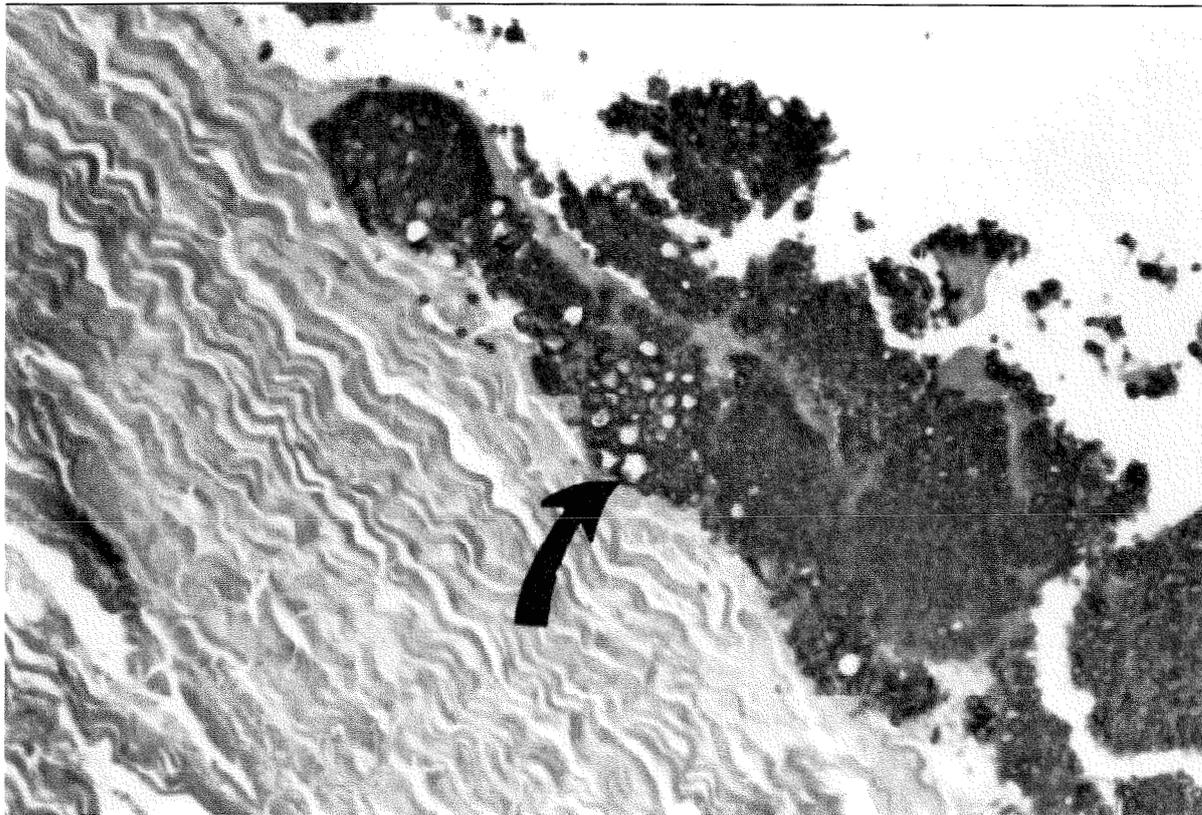
Annexe 6 : Frottis de moelle : petites levures d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (Giemsa x400)

(Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie - ANOFEL.
 2^{ème} cycle des études médicales - Enseignement de Parasitologie et Mycologie. 2^{ème} édition, Septembre 2006)



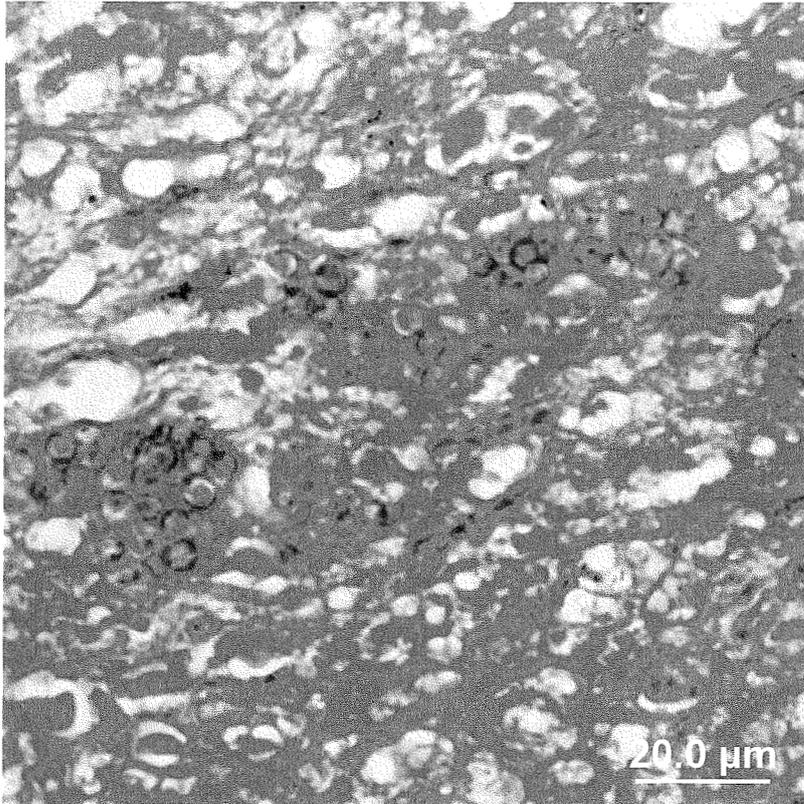
Annexe 7 : Lavage bronchiolo-alvéolaire : petites levures d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (Giemsa x1000)

(Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie - ANOFEL.
2^{ème} cycle des études médicales - Enseignement de Parasitologie et Mycologie. 2^{ème} édition, Septembre 2006)

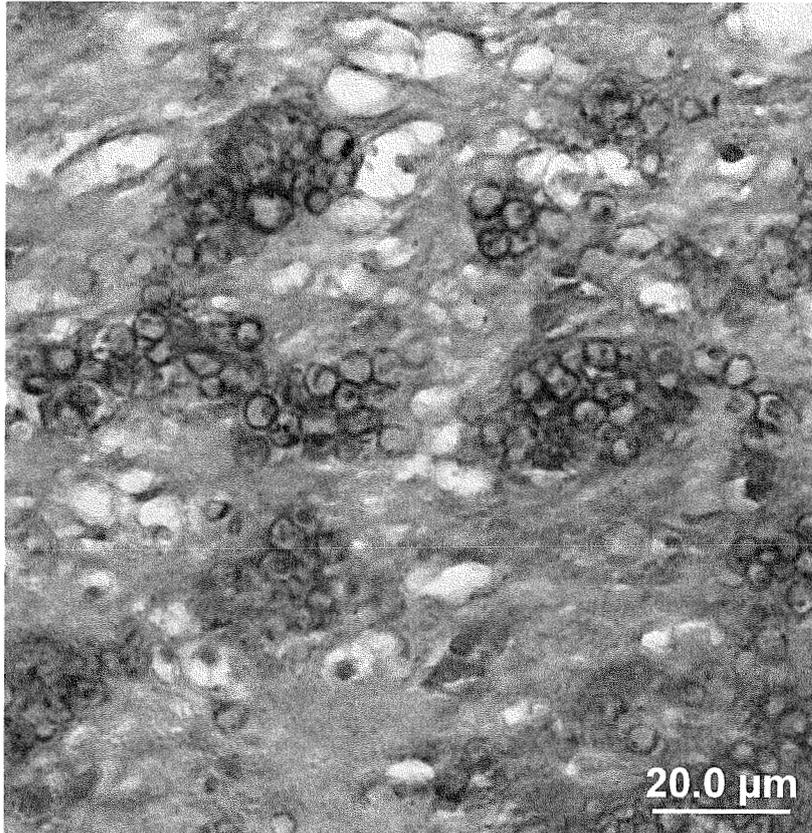


Annexe 8 : Levures d'*Histoplasma capsulatum* adhérent à une valve cardiaque (Gomori-Grocott x200)

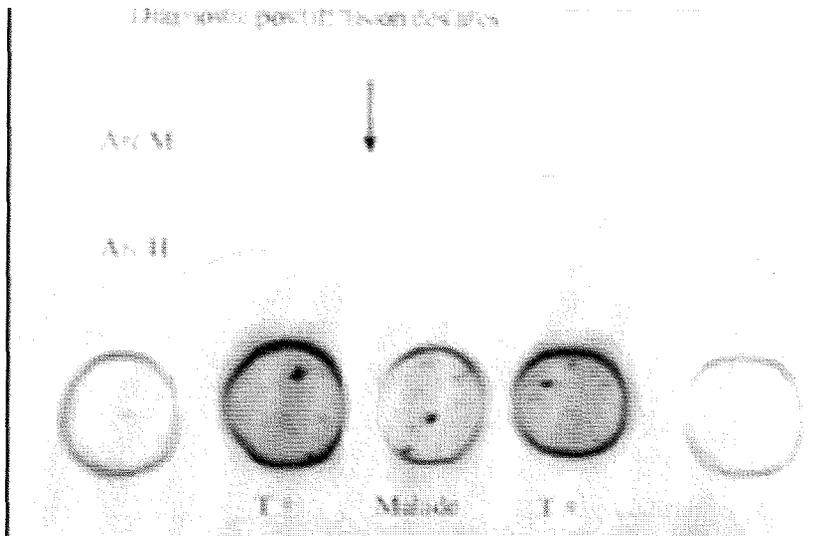
(Chemaly FR, Tomford JW, Hall SG, Sholtis M, Chua DJ, Procop WG.
Rapid Diagnosis of *Histoplasma capsulatum* Endocarditis Using the AccuProbe on an Excised Valve. J. Clin. Microbiol. 2001; 39:2640)



Annexe 9 : Levures d'*Histoplasma capsulatum* (Gomori-Grocott)
(Laboratoire de mycologie du CHU de Nancy – Hôpital de Brabois)



Annexe 10 : Levures d'*Histoplasma capsulatum* (Periodic Acid Schiff)
(Laboratoire de mycologie du CHU de Nancy – Hôpital de Brabois)



Annexe 11 : Sérologie histoplasmique par électrosynérèse : exemple de patient positif pour l'arc M.

L'arc M est en continuité avec les arcs des témoins positifs

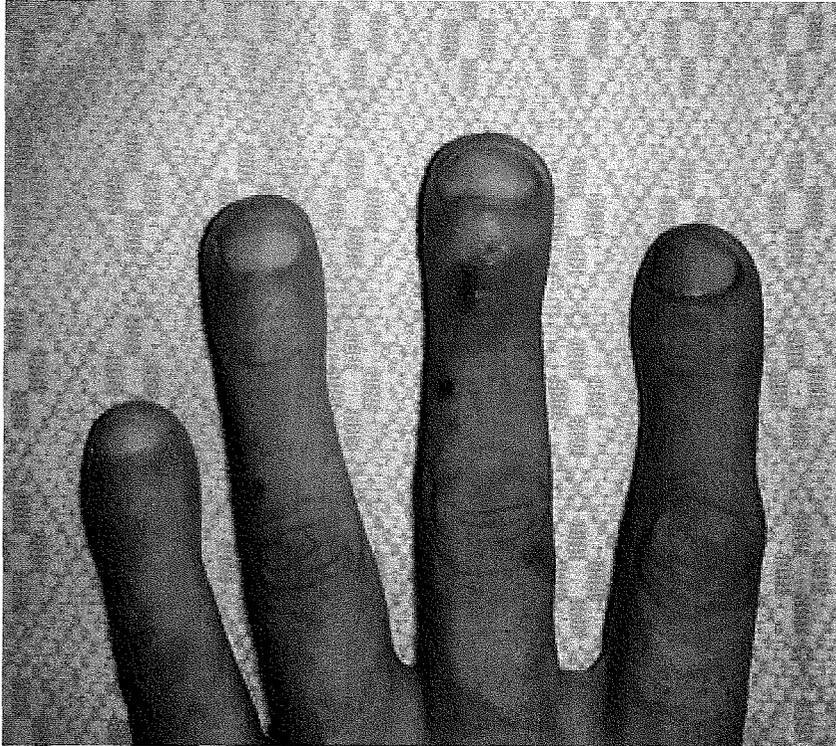
(Bonnet D, Nguyen G, Depina JJ, Martet G, et al. Histoplasmosse pulmonaire americaine. Etude prospective chez 232 militaires ayant effectué un séjour de 2 ans en Guyane. Med Trop 2002; 62:33)



Annexe 12 : Végétation valvulaire lors d'une endocardite infectieuse

(Institut de la francophonie pour la médecine tropicale

http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/IFMT_MB1_Endocardite_infectieuse.pdf)



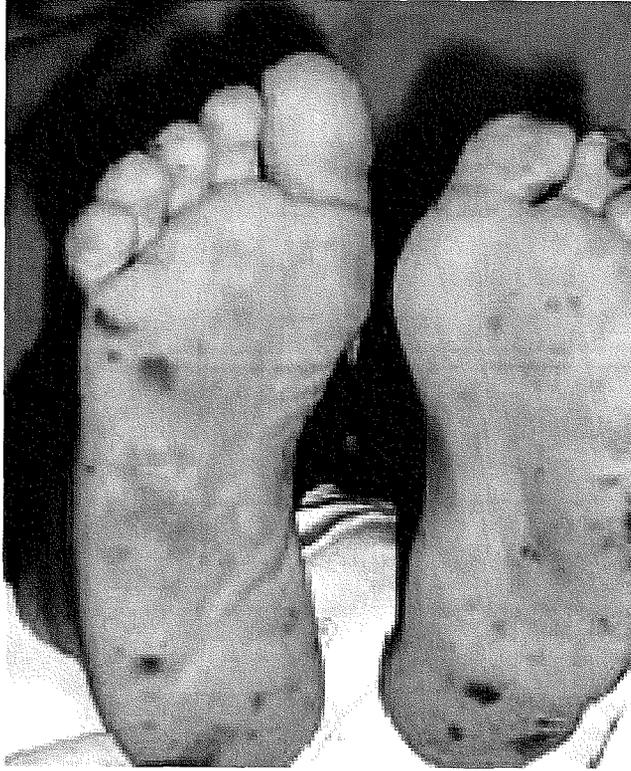
Annexe 13 : Hippocratisme digital et faux panaris d'Osler

(Coll Pr. Philippe Brouqui - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU Nord Marseille)



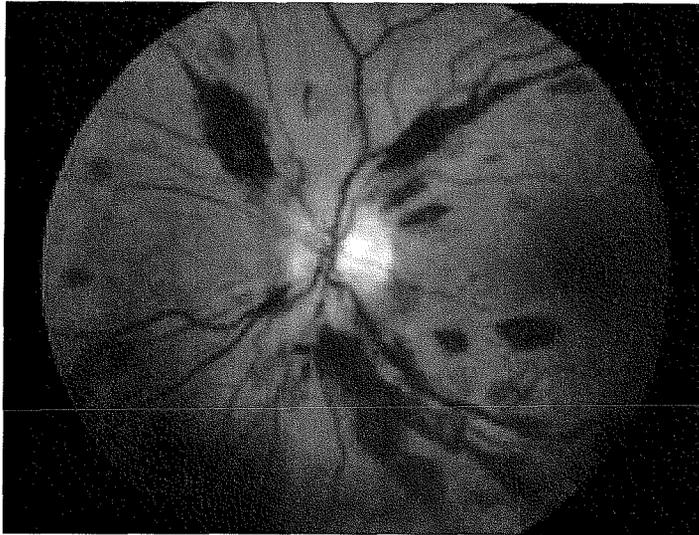
Annexe 14 : Faux panaris d'Osler

(Coll Pr. Pierre Aubry - Institut de médecine tropicale Le Pharo - Marseille)



Annexe 15 : L'érythème plantaire de Janeway

(Institut de la francophonie pour la médecine tropicale
http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/IFMT_MB1_Endocardite_infectieuse.pdf)



Annexe 16 : Taches de Roth

(Institut Fédératif de Recherche 48 - Marseille maladies infectieuses
<http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Endocardite.html>)

VU

NANCY, le 20 février 2007

Le Président de Thèse

Professeur Th. MAY

NANCY, le 21 février 2007

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur B. LEHEUP

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 23 février 2007

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Cette étude a pour objectif de faire le point sur l'endocardite à *Histoplasma capsulatum*, à partir d'un cas diagnostiqué au CHU de Nancy. Après avoir décrit la symptomatologie présentée par le patient, ce travail expose, par une revue de la littérature, les généralités sur les endocardites et sur les différentes formes d'histoplasmoses, en précisant l'épidémiologie, la pathogénèse, les manifestations cliniques, les méthodes diagnostiques et les traitements. L'exposé confronte ensuite les données de la littérature avec les éléments observés chez le patient.

L'endocardite à *Histoplasma capsulatum*, qui est une localisation particulière de l'histoplasmoses disséminée, est une maladie mycosique extrêmement rare. C'est en général une endocardite à hémoculture négative et son diagnostic est difficile. La zone d'endémie de l'histoplasmoses se situe en Amérique du Nord et en Amérique centrale, ainsi qu'en Afrique et en Asie. En dehors de ces zones, les cas sont presque tous importés. Cette maladie survient quasi exclusivement chez des patients immunodéprimés. Cela pose la question des voyages touristiques en zone tropicale et des risques sanitaires qu'ils comportent. Une meilleure information aux patients, surtout ceux ayant une susceptibilité particulière aux maladies infectieuses, permettrait de réduire l'exposition à ces risques.

TITRE EN ANGLAIS : *Histoplasma capsulatum* endocarditis

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2007

MOTS CLEFS : Endocardite, Histoplasmoses, *Histoplasma capsulatum*.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
