

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES ABRÉVIATIONS	8
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	10
INTRODUCTION.....	12
Partie I : Endocardites infectieuses à <i>Staphylococcus aureus</i> et interaction	
<i>Staphylococcus aureus</i> - plaquettes	13
1. Généralités sur les Endocardites infectieuses	14
1.1. Définition et historique	14
1.2. Point épidémiologique	14
1.2.1. Taux d'incidence et mortalité.....	14
1.2.2. Facteurs de risque.....	16
1.3. Place du <i>Staphylococcus aureus</i> dans les EI	17
1.4. Conclusion	22
2. Interaction SA- Plaquettes dans les EI.....	23
2.1. Physiopathologie de l'EI à SA.....	23
2.1.1. Adhérence bactérienne	23
2.1.2. Prolifération bactérienne et dissémination	27
2.1.2.1. Destruction valvulaire cardiaque et insuffisance cardiaque.....	28
2.1.2.2. Atteintes systémiques.....	28
2.2. Mécanismes d'interaction <i>Staphylococcus aureus</i> – plaquettes.....	29
2.2.1. Internalisation de SA au sein des plaquettes	31
2.2.2. Agrégation plaquettaire	32
2.2.2.1. Interaction avec le récepteur GPIIb/IIIa plaquettaire.....	32
2.2.2.2. Interaction avec le récepteur GPIb plaquettaire.....	35

2.2.2.3.. Autres mécanismes d'interaction SA – plaquettes et agrégation plaquettaire	37
2.2.2.3.1. <i>Toxines staphylococciques</i>	37
2.2.2.3.2. <i>Système du complément</i>	38
2.2.2.4. Conclusion	38
2.2.3. Activité antibactérienne plaquettaire.....	38
2.2.3.1. Place des plaquettes dans la réponse immunitaire cellulaire	38
2.2.3.2. Activation du système du complément	39
2.2.3.3. Libération des tPMP	40
2.2.4. Conclusion.....	42
Partie II : Aspirine et endocardites infectieuses à <i>Staphylococcus aureus</i>	44
1. Impact de l'aspirine au long cours dans les EI à SA : état de la littérature	45
1.1. Etudes expérimentales sur modèles animaux	46
1.2. Etudes rétrospectives et prospectives de cohortes	49
2. Travail personnel: étude rétrospective sur 141 patients de l'hôpital la Timone à Marseille	53
2.1. Objectifs de l'étude.....	53
2.2. Matériel et Méthodes	53
2.2.1 Sélection des Patients	53
2.2.2. Critères de jugement.....	55
2.2.3. Tests statistiques.....	55
2.3. Résultats.....	56
2.3.1 Caractéristiques des patients à l'entrée en hospitalisation	56
2.3.1.1. Caractéristiques générales et antécédents médicaux.....	56
2.3.1.2. Statut valvulaire	57
2.3.1.3. Traitement	58
2.3.1.4. Résultats biologiques	59
2.3.1.5. Anatomopathologie	60
2.3.2. Manifestations emboliques totales, avant, et sous traitement antibiotique	60
2.3.2.1. Embolies totales	60
2.3.2.2. Embolies avant traitement antibiotique	61
2.3.2.3. Embolies après traitement antibiotique.....	62
2.3.3. Hémorragies cérébrales sous aspirine	63

2.3.4. Mortalité hospitalière et mortalité à long terme	65
2.3.4.1. Mortalité hospitalière	65
2.3.4.2. Survie à long terme	65
2.4. Discussion et perspectives	67
CONCLUSION.....	72
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	74

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AHA : American Heart Association

ACC : American College of Cardiology

ADP : Adénosine Di Phosphate

Agr : Accessory gene regulatory

AOD : Anticoagulant Oral Direct

AOMI : Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs

ASA : Acétyl Salicylic Acid

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

CAM : Complexe d'Attaque Membranaire

ClfA : Clumping Factor A

ClfB : Clumping Factor B

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CONT : Contrôle

COX : Cyclo Oxygénase

CR3 : Complement Receptor 3

DT1 : Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

EI : Endocardite infectieuse

ESC : European Society of Cardiology

ETO : Echographie Transoesophagienne

ETT : Echographie Transthoracique

FA : Fibrillation Auriculaire

FEVG: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

FnBPA : Fibronectin Binding Protein A

FnBPB : Fibronectin Binding Protein B

gC1q-R : Récepteur au fragment C1q du complément

hBD-1 : Human Beta Defensin 1

HR : Hazard Ratio

IC : Insuffisance Cardiaque

IDM : Infarctus Du Myocarde

IR : Insuffisance rénale

Isd : Iron-regulated Surface Determinant

MAI : Maladie Auto-Immune

MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*

MSSA : Methicillin-Sensitive *Staphylococcus Aureus*

MSCRAMM : Microbial Surface Component Reacting with Adhesive Matric Molecules

OR : Odds Ratio

PAR-1 : Platelet Activated Receptor 1

PCR : Polymerase Chain Reaction

SA : *Staphylococcus aureus*

Sar : Staphylococcal accessory regulatory

SSL : Staphylococcal Super antigen-Like

tPMP : Thrombin-induced Platelet Microbicidal Protein

TXA2: Thromboxane A2

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figures :

Figure 1. Incidence de l'endocardite infectieuse en France en 2008.	15
Figure 2. Mortalité hospitalière des endocardites infectieuses. (** = $p < 0,01$)	16
Figure 3. Microbiologie mondiale des EI de 1960 à 2000.	18
Figure 4. Répartition mondiale des principaux agents responsables d'endocardite infectieuse.	20
Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier de survie hospitalière des patients atteints d'EI à SA comparé aux autres germes (à gauche), et de survie à long terme (à droite).	21
Figure 6. Activation et adhésion plaquettaire au sous-endothélium lésé.	24
Figure 7. Mécanisme de formation de l'endocardite infectieuse.	25
Figure 8. Agrégation plaquettaire en présence de <i>Staphylococcus aureus</i> (souche 502A).	30
Figure 9. Internalisation plaquettaire de <i>Staphylococcus aureus</i> en microscopie électronique.	31
Figure 10. Diversité des protéines produites par <i>Staphylococcus aureus</i>	33
Figure 11. Agrégation plaquettaire sur souche Newman de <i>Staphylococcus aureus</i> immobilisé.	34
Figure 12. Implication de la GPIIb-IIIa dans la liaison bactérie-plaquettes.	35
Figure 13. Implication de la GPIb dans l'adhésion bactérienne plaquettaire.	36
Figure 14. Agrégation plaquettaire induite par le SSL5.	37
Figure 15. Arsenal plaquettaire antimicrobien.	39
Figure 16. Inhibition de la croissance de <i>Staphylococcus aureus</i> en présence de plaquettes. .	40
Figure 17. Interaction Plaquettes et <i>Staphylococcus aureus</i>	41
Figure 18. Coupes de valves cardiaques chez un modèle de lapin atteint d'EI à SA.	42
Figure 19. Aspirine et inhibition de la voie des cyclo-oxygénases.	45
Figure 20. Taille de la végétation et pourcentage de valve aortique stérile sous traitement par vancomycine (Vm) seule, vancomycine + aspirine (ASA) tardive, et vancomycine + aspirine précoce.	46
Figure 21. Taille de la végétation de valve aortique et densité bactérienne en présence ou non d'antiagrégant plaquettaire.	47

Figure 22. Taille moyenne des végétations d'endocardite à <i>Staphylococcus aureus</i> chez un groupe contrôle, et à 4, 8 et 12 mg/kg/jour d'aspirine.	48
Figure 23. Coupes représentatives de reins de lapins atteints d'endocardite à <i>Staphylococcus aureus</i>	49
Figure 24. Pourcentage de patients ayant présenté un événement embolique avec ou sans traitement antiagrégant plaquettaire.	50
Figure 25. Evolution des patients atteints d'endocardite du cœur gauche avec ou sans prise d'aspirine au long cours.	52
Figure 26. Critères modifiés de Duke.	54
Figure 27. Sélection des patients et critères de jugement.	56
Figure 28. Embolies totales.	60
Figure 29. Embolies avant antibiothérapie.	62
Figure 30. Courbe de médiane de survie de Kaplan-Meier des 141 patients.	66

Tableaux :

Tableau 1. Evolution de la répartition des microorganismes responsables d'EI en France entre 2002 et 2012.	19
Tableau 2. Principaux facteurs impliqués dans la formation du biofilm chez <i>Staphylococcus aureus</i>	27
Tableau 3. Evénements emboliques et mortalité à 6 mois sous antiagrégant plaquettaire.	50
Tableau 4. Tableau récapitulatif des caractéristiques des patients sélectionnés.	57
Tableau 5. Statut valvulaire à l'entrée en hospitalisation.	58
Tableau 6. Traitement anticoagulant et statines à l'entrée en hospitalisation.	59
Tableau 7. Données biologiques moyennes des 141 patients à l'entrée en hospitalisation.	59
Tableau 8. Complications après traitement antibiotique.	63
Tableau 9. Evénements hémorragiques majeurs avec ou sans aspirine au long cours.	64
Tableau 10. Paramètres significatifs dans les hémorragies cérébrales.	64
Tableau 11. Comparaison de la mortalité hospitalière avec ou sans aspirine au long cours. .	65
Tableau 12. Pourcentage de décès dénombré depuis l'entrée en hospitalisation (suivi J0 à J898).	66

INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse (EI) désigne la prolifération au niveau de l'endocarde, lésé ou sain, de microorganismes véhiculés par la circulation sanguine. Les conséquences de cette infection sont des atteintes majoritairement valvulaires, responsables d'une mortalité élevée, liée aux risques d'insuffisance cardiaque (IC), de manifestations emboliques secondaires, et de mécanismes immunologiques induits.

Malgré une stabilisation globale du taux d'incidence de l'EI en France et l'amélioration de sa prise en charge thérapeutique à la fois médicamenteuse et chirurgicale, la difficulté diagnostique et la gravité de la pathologie persistent.

Puisque la végétation d'endocardite est principalement constituée de fibrine et de plaquettes, dans laquelle vient ensuite se loger le germe pathogène, inhiber l'agrégation plaquettaire pourrait permettre de réduire la taille de la végétation, et donc diminuer le risque embolique, principale complication de l'EI. Parmi l'ensemble des germes décrits comme étant responsables d'EI, *Staphylococcus aureus* (SA) représente le principal germe incriminé puisqu'il représente entre 20 et 30 % des EI totales. Plusieurs études ont démontré la pathogénicité du SA, notamment sa capacité à interagir avec les fonctions plaquettaires, et d'induire l'agrégation plaquettaire.

Nous émettons l'hypothèse que l'utilisation d'un traitement par aspirine, antiagrégant plaquettaire, au long cours, permettrait de réduire le risque embolique chez les patients atteints d'EI à SA. Notre étude porte sur 141 patients atteints d'EI répertoriés entre 2010 et 2015 et hospitalisés dans le service de cardiologie du Pr Habib de l'hôpital de la Timone à Marseille.

Après un rappel sur l'épidémiologie et la physiopathologie des endocardites infectieuses, notamment à SA, nous abordons ensuite les mécanismes d'interaction entre le SA et les plaquettes pour enfin présenter nos résultats d'étude concernant le rôle de l'aspirine dans la diminution du risque embolique dans les EI à SA.

**PARTIE I : ENDOCARDITES INFECTIEUSES A
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ET INTERACTION
STAPHYLOCOCCUS AUREUS - PLAQUETTES**

1. Généralités sur les Endocardites infectieuses

1.1. Définition et historique

Endocardite signifie « inflammation de l'endocarde », c'est-à-dire inflammation de l'endothélium tapissant la face interne du cœur, notamment au niveau des cavités et des valves cardiaques. L'endocardite infectieuse résulte du passage dans le sang de microorganismes et leur fixation au niveau de l'endocarde lésé ou non, induisant ainsi des lésions destructrices et des végétations à fort risque de dissémination embolique.

Au XVII^{ème} siècle, Lazare Rivière, médecin du roi Louis XIII, fait une première observation des lésions cardiaques de l'EI. La présence de bactéries au sein de végétations cardiaques a été mise en évidence en 1869 par Wenge et Heiberg, mais c'est William Osler, père de la médecine moderne, qui donnera son nom à la pathologie dans sa forme subaiguë, en isolant les micro-organismes incriminés en 1885 (Osler W, *Malignant endocarditis*, The Lancet, 7 mars 1885). En 1903, Il découvrira l'importance de l'hémoculture dans le diagnostic de l'EI.

1.2. Point épidémiologique

1.2.1. Taux d'incidence et mortalité

L'endocardite infectieuse est une pathologie rare. Auparavant, son incidence annuelle était estimée entre 1,5 et 6 cas pour 100 000 habitants (1). Aux Etats-Unis, l'incidence des EI évaluée entre 2000 et 2011 a montré une augmentation de 11 cas pour 100 000 habitants à 15 cas pour 100 000. En France, en 2012, l'incidence annuelle a été évaluée à 33,8 cas par million d'habitants, ce qui représente environ 2200 cas par an, et 27% des EI sont associées aux soins (2).

Il semble difficile d'évaluer l'évolution de l'incidence des EI sur de longues périodes car les critères diagnostiques et les pratiques ont aussi évolué. Pour exemple, en 2007 l'American Heart Association (AHA) publie de nouvelles recommandations portant notamment sur l'antibioprophylaxie des EI (3), révisant ainsi ses recommandations de 1997 et leur mise à jour en 2005 (4) Récemment, l'American College of Cardiology (ACC) et l'AHA publient en

2017 une mise à jour des recommandations de 2014 avec laquelle l'European Society of Cardiology (ESC) est concordante dans sa publication de 2015 (5). Il existe ainsi un certain biais dans les études d'incidence des EI, qui peut expliquer en partie des chiffres différents selon les études épidémiologiques.

L'endocardite infectieuse (EI) est une pathologie de l'adulte avec un âge moyen de 50 ans, dont la fréquence augmente avec l'âge, et touchant davantage les hommes (60-70% des cas) que les femmes (2,6), avec un pic vers 75-80 ans. Les endocardites chez l'enfant sont quant à elles très rares. Ces deux facteurs se maintiennent depuis ces dernières années, avec cependant un âge moyen d'incidence d'EI plus élevé depuis 1990, autour de 60 ans (6).

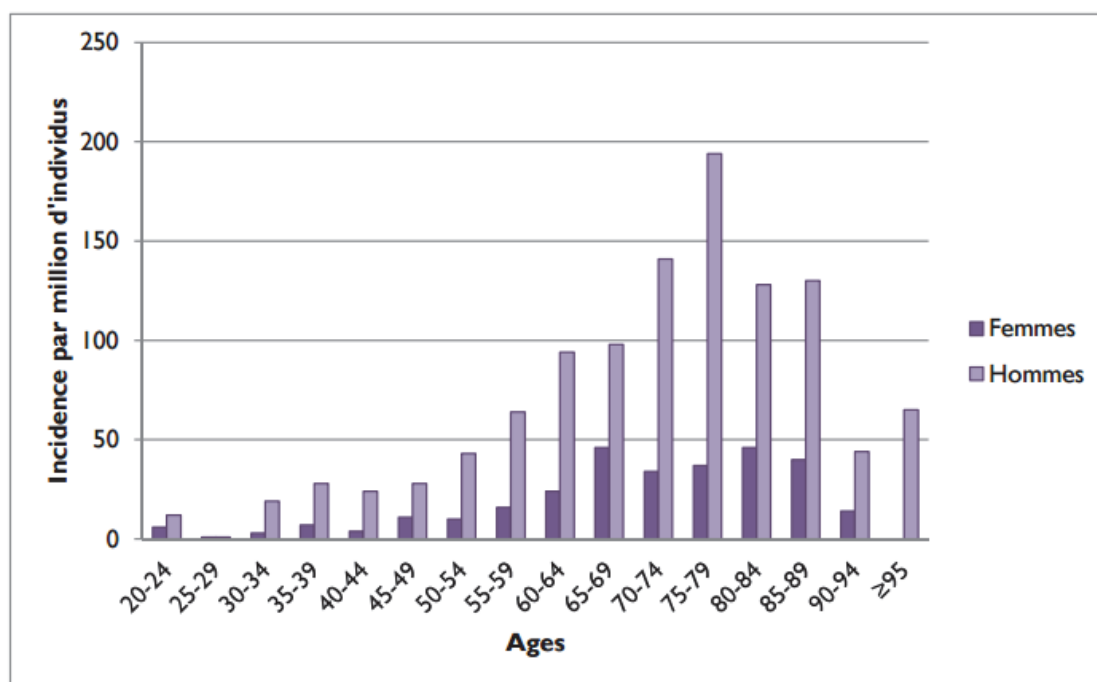


Figure 1. Incidence de l'endocardite infectieuse en France en 2008.

D'après Selton-Suty et al., 2012.

Bien que rare, l'EI montre un intérêt multiple en épidémiologie en raison de la difficulté diagnostique et de prise en charge du patient, du coût sociétal qu'elle implique par conséquent, et de son taux élevé de mortalité. En effet, malgré les progrès en matière de diagnostic et de traitement, la mortalité s'élève autour de 20 % (7–9). La mortalité hospitalière est aussi de 20

% et reste stable depuis ces dernières années (6). Dans la prise en charge des patients atteints d'EI, la chirurgie valvulaire a montré une diminution significative de la mortalité à 5 ans, alors que la mortalité hospitalière s'est maintenue (8).

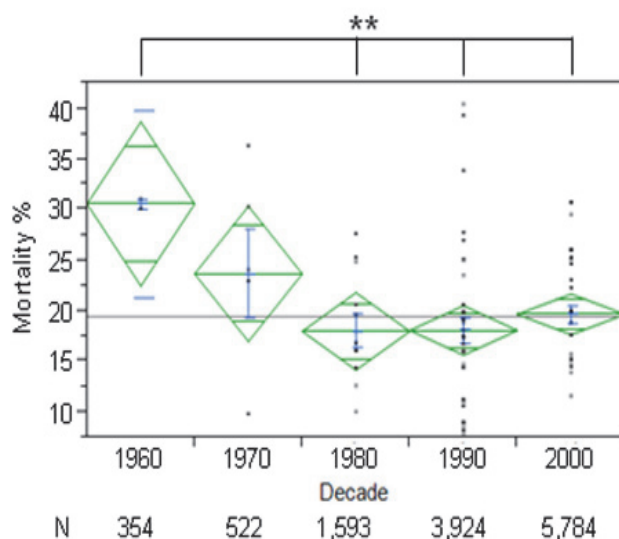


Figure 2. Mortalité hospitalière des endocardites infectieuses. (= $p < 0,01$)**

D'après Slipczuk et al., 2013.

1.2.2. Facteurs de risque

L'EI se développe préférentiellement sur un cœur lésé (cardiopathie préexistante valvulaire, prothèse, cardiopathie congénitale), mais peut aussi se déclarer chez le sujet à cœur sain. La part des EI à cœur sain s'élèverait à environ 47% selon l'enquête française de Hoen et al. menée en 1999.

Plusieurs types d'EI doivent être distingués selon le profil « à risque » ou non des patients :

- EI sur valve native lésée : valvulopathie congénitale, ou antécédent d'EI, insuffisance valvulaire ; atteinte généralement du cœur gauche
- EI sur valve native « saine » : cœur apparemment sain, bien que l'EI peut révéler une anomalie jusque là non diagnostiquée
- EI sur prothèse valvulaire : dans les premiers mois suite à l'opération, par introduction d'un inoculum bactérien, ou plus tard, le risque augmentant avec le temps ; la prothèse valvulaire est en soi le plus grand facteur de risque d'EI

Le contexte d'une cardiopathie préexistante est indispensable car le risque d'EI est différent selon sa nature. En effet, les antécédents d'EI, les cardiopathies congénitales cyanogènes et prothèses valvulaires sont considérés comme des terrains à haut risque d'EI, tandis que les valvulopathies, bicuspidie aortique, prolapsus mitral sont à risque moins élevé (10).

Par ailleurs, d'autres facteurs de risque viennent s'ajouter, tels que les soins dentaires, la toxicomanie intraveineuse et les dispositifs de soins invasifs : dialyse, pose de cathéters... Ces facteurs s'expliquent par le fait qu'ils constituent de nouvelles portes d'entrée dans, souvent, des contextes de baisse d'immunité, favorisant ainsi des bactériémies.

1.3. Place du *Staphylococcus aureus* dans les EI

Les Streptocoques oraux ont longtemps occupé la première place, mais les études récentes en France montrent que *Staphylococcus aureus* représente désormais la première cause d'EI. En effet, les EI à SA sont prédominantes dans les pays industrialisés (1). Sa grande virulence bactérienne et forte capacité de résistance aux antibiothérapies font du SA le germe le plus redouté dans les EI.

L'étude de Slipczuk et al. (6) recensant les EI entre 1960 et 2010 révèle une évolution dans la microbiologie des EI dans le monde : une augmentation croissante du nombre d'EI à SA s'observe au fil des années, tandis que la part de *Streptococcus viridans* diminue.

La diminution de l'implication des Streptocoques s'explique en grande partie par l'éradication du Rhumatisme Articulaire Aigu, principale complication de l'angine à *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque de groupe A) non traitée, associée aux valvulopathies rhumatismales, et à l'apparition de nouveaux facteurs favorisant comme la toxicomanie intraveineuse, les prothèses valvulaires (11,12), l'hémodialyse et les immunosuppresseurs (13).

L'augmentation de la part des EI à SA est à relier notamment à la multiplication des portes d'entrées nosocomiales et associées aux soins, ainsi qu'à l'apparition du port de prothèses valvulaires. Il n'y a ainsi donc pas de diminution de l'incidence des EI mais une modification du profil microbiologique, puisque les effets se compensent ; à cela peut également s'ajouter l'augmentation de l'âge moyen des EI et des comorbidités associées.

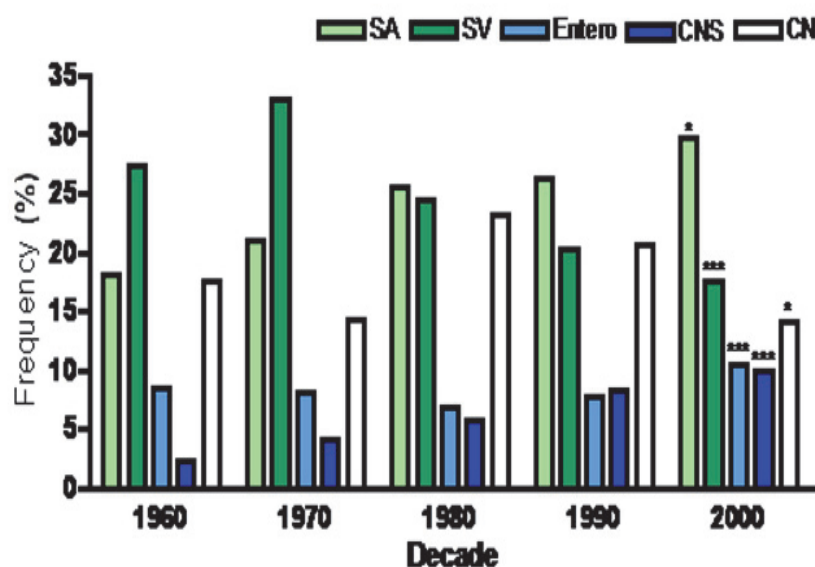


Figure 3. Microbiologie mondiale des EI de 1960 à 2000.

SA : *Staphylococcus aureus*. SV : *Streptococcus viridans*. Entero : entérocoques.

CNS : Staphylocoques coagulase négative. CN : Cultures négatives

D'après Slipczuk et al., 2013.

L'évaluation du taux d'incidence des EI réalisée en Europe et aux Etats-Unis entre 1970 et 2000 montre que SA représente entre 16 et 34% des EI totales (12). Des études plus récentes montrent cependant de grands changements épidémiologiques, suggérant une part plus élevée des EI à SA. Par exemple, l'étude de Murdoch et al. entre 2000 et 2005 sur 2781 patients place le SA en chef de file des agents responsables avec 31% des EI (7).

L'étude de 2012 de Selton-Suty et al. révèle que le SA représente 26,6 % des EI totales répertoriées sur un an dans plusieurs régions de France, bien devant les Staphylocoques coagulase négative (9,7%) (2).

	2002		2012	
Micro-organismes	Nombre de cas (n=390)	%	Nombre de cas (n=497)	%
Streptococcaceae	225	58	240	48,3
<u>Streptocoques</u>	188	48	180	36,2
- Streptocoques oraux	68	17	93	18,7
- Streptocoques du groupe D	98	25	62	12,5
<i>S. gallolyticus</i>	51			
<i>S. infantarius</i>	6			
<i>S. bovis</i> , biotype II.2	4			
<i>S. bovis</i>	37			
- Streptocoques pyogènes	22	6	25	5
<i>S. pyogenes</i>	2			
<i>S. agalactiae</i>	16			
<i>S. dysgalactiae</i> subsp.	4			
<i>Equisimilis</i>				
<u>Entérocoques</u>	29	8	52	10,5
<i>E. faecalis</i>	26			
<i>E. durans</i>	1			
<i>E. raffinus</i>	1			
<i>Enterococcus</i> sp.	1			
<u>Autres Streptococcaceae</u>	8	2	8	1,6
Staphylococcaceae	115	29	180	36,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	90	23	132	26,6
Staphylocoques à coagulase négative	25	6	48	9,7
Autres micro-organismes	18	5	42	8,5
HACEK*			6	
≥2 micro-organismes	13	3	9	1,8
Micro-organismes non identifiés	19	5	26	5,2

Tableau 1. Evolution de la répartition des microorganismes responsables d’EI en France entre 2002 et 2012.

D’après Selton-Suty et al., 2012.

La comparaison entre les continents révèle une augmentation nette du pourcentage de SA dans les EI aux Etats-Unis (de 25% dans les années 1960 à 52% en 2000), alors qu’il reste stable en Europe depuis 1970. Aux Etats-Unis, les trois grands facteurs majeurs d’EI sont l’hémodialyse, le diabète et les dispositifs implantables (9). Quoiqu’il en soit, SA demeure la première cause bactérienne sur la quasi totalité des continents, les Streptocoques semblant rester en première position en Asie (1).

Plus récemment, l'étude de Murdoch et al. réalisée en 2009 présente des chiffres différents : si le SA demeure en tête avec 43 % des EI aux Etats-Unis, il talonne les Streptocoques (31 %) avec 28 % en Europe. Partout ailleurs, on observe les même pourcentages entre SA et Streptocoques (32 %), mais les Streptocoques restent majoritaires en Amérique du Sud (39 %) (7).

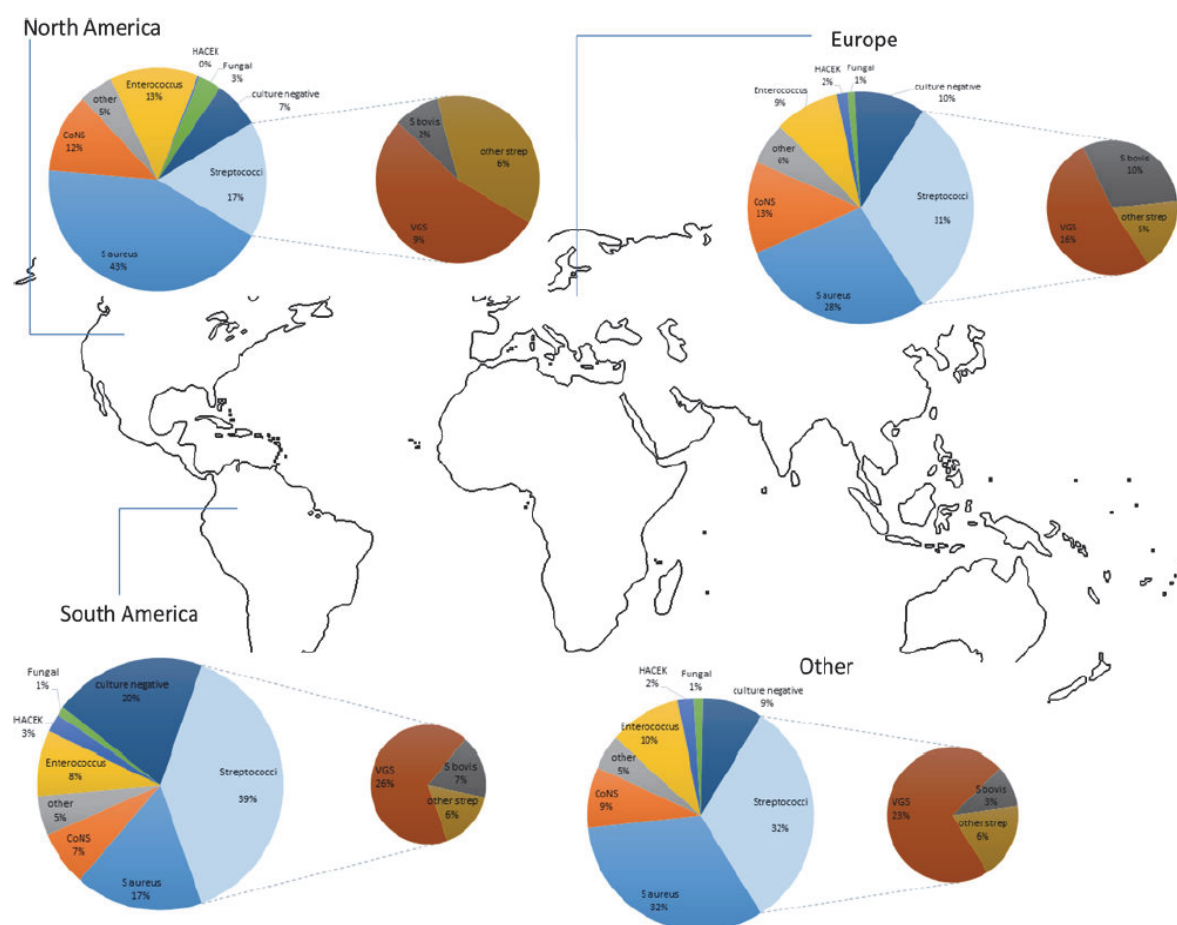


Figure 4. Répartition mondiale des principaux agents responsables d'endocardite infectieuse.

D'après Murdoch et al., 2009.

SA représenterait la première cause bactérienne dans la majorité des cas quelque soit la population de patients : toxicomanie intraveineuse, transplantés, dialysés, porteurs de dispositifs implantables cardiaques, diabète... Enfin, SA est le premier germe incriminé

quelque soit le type d'EI (sur valve native ou porteurs de prothèses valvulaire) (11). Plus particulièrement, SA est fortement associé aux soins (2).

Non seulement SA est au premier rang des bactéries responsables d'EI, mais il est aussi responsable d'un plus fort taux de mortalité intra-hospitalière. La mortalité à long terme n'est cependant pas significativement différente des autres germes (14).

Il semble enfin qu'il y ait une tendance à une mortalité plus importante pour les Staphylocoques méticilline résistants (MRSA) que pour les méticilline sensibles (MSSA), mais toutefois non significative (8).

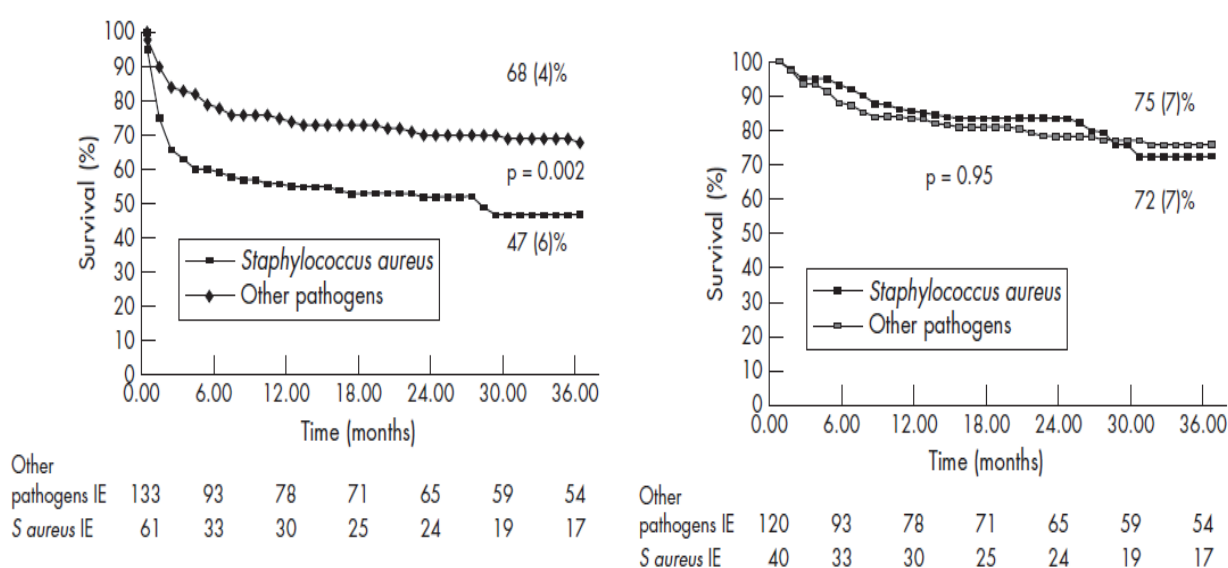


Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier de survie hospitalière des patients atteints d'EI à SA comparé aux autres germes (à gauche), et de survie à long terme (à droite).

D'après Nadji et al., 2005.

Les données épidémiologiques issues de l'hôpital de la Timone à Marseille entre 2000 et 2016 révèlent une augmentation globale des décès dues aux EI, passant de 5% en 2002 à 15% en 2016, avec un pic à 30 % en 2014, dont le quart est assimilé au SA. La part des décès incriminés au SA entre 2000 et 2012 est de 22%, ce qui rejoint les chiffres généralement donnés dans la littérature.

1.4. Conclusion

Finalelement, de par son fort taux de mortalité, sa place prépondérante depuis ces dernières années au sein des EI, et la difficulté de sa prise en charge, l'EI à SA est actuellement un réel enjeu de santé publique. Comprendre le mécanisme de formation de la végétation et la colonisation du SA ne suffisent pas. Différents éléments relevant de la virulence bactérienne et de son rapport avec son microenvironnement permettent de mieux appréhender la complexité de la maladie, et de développer de nouvelles voies de traitement de l'infection et de ses complications.

2. Interaction SA- Plaquettes dans les EI

2.1. Physiopathologie de l'EI à SA

La pathogenèse de l'EI à SA reprend les bases physiopathologiques de l'EI de manière générale, et peut s'expliquer en deux grandes étapes : l'adhérence bactérienne au niveau d'une valve lésée, puis la persistance de la bactérie, sa prolifération au sein de cette lésion valvulaire, et les risques de dissémination et de dommages tissulaires.

2.1.1. Adhérence bactérienne

Toute lésion de l'endothélium au niveau des valves cardiaques provoque un contact direct du sang circulant avec le sous-endothélium découvert, celui-ci contenant de nombreux facteurs pro-coagulants tels que le facteur tissulaire ou la thromboplastine.

Cette surface pro-coagulante permet aux plaquettes d'adhérer, via leurs divers récepteurs, notamment pour le facteur von Willebrand et le collagène. Par exemple, les récepteurs GPVI et GPIa/IIa sont des récepteurs au collagène de la super famille des intégrines, tandis que la GPIb lie le facteur von Willebrand.

L'adhésion plaquettaire suit l'activation plaquettaire induite par des agonistes tels que l'ADP (adénosine di-phosphate), l'épinéphrine, le collagène et la thrombine. L'activation des plaquettes provoque un changement dans la conformation structurale, permettant l'émission de pseudopodes et l'étalement plaquettaires à la surface lésée. Le thrombus ainsi formé est composé principalement de fibrine, de plaquettes, associés à de la fibronectine et des protéines plasmatiques. Cette réaction est jusqu'ici un processus normal en réponse à une brèche vasculaire.

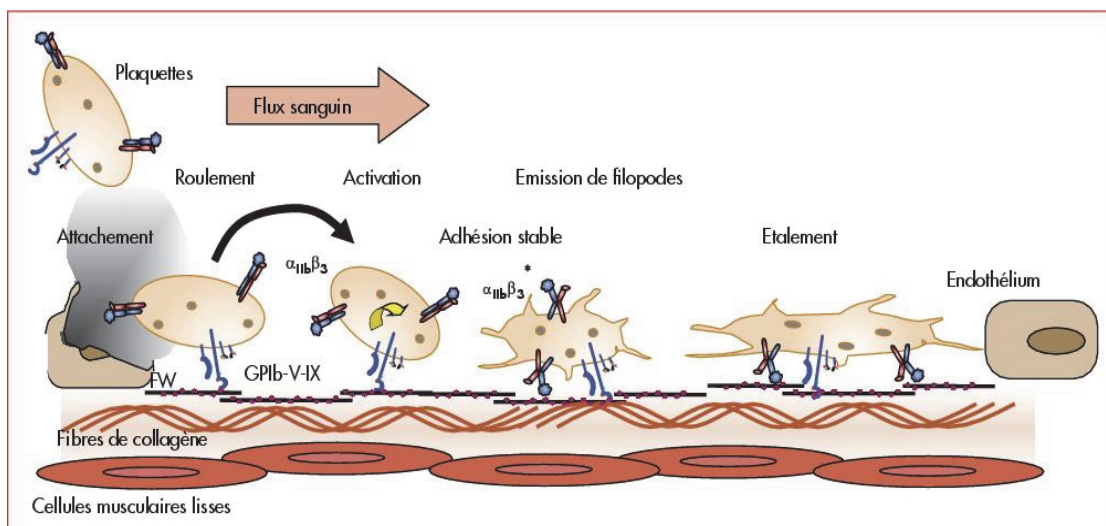


Figure 6. Activation et adhésion plaquettaire au sous-endothélium lésé.

D'après Lanza F. et al., Hématologie vol. 14, 2008.

Cependant, ce thrombus est une plateforme propice à l'adhésion bactérienne. En effet, les bactéries sont dotées de nombreuses protéines d'adhésion leur permettant de se fixer sur un site particulier et d'y proliférer. Les différents germes incriminés dans l'EI peuvent alors rencontrer ce thrombus lors d'une bactériémie transitoire, c'est-à-dire d'une présence de bactéries circulantes sans manifestation clinique associée, et venir coloniser la lésion. La présence du pathogène induit à elle seule toute une cascade inflammatoire avec l'afflux de cytokines et de facteurs pro-coagulants, ainsi que l'activation de cellules de l'immunité tels que les macrophages et les polynucléaires neutrophiles au sein de cette lésion qu'on nomme alors végétation d'endocardite infectieuse.

En l'absence de lésion détectée, il s'agit d'EI sur cœur sain, ce qui représente jusqu'à 47% des EI totales (enquête française de 1999 de Hoen et al.). Cette part pourrait s'expliquer par une cardiopathie méconnue ou la présence de lésions difficilement décelables mais auxquelles les progrès de l'échographie permettent progressivement de remédier.

Il existe également les lésions dites inflammatoires. Parmi les diverses protéines d'adhésion bactérienne du SA, certaines sont capables de se lier à la fibronectine circulante, ceci permettant au germe une surface d'adhérence propice. Le contexte inflammatoire favorise l'expression des $\beta 1$ -intégrines en surface des cellules endothéliales qui fixent également la fibronectine. Cette dernière sert alors de pont de liaison des bactéries au site inflammatoire.

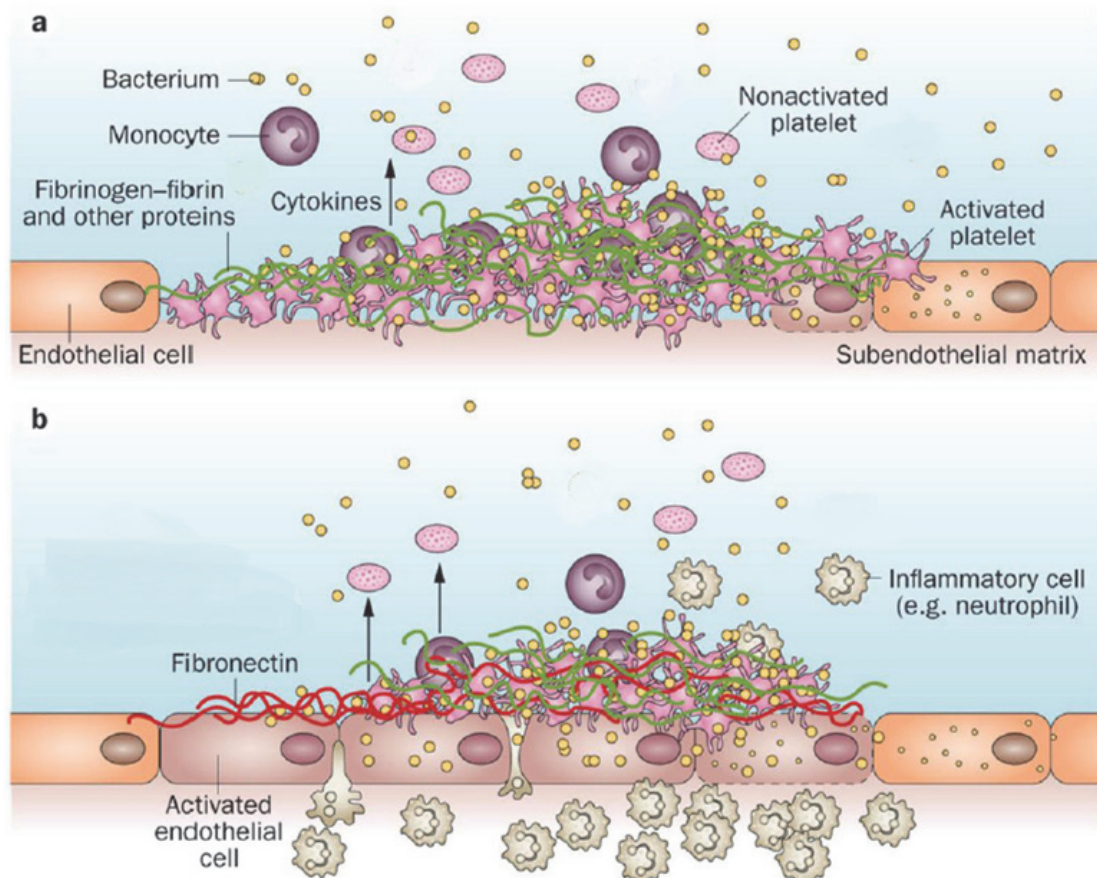


Figure 7. Mécanisme de formation de l'endocardite infectieuse.

a) colonisation bactérienne suite à une lésion endothéliale. b) colonisation bactérienne suite à une lésion inflammatoire.

D'après Werdan K. et al., 2014. (15)

La particularité du SA est sa grande capacité d'adhésion comparée aux autres germes. Les adhésines sont des protéines du SA de diverses nature, exprimées en surface de la bactérie ou sécrétées. Lorsqu'elles sont transmembranaires, elles sont regroupées sous le terme de MSCRAMM (Microbial Surface Component Reacting with Adhesive Matric Molecules), notamment le Clumping Factor, pouvant lier le fibrinogène, permettant une adhésion jusqu'à environ 100 fois plus importante. Un biofilm est alors formé.

Dans le mécanisme d'attachement primaire, il est intéressant de noter l'importance des acides lipoteichoïques en surface du SA. Responsables de la charge négative de la bactérie,

l'obtention d'une souche mutée exprimant en excès des acides teichoïques à forte charge négative entraîne une diminution de l'adhésion aux surfaces polaires (16).

Une fois adhérent, le SA est capable de s'internaliser au sein des cellules de la surface d'adhésion, afin d'échapper au système immunitaire. Ce mécanisme de virulence est détaillé plus loin.

Des molécules régulatrices appelées *Agr* (accessory gene regulatory) et *Sar* (staphylococcal accessory regulator) sont sensibles à la densité bactérienne et peuvent induire ou non la sécrétion d'hémolysines ou toxines staphylococciques. Par ailleurs, Shenkman et al. montrent dans leur étude expérimentale que l'utilisation de souches déficientes en *Agr* diminue significativement l'adhésion du SA aux cellules endothéliales. Cependant, la délétion de *Sar* augmente l'adhésion du SA à la fibronectine, le facteur von Willebrand, la matrice extracellulaire et les cellules endothéliales. *Agr* agirait donc comme régulateur positif de l'adhésion bactérienne, tandis que *Sar* en serait un régulateur négatif (17).

En réalité, le mécanisme régulateur est moins simpliste, et dépend du stade de développement bactérien. A la phase initiale de la croissance bactérienne, le système *Agr* n'est quasi pas actif, et les adhésines sont exprimées, favorisant l'attachement et la formation du biofilm. Puis, quand la croissance bactérienne s'intensifie, *Agr* est activé et semble plutôt inhiber l'expression des adhésines, et activer la synthèse d'exotoxines permettant la dissémination du SA. Quant au système *Sar*, il agit en système synergique avec *Agr*, puisqu'il agit en stimulant *Agr* en situation de forte densité bactérienne (16).

Le système *Agr* / *Sar* n'est pas le seul système régulateur chez SA. Il existe ainsi 17 systèmes régulateurs à deux composantes (18), ainsi que des régulateurs de transcription comme le facteur sigma B, capable notamment de réguler positivement les gènes codant pour le clumping factor.

Protéine	Localisation	Poids Moléculaire	Rôle dans le biofilm
Protéine A Spa	Paroi	58 kDa	Liaison aux immunoglobulines IgG
Protéines liant la fibronectine FnBPA/FnBPB	Paroi	108 kDa / 103 kDa	Liaison fibronectine
« Clumping » facteur Clf A / Clf B	Paroi	97 kDa	Liaison fibrinogène
Protéine liant le collagène Cna	Paroi	133 kDa	Liaison collagène
Protéines modifiant la charge des acides teichoïques DltA/DltB/DltC/DltD	Intracellulaire/Membranaire/ Intracellulaire/Paroi	55 kDa/ 47 kDa/ 9 kDa / 44 kDa	Attachement primaire, liaison fibronectine
Autolysine Atl	Paroi	58 kDa	Attachement primaire

Tableau 2. Principaux facteurs impliqués dans la formation du biofilm chez *Staphylococcus aureus*.

D'après Staphylococcus aureus, Monographies de microbiologie, 2009 (p.140) (16).

2.1.2. Prolifération bactérienne et dissémination

Une fois ancrée à la végétation, la bactérie est capable de proliférer et de coloniser la végétation en utilisant ses propres facteurs de virulence. Outre ses facteurs protecteurs comme les protéines d'internalisation, sa capacité prolifératrice tient à la capacité de produire des exoenzymes qui transforment le tissu environnant en nutriments nécessaires à la croissance bactérienne dont les facteurs *Agr* et *Sar* en sont les régulateurs. Comparé aux autres bactéries, le SA entraîne des lésions davantage destructrices.

En parallèle, l'adhésion et la prolifération bactérienne entraînent l'afflux de cellules de l'inflammation (polynucléaires neutrophiles, plaquettes, macrophages), ceci entretenant le contexte inflammatoire propice à l'adhésion du SA.

2.1.2.1. Destruction valvulaire cardiaque et insuffisance cardiaque

Les complications cardiaques sont retrouvées dans environ un quart des patients atteints d'EI (19). La première complication est le risque d'insuffisance cardiaque, généralement liée à une atteinte des valves cardiaques. En effet, la prolifération bactérienne, avec ses facteurs de virulence, et l'environnement pro-inflammatoire *in situ* provoquent la destruction tissulaire de la valve atteinte, pouvant aller jusqu'à une rupture des cordages. La destruction valvulaire peut être de taille variable, et entraîner une insuffisance valvulaire, puis cardiaque de gravité également variable, allant de la péricardite, l'insuffisance aortique, ou mitrale, à l'insuffisance myocardique.

De manière encore plus grave, un abcès péri-valvulaire peut se former, généralement dans la zone du trigone inter-aortico-mitral, et pouvant mesurer jusqu'à 2-3 cm de diamètre. Il s'agit alors d'une indication majeure à la chirurgie d'urgence. Par ailleurs, il est fortement associé au risque embolique : sur une étude incluant 73 patients atteints d'EI, l'équipe d'Omari et al. développe que les complications emboliques sont deux fois plus importantes chez les patients présentant un abcès péri-valvulaire (20).

2.1.2.2. Atteintes systémiques

Au niveau des grandes artères mais aussi des petits vaisseaux, le risque encouru est l'embolie septique conduisant à l'occlusion artérielle et à l'infarctus viscéral, ou à l'anévrysme mycotique. Selon le lieu atteint (cerveau, rein, foie, poumons, rate), les manifestations cliniques sont diverses, allant de l'embolie pulmonaire, l'infarctus rénal ou splénique, l'ischémie des extrémités, la paralysie, la cécité, à l'accident vasculaire cérébral (AVC)... Ces complications peuvent révéler l'EI.

Le risque embolique est corrélé à la taille de la végétation d'EI. Sur 384 patients atteints d'EI, une végétation supérieure à 10 mm de diamètre et l'instabilité de la végétation se sont

révélées être prédictives du risque embolique, en particulier avec le SA et les Streptocoques, et une taille de végétation supérieure à 15 mm est fortement prédictif de la mortalité à un an. Par ailleurs, il dépend également du germe impliqué. Les complications emboliques sont plus fréquemment retrouvées dans les EI à SA et à *Streptococcus bovis* (21).

Au sein des complications neurologiques, sont observées : AVC, abcès cérébral, méningites, méningo-encéphalites, hémorragie cérébrale suite à une rupture d'anévrisme... Les formes symptomatiques sont retrouvées dans environ un tiers des patients atteints (22–24), tandis que les formes silencieuses seraient encore plus importantes.

De plus, l'infection bactérienne induit la formation d'anticorps de diverses natures tels que le facteur rhumatoïde, les anticorps liant le système du complément, ou encore les anticorps dirigés contre la bactérie elle-même. Les mécanismes immunologiques induits provoquent des complications au niveau rénal de type glomérulonéphrite, par la formation et le dépôt de complexes immuns.

Hormis ses propres mécanismes d'interaction avec les cellules endothéliales, le SA possède de nombreux autres mécanismes, en particulier avec les plaquettes sanguines. L'interaction SA - plaquettes trouve son intérêt dans le fait que les plaquettes, avec la fibrine, sont des constituants majeurs de la végétation d'EI.

2.2. Mécanismes d'interaction *Staphylococcus aureus* – plaquettes

Les recherches concernant les mécanismes d'interaction entre bactéries et plaquettes ne sont pas récentes, et il est devenu de plus en plus évident que les plaquettes ne sont pas de simples fragments cellulaires impliquées uniquement dans l'hémostase primaire.

En 1971, Clawson et White (25) font plusieurs observations *in vitro* : après mise en contact d'un concentré plaquettaire lavé avec un concentré de bactéries de diverses espèces dont le SA, le signal de transmission en néphélémétrie augmente, ce qui traduit une induction de l'agrégation plaquettaire en présence de bactéries. L'interaction SA- plaquettes est celle qui provoque l'agrégation plaquettaire la plus rapide et la plus forte par rapport aux autres micro-organismes. Par ailleurs, il semble nécessaire d'agiter le milieu réactionnel pour favoriser l'agrégation plaquettaire, et celle-ci est dépendante de la concentration bactérienne, ce qui suggère un contact direct entre plaquettes et SA pour favoriser l'agrégation plaquettaire.

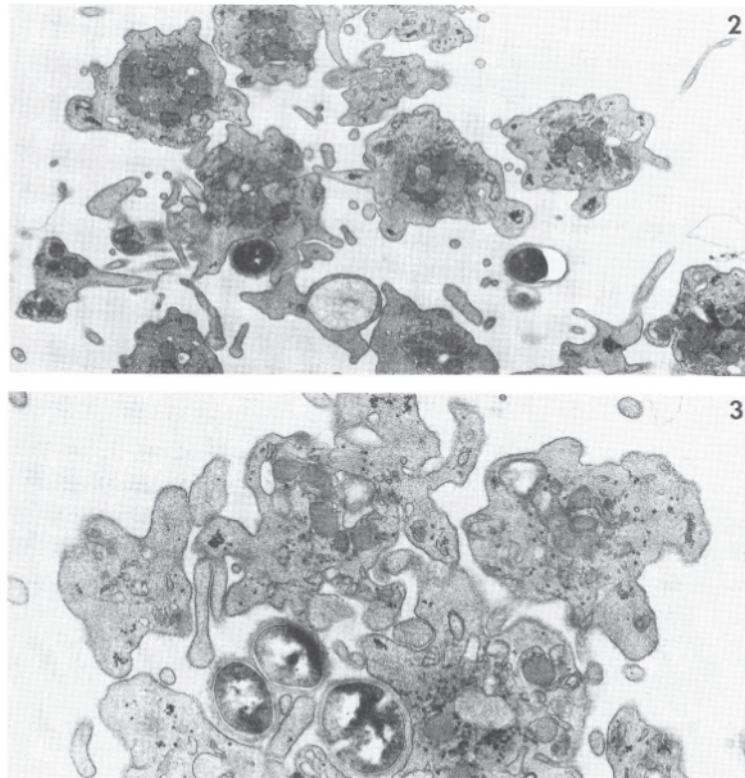


Figure 8. Agrégation plaquettaire en présence de *Staphylococcus aureus* (souche 502A).

D'après Clawson C. et al., 1980.

Dans le cadre des EI, l'analyse d'un thrombus néo-formé au niveau myocardique a permis de démontrer la présence de bactéries au sein du clou plaquettaire (26). Ces premières observations ont permis d'émettre l'hypothèse d'une stabilisation du thrombus fibrino-plaquettaire par le SA via l'utilisation d'une coagulase appelée aussi « clumping factor ».

Actuellement, trois grands mécanismes d'interaction entre le SA et les plaquettes peuvent être distingués :

- La liaison entre le SA et les protéines plasmatiques, elles-mêmes ligands des récepteurs plaquettaires : c'est un mécanisme indirect.
- La liaison directe entre le SA et les plaquettes.
- Liaison entre produits de sécrétion bactériens liant les plaquettes, en particulier les toxines (27), et les plaquettes.

2.2.1. Internalisation de SA au sein des plaquettes

Les équipes de Clawson et de Youssefian ont pu observer occasionnellement l'internalisation de SA dans les plaquettes (28–30). Les images en microscopie électronique montrent qu'il s'agit de véritables vacuoles indépendantes du système canaliculaire plaquettaire. Des marquages immuno-histochimiques ont aussi été effectués et révèlent la présence de marqueurs d'activation plaquettaire tels que CD62 et GPIIb/IIIa, mettant ainsi en lien l'activation plaquettaire et le phénomène d'internalisation de SA.

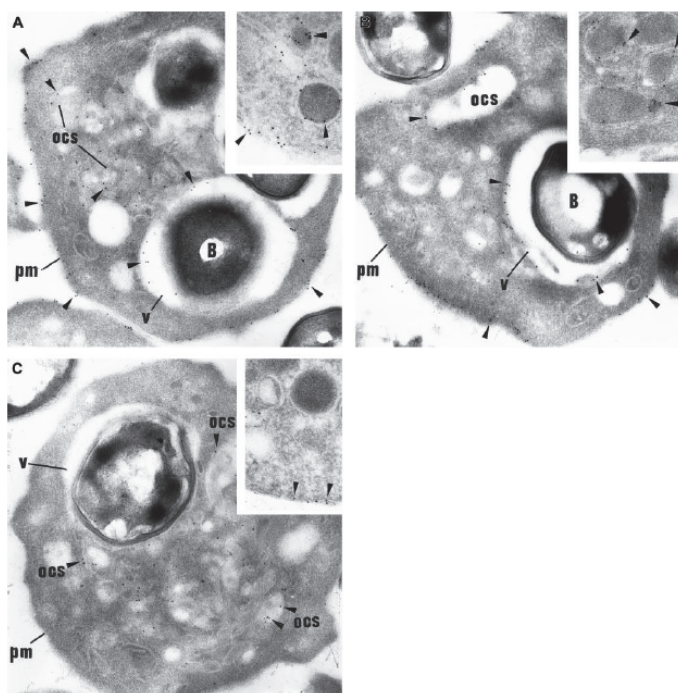


Figure 9. Internalisation plaquettaire de *Staphylococcus aureus* en microscopie électronique.

D'après Youssefian et al., 2002.

Afin de mieux comprendre son mécanisme, il est intéressant de comparer le SA à d'autres germes. Il s'avère que pour SA, il semble nécessaire d'activer en amont les plaquettes, notamment via la voie de l'ADP, alors qu'elle ne semble pas nécessaire pour *Porphyromonas gingivalis* par exemple. La différence notable dans l'étude menée est la nature Gram positif ou Gram négatif du germe impliqué, qui pourrait expliquer la différence d'internalisation (31).

Les conséquences de cette phagocytose plaquettaire de SA peuvent être double. D'une part, nous comprenons aisément que le SA trouve son propre intérêt puisqu'il échappe ainsi au système immunitaire circulant. D'autre part, il s'avère que les vacuoles contenant le SA et les granules α plaquettaires peuvent fusionner. Or, ces granules contiennent des molécules bactéricides (voir section c.). Les plaquettes peuvent donc jouer un rôle antibactérien au travers d'un mécanisme de virulence de SA.

2.2.2. Agrégation plaquettaire

Le SA possède de nombreuses protéines capables d'interagir avec les plaquettes, mais le nombre de récepteurs plaquettaires impliqué est plus réduit. Puisqu'un même récepteur est impliqué dans plusieurs de ces trois grands mécanismes, nous traiterons ces interactions par type de récepteur.

2.2.2.1. Interaction avec le récepteur GPIIb/IIIa plaquettaire

La GPIIb/IIIa est la plus abondante des glycoprotéines de surface plaquettaire, et est spécifiquement exprimée par les plaquettes et mégacaryocytes. Egaleme nt retrouvée au niveau de la membrane des granules alpha, elle est indispensable à l'adhésion et à l'activation plaquettaire. En effet, suite à l'activation par différentes voies (ADP, TXA₂), et en présence de calcium, l'expression de la GPIIb/IIIa peut augmenter jusqu'à 50 % de plus. Par ailleurs, un changement de conformation protéique se produit, permettant ainsi la liaison au fibrinogène et au facteur von Willebrand avec une grande affinité, lesquels amorcent l'agrégation plaquettaire par un système de pontage protéique.

Deux types d'interaction peuvent se produire entre la GPIIb/IIIa et le SA. La première est une adhésion indirecte par liaison entre la GPIIb/IIIa plaquettaire et les molécules d'adhésion bactériennes, les MSCRAMMs, via une liaison au fibrinogène ou à la fibronectine.

Les MSCRAMMs, citées précédemment, regroupent un ensemble d'adhésines staphylococciques de surface couplées au peptidoglycane du SA, ayant toutes des caractéristiques structurales communes. Elles comprennent ClfA (Clumping Factor A) comme protéine d'adhésion principale, ClfB, FnBPA (Fibronectin Binding Protein) et FnBPB, molécules produites et exprimées à la surface du SA, surtout lors de la phase initiale de prolifération bactérienne.

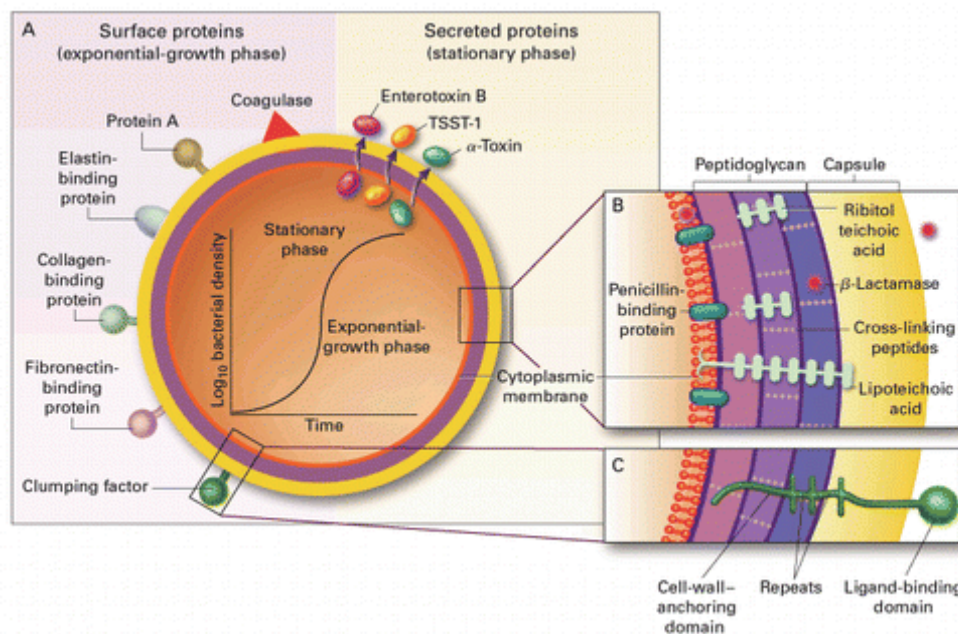


Figure 10. Diversité des protéines produites par *Staphylococcus aureus*.

D'après Franklin D et al., 1998.

L'équipe de Kerrigan a pu observer l'absence d'agrégation plaquettaire sur la souche mutée ayant perdu le Clf A, alors que pour la souche ClfA positive, l'agrégation plaquettaire se produit. L'adhésion plaquettaire est obtenue en utilisant du fibrinogène fixé à la place du SA immobilisé, mais pas l'agrégation plaquettaire. Par ailleurs, il apparaît que des immunoglobulines fixant le FcγRIIa (récepteur II a du fragment constant des immunoglobulines IgG) des plaquettes d'une part et le ClfA de l'autre soient nécessaires en combinaison avec le fibrinogène afin d'induire l'agrégation plaquettaire (32).

L'implication de FnBPA et FnBPB a été mis en évidence par plusieurs équipes, dont l'équipe de Fitzgerald en 2005. L'incubation de SA mutés pour les FnBPs ou non avec des plaquettes humaines montre que l'expression de formes tronquées de ces protéines exprimant le domaine A et la région BCD suffit à activer les plaquettes sanguines. Par ailleurs, l'importance des immunoglobulines dans l'interaction avec les plaquettes est à nouveau soulignée (33).

Si les MSCRAMMs lient toutes le fibrinogène, les sites de fixation se révèlent être différents. En effet, ClfA, FnBPA et FnBPB se lient à la région C-terminale de la chaîne γ du fibrinogène. Quant à ClfB, il se lie à la région C-terminale de la chaîne α. Quoiqu'il en soit, quelque soit le site de fixation des protéines bactériennes, la liaison indirecte à la GPIIb/IIIa par

cette voie entraîne l'activation d'une signalisation plaquettaire aboutissant à l'agrégation plaquettaire.

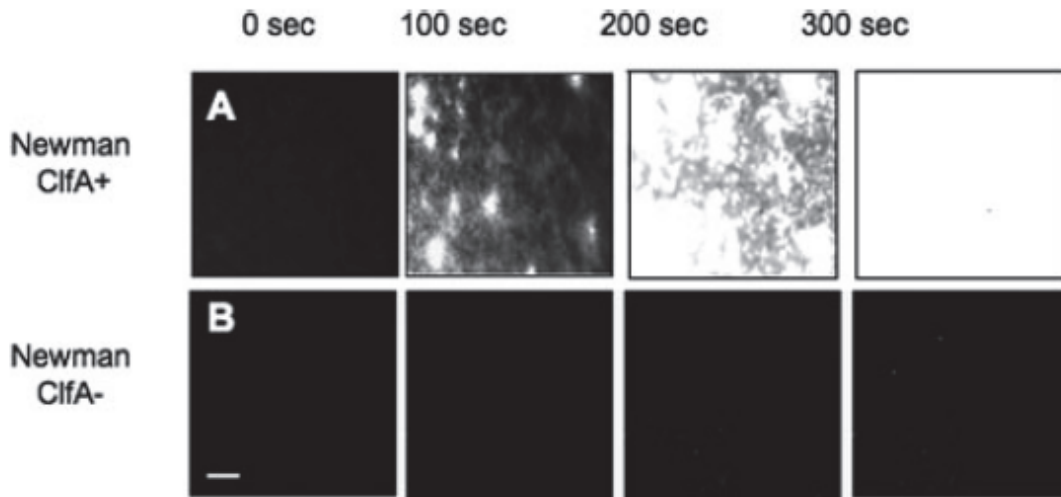


Figure 11. Agrégation plaquettaire sur souche Newman de *Staphylococcus aureus* immobilisé.

D'après Kerrigan et al., 2011.

La deuxième interaction possible est une adhésion directe de la GPIIb/IIIa au SA via un de ses récepteurs protéiques appelé Isd (Iron-regulated surface determinant). La protéine Isd du SA a la capacité de lier l'hème de l'hémoglobine et l'internaliser afin de l'utiliser comme source de fer. Les sites de fixation précis au niveau de la GPIIb/IIIa sont quant à eux encore peu connus, mais l'utilisation d'anticorps anti-GPIIb/IIIa avant l'ajout d'Isdb bloque l'agrégation plaquettaire, ce qui prouve la spécificité de la liaison IsdB – GPIIb/IIIa. Plus précisément, en l'absence d'IsdB, les plaquettes n'agrègent pas, alors qu'on observe la persistance de l'agrégation plaquettaire en l'absence d'IsdA et IsdH. IsdB semble être indispensable dans la liaison aux plaquettes pour induire leur agrégation (34).

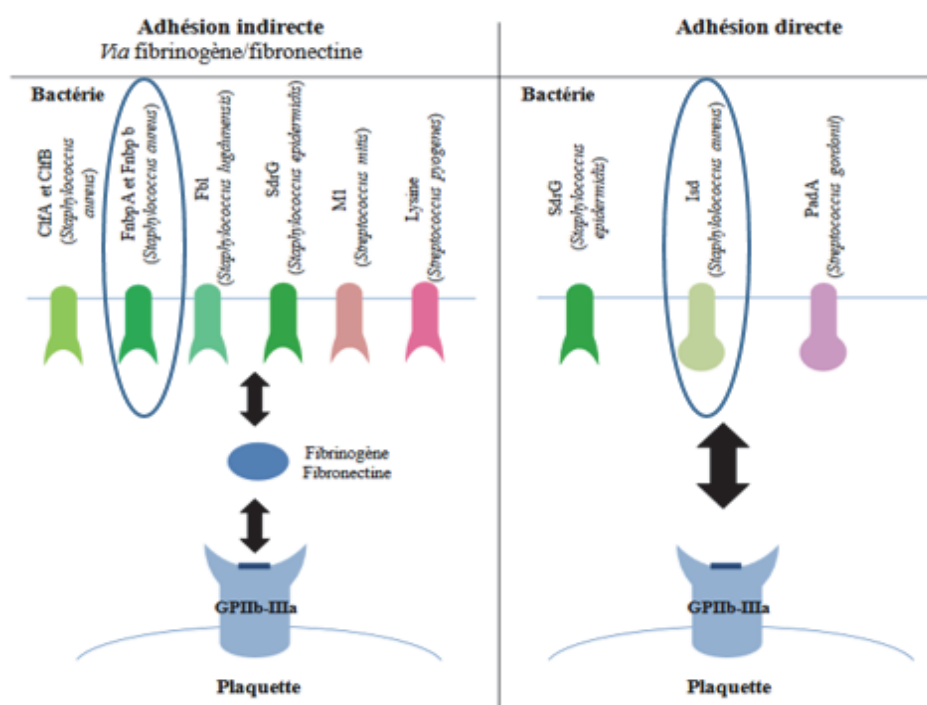


Figure 12. Implication de la GPIIb-IIIa dans la liaison bactérie-plaquettes.

D'après Hamzeh-Cognasse et Al., 2015.

2.2.2.2. Interaction avec le récepteur GPIb plaquettaire

La GPIb est une glycoprotéine de membrane spécifiquement plaquettaire constituée d'une chaîne lourde α (145kDa) et d'une chaîne légère β (22 kDa) liées par un pont disulfure. Récepteur pour le facteur von Willebrand, elle intervient dans la phase d'adhésion plaquettaire. La GPIb fait partie d'un complexe hétéroprotéique avec la GPV et la GPIX.

Il a été décrit par Siboo et al. que le SA possédait une protéine de membrane riche en sérine nommée Srp A (ou Sra P), qui se lie directement à la GPIb α plaquettaire et favorise l'adhésion du SA à la plaquette, et donc à la végétation d'endocardite dans notre cas (35). Par ailleurs, l'effet de Sra P est retrouvé *in vivo* puisque la souche déficiente en Sra P inoculée chez un modèle de lapin développe une forme moins virulente de l'infection d'endocardite.

Un type d'interaction par liaison indirecte a aussi été décrit et implique une des protéines de surface majeures de SA, la protéine A. Première MSCRAMM à avoir été décrite chez SA et retrouvée dans plus de 90% des souches de SA (36), la protéine A est une exoprotéine de 42

kDa à 5 domaines extracellulaires présente au niveau de la paroi du SA et également sécrétée. Elle est reconnue au niveau de ses domaines extracellulaires par des anticorps anti-protéine A, qui peuvent se lier au FcγRIIa des plaquettes (37). Cette liaison entraîne l'activation, l'agrégation plaquettaire et la libération du contenu granulaire des plaquettes.

Une autre possibilité est la liaison au facteur von Willebrand (38). Ce dernier se liant à la GPIb plaquettaire, il agit comme pont de liaison entre le SA et les plaquettes (39). Il a été prouvé que la liaison de la protéine A au facteur von Willebrand n'était pas la seule voie d'adhésion plaquettaire puisque l'utilisation d'anticorps anti facteur von Willebrand n'inhibe que partiellement l'adhésion plaquettaire (40).

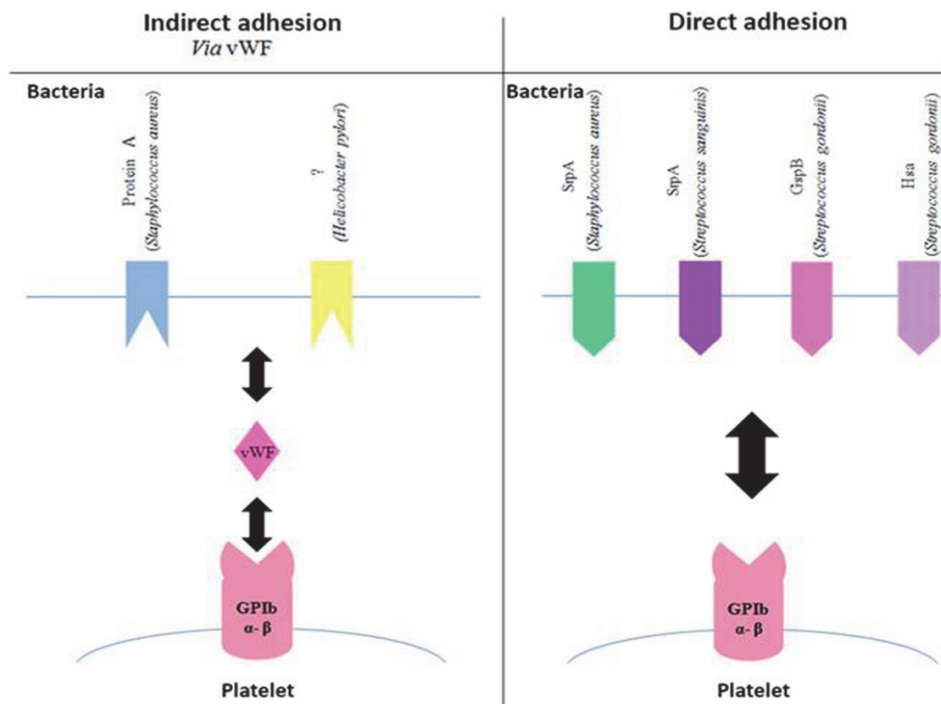


Figure 13. Implication de la GPIb dans l'adhésion bactérienne plaquettaire.

D'après Hamzeh-Cognasse et Al., 2015.

2.2.2.3. Autres mécanismes d'interaction SA – plaquettes et agrégation plaquettaire

2.2.2.3.1. Toxines staphylococciques

Le SA est doté d'une capacité à sécréter des toxines bactériennes. Parmi elles, on note l'alpha-toxine, toxine hémolytique. Il s'agit de la première exotoxine ayant été décrite chez SA. Agissant comme une porine, elle se lie à la membrane plaquettaire au niveau de la bicouche lipidique, constituant un pore transmembranaire et induisant ainsi un flux ionique calcique. L'effet induit n'est non pas la lyse plaquettaire mais l'activation et l'agrégation plaquettaire (41). De même, les SSL-toxines (*Staphylococcal Super antigen Like*) sont une grande famille de toxines produites par le SA, mais aussi *Streptococcus pyogenes*. Parmi elles, il a été montré que le SSL5 était capable d'activer la GPIIb/IIIa et la GPVI, et d'induire l'agrégation plaquettaire (42).

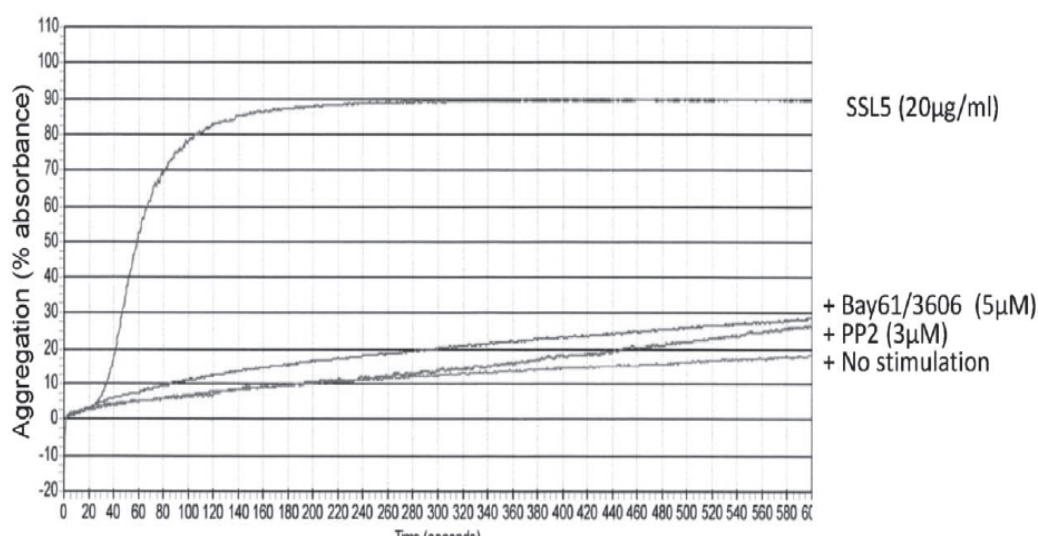


Figure 14. Agrégation plaquettaire induite par le SSL5.

Sur plaquettes lavées, avec ou sans stimulation par SSL5. Bay61/3606 et PP2 : souches avec inhibiteurs de kinases.

D'après Hu et Al., 2011.(43)

2.2.2.3.2. Système du complément

Le système du complément regroupe toute une cascade protéique impliquée dans la réponse immunitaire innée. Dans le cadre d'une infection bactérienne, le système du complément est activé au sein de l'organisme dans le but d'éliminer le microorganisme responsable, via un système d'opsonisation (exemple : fragment C3b) et de lyse des cellules altérées (formation du complexe d'attaque membranaire ou CAM).

Il a été démontré qu'il pouvait favoriser l'activation et l'agrégation plaquettaire car des récepteurs au complément sont exprimés à la surface des plaquettes (44). Par exemple, le CR3 (Complement Recepteur 3) plaquettaire fixe les fragments C3b et peut entraîner l'agrégation plaquettaire par l'activation de la voie de l'acide arachidonique (45). Les plaquettes expriment aussi des récepteurs pour le fragment C1q et ainsi que pour les anaphylatoxines C3a et C5a, pouvant aussi entraîner l'agrégation plaquettaire. Ces effets ne sont cependant pas retrouvés *in vivo* (46,47). Il a aussi été décrit que ClfA et ClfB peuvent induire une agrégation plaquettaire complément-dépendante (27,48,49).

2.2.2.4. Conclusion

Si les diverses voies d'interaction décrites précédemment conduisent à l'agrégation plaquettaire et donc au maintien du mécanisme de la végétation d'EI, l'interaction SA – plaquettes est bien plus complexe et comprend également une réponse immunitaire de la part des plaquettes.

2.2.3. Activité antibactérienne plaquettaire

2.2.3.1. Place des plaquettes dans la réponse immunitaire cellulaire

Les plaquettes sont dotées d'un certain nombre de molécules exprimées en surface de leur membrane, qui sont également retrouvées à la surface des polynucléaires neutrophiles et monocytes tels que le CD36 (GPIV) ou le FcγRII, impliquées dans la réponse immunitaire innée. La présence de récepteurs aux chimiokines CCR1, CCR3, CCR4, ainsi que CXCR4 rejoint celle des cellules effectrices de l'immunité. Enfin, les granules plaquettaires contiennent des molécules réactives de l'oxygène à activité microbicide, mécanisme rejoignant celui des

polynucléaires neutrophiles. Néanmoins, la libération de ces molécules n'a pas lieu dans les vacuoles de phagolysosomes, mais plutôt dans le milieu extracellulaire. D'autres molécules sont susceptibles d'être libérées par les plaquettes au cours d'un processus infectieux : facteur 4 plaquettaire PF4, protéine basique plaquettaire PBP, CTAP3 (Connective Tissue Activating Peptide 3). Elles sont regroupées sous le terme de PMP pour Platelet Microbicidal Proteins. Ces dernières sont détaillées plus loin. L'ensemble de ces mécanismes décrits reflètent l'implication des plaquettes dans la réponse anti-infectieuse (50).

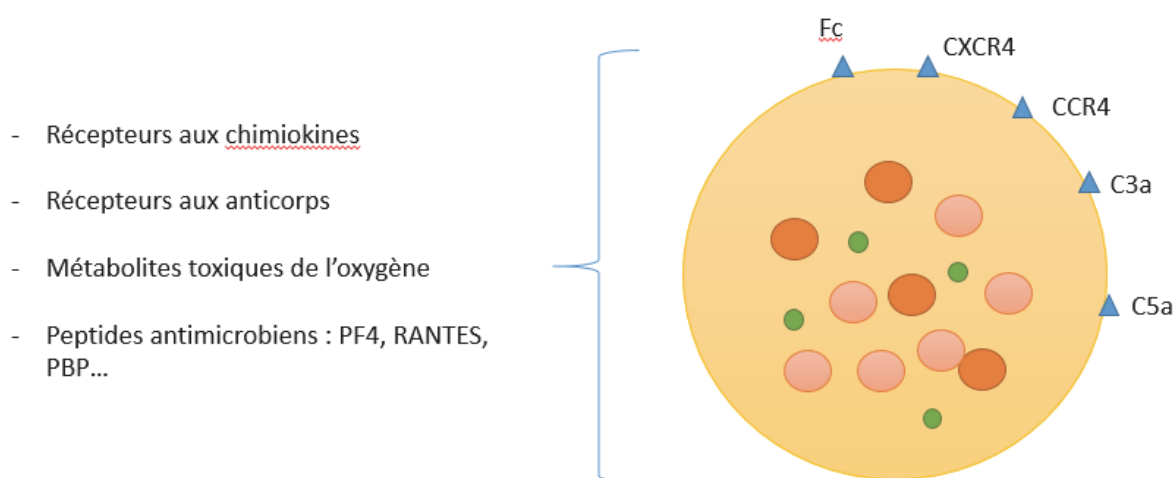


Figure 15. Arsenal plaquettaire antimicrobien.

2.2.3.2. Activation du système du complément

De manière intéressante, les plaquettes possèdent à leur surface un récepteur pour le C1q, le gC1q-R. En effet, Nguyen et al. prouvent l'existence d'une interaction entre ce récepteur et la protéine A de SA : utilisant un système de compétition avec de la protéine A biotinylée, l'équipe de Nguyen montre la spécificité de la liaison (51). L'activation plaquettaire favorise l'expression accrue du récepteur (52). D'autre part, le CD62P, marqueur d'activation plaquettaire de la famille des intégrines, peut lier le fragment C3b du complément. Les conséquences sont double : une activation du complément avec risque de lyse de la plaquette, mais aussi une dégranulation et libération de C1 inhibiteur depuis les granules alpha plaquettaires, qui permet de réguler la réponse immunitaire (42).

2.2.3.3. Libération des tPMP

L'effet antibactérien des plaquettes sur SA a été observé par Kraemer et al. en 2011. En effet, en incubant le SA en présence de plaquettes, la croissance bactérienne était inhibée. Mais c'est l'équipe de Yeaman qui mettra en évidence les molécules antibactériennes produites par les plaquettes, et les regroupera sous le terme de PMP pour Platelet Microbicidal Protein (53).

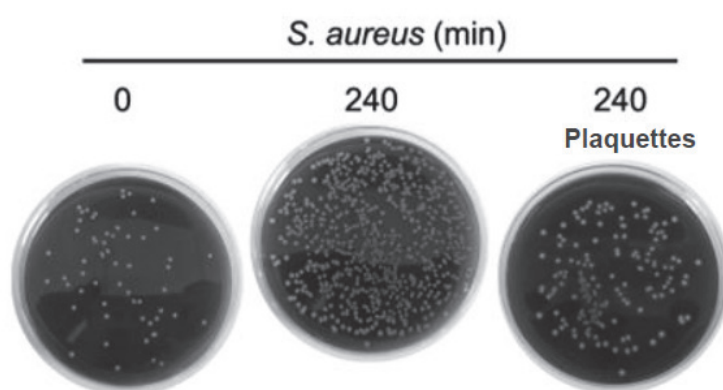


Figure 16. Inhibition de la croissance de *Staphylococcus aureus* en présence de plaquettes.

D'après Kraemer et al., 2011.

Les plaquettes peuvent sécréter des protéines appelées **tPMP** (thrombin-induced Platelet Microbicidal Protein). Cette sécrétion est dépendante de la présence de thrombine qui possède une activité de protéolyse permettant le clivage des PMP en deux sous-unités actives (54). Il a été décrit par l'équipe de Bayer et celle d'Azizi que l'alpha-toxine staphylococcique purifiée présente en excès favorisait plutôt la libération de PMP par les plaquettes de lapin *in vitro* (55,56). Par ailleurs, Kraemer et al. mettent aussi en évidence l'hBD-1 pour Human Beta Defensin 1, PMP sécrétée en réponse à l' α -toxine de SA.

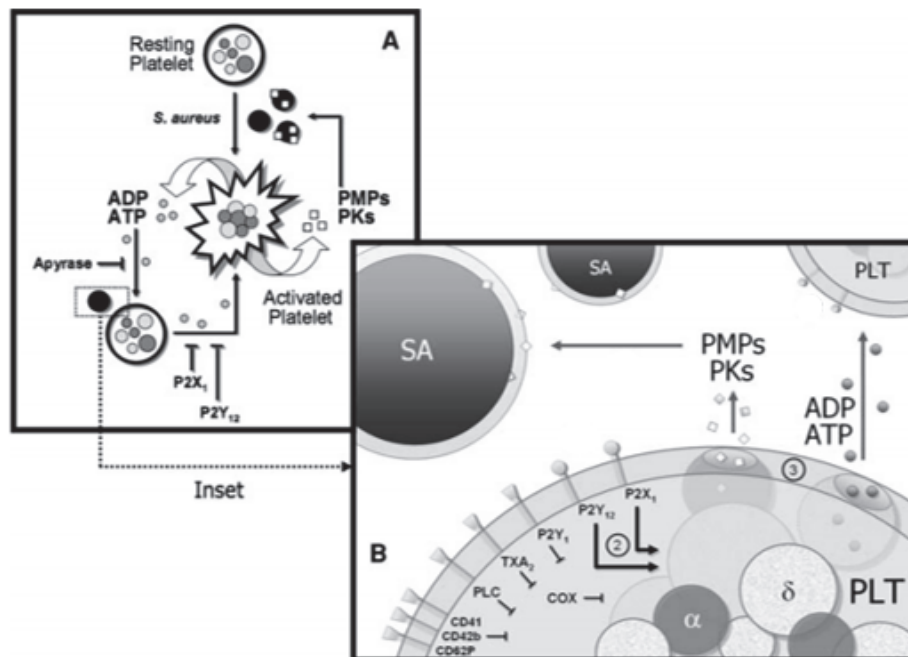


Figure 17. Interaction Plaquettes et *Staphylococcus aureus*.

D'après Yeaman M., 2010 (53).

Chez l'homme, ces PMP sont de diverses natures. Par exemple, tPMP 1 possède une activité bactéricide à l'égard de SA en déstabilisant sa membrane et la rendant perméable. Il s'avère que la sensibilité à tPMP 1 dépend de la souche de SA. En effet, dans un modèle d'endocardite *in vitro*, Mercier et al. montrent que l'effet bactéricide de tPMP 1 est significatif chez la souche sensible au tPMP 1, tandis qu'il n'est pas retrouvé chez la souche résistante. Les plaquettes contribueraient donc à limiter la prolifération de SA au niveau de la végétation d'endocardite (57). De plus, l'équipe de Wu observe une corrélation entre l'augmentation du risque d'EI et la résistance à tPMP 1 (58). Cette observation est retrouvée par Fowler et al. dans une étude *in vitro* (59); cependant, la sévérité de l'EI n'est pas associée à cette résistance. En 2002, l'équipe de Kupferwasser et al. montrent que l'inoculation de souches de SA sensibles au tPMP chez le lapin entraînait la formation de végétations d'EI de taille réduite par rapport à une souche résistante au tPMP, ainsi qu'une bactériémie plus faible. Les complications valvulaires, cardiaques et valvulaires étaient également significativement plus faibles (60).

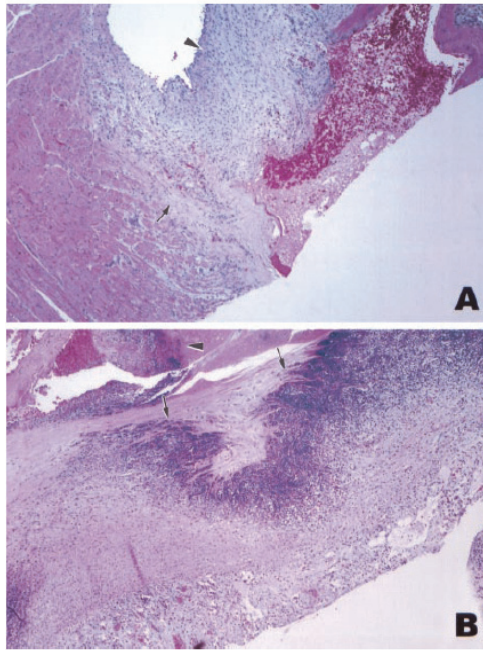


Figure 18. Coupes de valves cardiaques chez un modèle de lapin atteint d’EI à SA.

A : inoculation avec une souche de SA tPMP-sensible avec préservation du bord de la valve ;

B : inoculation avec une souche de SA tPMP-résistante ; abcès valvulaire avec végétation apparente.

D’après Kupferwasser et al., 2002.

Nous pourrions donc aisément en conclure qu’il semble inutile d’utiliser un antiagrégant plaquettaire dans l’EI car les fonctions antibactériennes des plaquettes seraient réduites. Or, il semble que limiter l’adhésion et l’agrégation plaquettaire est possible sans empiéter sur la réponse antimicrobienne, notamment la sécrétion des tPMP. Nous partons de cette hypothèse dans le cadre de notre étude afin d’appuyer l’effet bénéfique de l’aspirine dans l’EI à SA.

2.2.4. Conclusion

La plupart des effets observés l’ont été sur des modèles *in vitro*. Cependant, ces effets peuvent être également retrouvés en situation *in vivo*. Pour cela, des études ont été menées en reproduisant au mieux les conditions rhéologiques réelles du flux sanguin. L’équipe de Kerrigan montre alors que lorsque SA est immobilisé, les plaquettes provenant d’un flux de perfusion élevé adhèrent très fortement, et une agrégation plaquettaire très rapide peut

s'observer (32). Autre exemple, l'effet pro-agrégant du ClfA a été confirmé sur un modèle de souris (61). De même, la protéine Sra P (ou Srp A) est bien un facteur de virulence du SA dans l'EI (35). Cependant, l'effet des MSCRAMMs seraient plus modéré dans l'EI à SA.

Par ailleurs, il est incontestable que les plaquettes jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire. Non seulement elles possèdent des récepteurs reconnaissant de multiples protéines bactériennes, mais elles peuvent aussi être activées et induire une réponse immunitaire cellulaire.

Dans le cadre de l'EI à SA, il existe ainsi un certain équilibre entre les effets pro-agrégants plaquettaires induits, qui entretiennent le développement de la végétation, et les effets anti-bactériens dus aux interactions plaquettes-neutrophiles et l'activation du complément. La part de chacun de ces effets est difficilement évaluable *in vivo*. Cependant, puisque les plaquettes sont constitutionnelles de la végétation de l'EI, empêcher leur agrégation semble évident afin de diminuer le risque embolique. C'est pourquoi nous nous intéressons dans une seconde partie à l'impact de l'aspirine dans le risque embolique de l'EI à SA.

PARTIE II : ASPIRINE ET ENDOCARDITES INFECTIEUSES
A STAPHYLOCOCCUS AUREUS

1. Impact de l'aspirine au long cours dans les EI à SA : état de la littérature

De manière intéressante, William Osler avait déjà décrit les plaquettes en 1873 sans en connaître réellement l'existence, avant sa découverte des microorganismes dans l'endocardite infectieuse. Mais ce n'est que vers les années 60 que la physiologie plaquettaire fut réellement décrite. Les plaquettes sont, avec la fibrine et les protéines plasmatiques, les constituants principaux de la végétation d'EI. Elles se présentent donc comme des cibles thérapeutiques privilégiées. En 1967, Weiss met en évidence l'effet anti-agrégant plaquettaire de l'aspirine, ou acide acétylsalicylique. Les principaux acteurs impliqués dans l'activation des plaquettes tels que l'acide arachidonique, les cyclo-oxygénases, le thromboxane A2 sont alors décrits. Depuis, l'aspirine est devenue le traitement de première intention parmi les anti-agrégants plaquettaires.

Le mode d'action de l'aspirine consiste en l'inhibition des cyclo-oxygénases COX1 et COX2 et ainsi l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Au niveau plaquettaire, la conséquence est l'inhibition de la production de thromboxane A2, bloquant ainsi une des voies d'activation et d'agrégation plaquettaire. C'est sur ce rationnel que plusieurs études ont été menées pour évaluer l'impact de l'aspirine dans les EI. Cependant, l'état de la littérature montre des discordances entre les diverses études expérimentales sur modèles animaux, les études rétrospectives et études prospectives. Nous décrivons ci-dessous les résultats tirés de ces études.

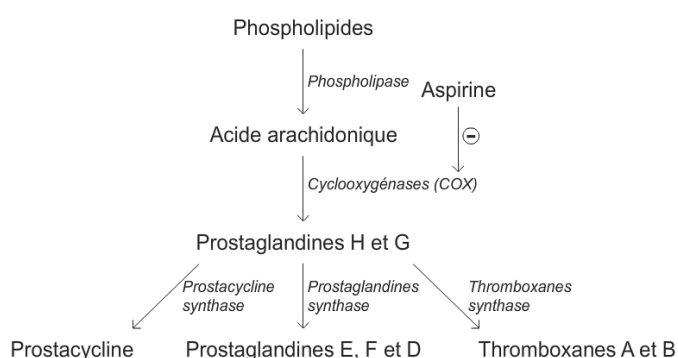


Figure 19. Aspirine et inhibition de la voie des cyclo-oxygénases.

D'après Planet-Vie, 2010.

1.1. Etudes expérimentales sur modèles animaux

Les études de l'impact de l'aspirine sur le risque embolique dans les endocardites infectieuses remontent à plusieurs années déjà.

En effet, une première étude de Nicolau et al.(62) datant de 1993 effectuée sur un modèle de lapin montre une diminution significative de 30% de la taille des végétations d'endocardite à SA ainsi qu'une réduction de 84% du titre des bactéries au niveau des végétations.

Forte de ces résultats, l'équipe de Nicolau a continué les recherches afin de déterminer la dose optimale d'aspirine permettant la réduction de la taille de la végétation (63). En induisant une endocardite à SA méti-sensible chez le lapin, et en administrant de l'aspirine en plus de l'antibiothérapie, il semble que l'aspirine soit efficace à faible dose (10 mg/kg/j), notamment si le traitement est rapidement instauré. L'étude de Nicolau montre ainsi une réduction significative de la taille de la végétation aux doses de 1 et 10 mg/kg/j. Une action synergique entre l'antibiothérapie et l'aspirine peut être suggérée.

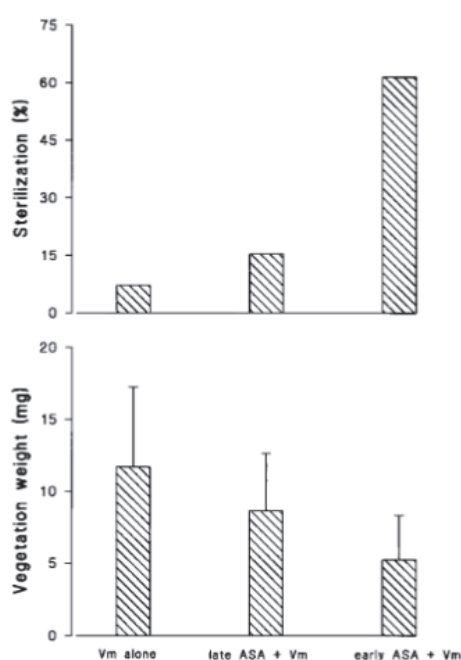


Figure 20. Taille de la végétation et pourcentage de valve aortique stérile sous traitement par vancomycine (Vm) seule, vancomycine + aspirine (ASA) tardive, et vancomycine + aspirine précoce.

D'après Nicolau P. et al., 1995.



Par ailleurs, la même équipe étudie l'utilisation de l'aspirine seule ou en association avec la ticlopidine dans un modèle d'EI à SA induite chez le lapin. Les résultats portant sur un échantillon de 67 lapins révèlent une différence significative concernant la taille de la végétation entre le groupe associant les deux antiagrégants plaquettaires et le groupe contrôle. Néanmoins, l'aspirine et la ticlopidine testées en monothérapie ne montrent pas de résultats significatifs. Le second critère de jugement, la densité bactérienne au sein de la végétation, n'a pas permis d'établir de différence significative en présence d'antiagrégant plaquettaire (64).

Regimen	<i>n</i>	Weight (mg)	Log ₁₀ (CFU/g)
Untreated	17	9.66 ± 7.40	8.90 ± 1.00
Aspirin	15	5.99 ± 7.13	9.15 ± 0.97
Ticlopidine	16	6.30 ± 5.93	8.29 ± 1.46
Aspirin plus ticlopidine	19	3.86 ± 2.77 ^a	8.95 ± 0.94

^a Significant different versus control, *P* < 0.05.

Figure 21. Taille de la végétation de valve aortique et densité bactérienne en présence ou non d'antiagrégant plaquettaire.

D'après Nicolau P. et al., 1998.

Une étude de Veloso et al. (65) suggère que l'association aspirine/ticlopidine permet une prophylaxie de l'EI à SA en réduisant la taille de la végétation. En effet, chez le groupe contrôle, l'incidence de l'EI est de 93% alors qu'elle tombe à 55% avec l'association aspirine/ticlopidine.

Il est également intéressant de relever les études animales menées sur d'autres germes responsables d'endocardite infectieuse. Allant dans le même sens, une seconde étude de Veloso et al. (66) associe l'aspirine et la ticlopidine chez le rat, et démontre que l'association d'antiagrégants plaquettaires permet de prévenir l'endocardite à *Enterococcus faecalis* : une réduction de la taille des végétations et une prévention de l'EI dans 73% des cas sont observés. Dans le cas de l'utilisation de l'aspirine seule, une diminution de la taille des végétations et une prévention de l'EI dans 31% des cas est observée. Cependant, la prévention de l'endocardite à *Streptococcus gallolyticus* ne s'observe qu'avec l'association d'antiagrégants (63% de prévention de l'EI), l'aspirine seule et la ticlopidine seule ne donnant pas de résultats significatifs. Ces divers résultats semblent montrer que l'implication de l'agrégation plaquettaire dans la végétation d'endocardite diffère selon le germe impliqué.

Enfin, l'équipe de Kupferwasser mène en 1999 une étude complète en travaillant sur un modèle de lapin. De manière intéressante, l'étude tente d'explorer les effets de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire, mais aussi les potentiels effets de l'aspirine sur SA. Pour cela, une étape préalable de pré-incubation en présence d'aspirine est réalisée, soit pour SA, soit pour les plaquettes (67).

Les résultats obtenus sont multiples. Premièrement, la virulence de SA n'est pas altérée puisque les CMI (Concentrations Minimales Inhibitrices) ne changent pas selon que SA soit pré-incubé en présence d'aspirine ou non. Cependant, sa capacité d'adhésion semble diminuer puisqu'une pré-incubation en présence d'aspirine diminue l'adhésion de SA à une matrice constituée de plaquettes et de fibrine. Deuxièmement, l'aspirine permet de réduire la taille des végétations ainsi que la densité bactérienne à une dose optimale évaluée à 8 mg/kg (figure 20). Ce résultat rejoint ceux des études précédemment décrites de Nicolau.

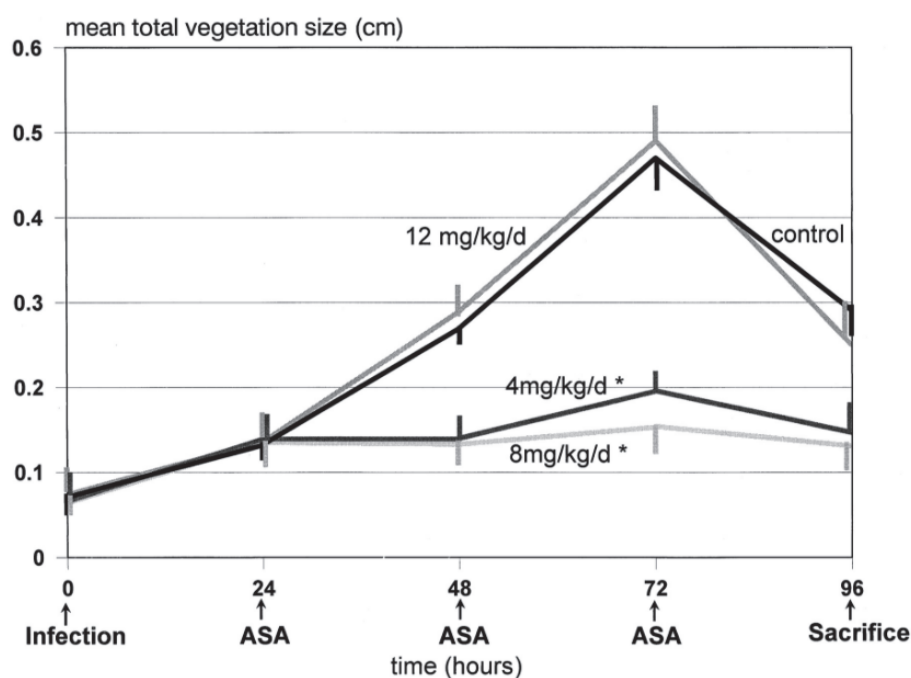


Figure 22. Taille moyenne des végétations d'endocardite à *Staphylococcus aureus* chez un groupe contrôle, et à 4, 8 et 12 mg/kg/jour d'aspirine.

D'après Kupferwasser et al., 1999.

Troisièmement, les complications à type d'infarctus rénal sont significativement diminuées lorsque l'aspirine est administrée à dose de 8 mg/kg, et la densité bactérienne au niveau rénal

est également diminuée. Cette dernière donnée représente le premier résultat positif dans le cadre d'une étude expérimentale portant sur les complications de l'EI.

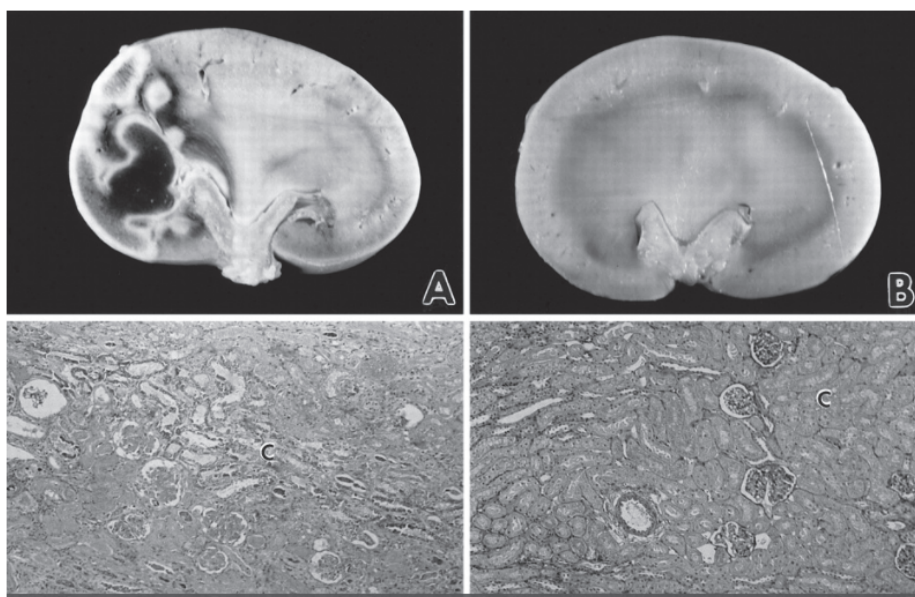


Figure 23. Coupes représentatives de reins de lapins atteints d'endocardite à *Staphylococcus aureus*.

A : absence de traitement par aspirine. B : aspirine à 8mg/kg/jour

D'après Kupferwasser et al., 1999.

1.2. Etudes rétrospectives et prospectives de cohortes

Peu d'études sont retrouvées dans la littérature concernant l'impact de l'aspirine sur le risque embolique dans les EI à SA.

Parmi elles, une étude rétrospective menée par Anavekar et al. (68) en 2007 compare la survenue d'événements emboliques entre un groupe de 475 patients sans antiagrégants plaquettaires et un groupe de 125 patients sous antiagrégants plaquettaires (98% sous aspirine), tous ayant le diagnostic posé d'EI. Le groupe sous antiagrégants plaquettaires présente 12% d'événements emboliques décrits contre 27,8% pour le groupe sans antiagrégants plaquettaires ($p < 0,001$), et ce, indépendamment de la dose d'aspirine journalière administrée (résultat non significativement différent entre aspirine ≤ 81 mg et ≥ 81 mg).

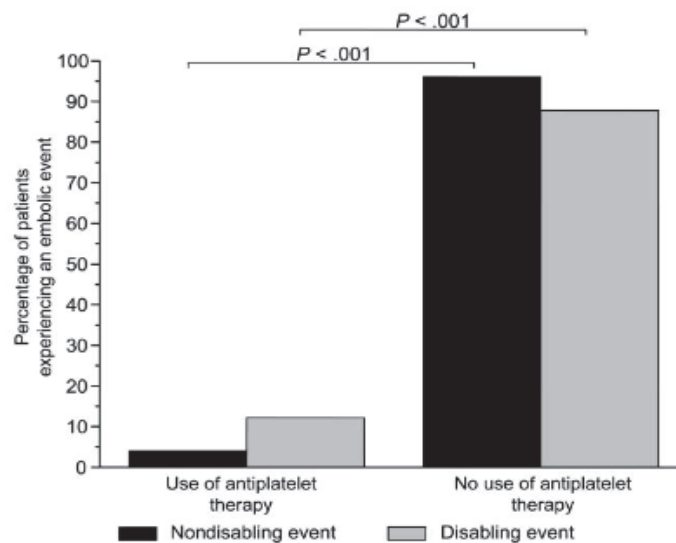


Figure 24. Pourcentage de patients ayant présenté un événement embolique avec ou sans traitement antiagrégant plaquettaire.

D'après Anavekar et Al, 2007.

Si l'aspirine semble permettre une diminution des complications durant toute la durée de l'hospitalisation, la mortalité à 6 mois est inchangée entre les deux groupes ; cependant, on observe que les populations ayant de l'aspirine au long cours ont des facteurs de risque cardiovasculaires plus sévères, il s'agit donc de patients présentant plus de facteurs de risque de morbi-mortalité par rapport au groupe sans aspirine.

Variable	OR (95% CI)	P
Embolic events		
Antiplatelet therapy (unadjusted)	0.35 (0.20–0.63)	<.001
Antiplatelet therapy (adjusted) ^a	0.36 (0.19–0.68)	.002
Death within first 6 months ^b		
Antiplatelet therapy (adjusted) ^a	0.29 (0.10–0.81)	.018

^a Model listed in appendix.

^b Two hundred one patients died.

Tableau 3. Evénements emboliques et mortalité à 6 mois sous antiagrégant plaquettaire.

D'après Anavekar et Al, 2007.

Par ailleurs, l'équipe canadienne de Pepin a évalué en 2009 le pronostic des patients traités par antiagrégant plaquettaire au long cours et atteints d'EI en évaluant la mortalité à 90 jours et les événements emboliques associés (69). Sur 241 patients, 75 étaient sous antiagrégant au long cours, dont 67 sous aspirine seule, 5 en association aspirine/clopidogrel, et 3 sous clopidogrel seul. 23 patients ont reçu un antiagrégant plaquettaire durant l'hospitalisation. Les résultats montrent que le traitement par antiagrégant plaquettaire au long cours ne permet pas de réduire les événements emboliques, mais est corrélé à une mortalité plus faible à 3 mois, et ce, indépendamment de la dose administrée. Cependant, il semble que l'effet bénéfique des antiagrégants serait bien meilleur dans le cadre d'EI autres qu'à SA. Cette observation n'est cependant pas statistiquement significative.

Enfin, une dernière étude a été menée en 2009 dans le but d'évaluer l'impact de l'utilisation de l'aspirine au long cours sur la réduction de la chirurgie de valve cardiaque dans les EI. Sur 670 patients, 132 étaient sous aspirine au long cours. On observe une diminution significative des actes de chirurgie dans le groupe (OR 0,58 [0,35 – 0,97], $p < 0,04$), en particulier dans les cas de régurgitation valvulaire, insuffisance cardiaque congestive, et abcès péri-annulaire qui sont des indications de chirurgie. Néanmoins, il n'y a pas de réduction des événements emboliques symptomatiques rapportés. Quant au risque hémorragique, il ne semble pas augmenté en présence d'aspirine (70).

Etonnamment, l'équipe d'Anavekar et al. conduit une nouvelle étude (71) en 2011 sur 283 patients qui montre des résultats plus mitigés. En effet, l'utilisation d'un antiagrégant (aspirine dans 96% des cas traités) au long cours ne semble pas significativement diminuer le risque embolique (24,1% de complications emboliques chez les patients traités par antiagrégant contre 39,5% pour les non traités, $P = 0,30$), contrairement à l'utilisation des statines au long cours (18,2% d'événements emboliques sous statines contre 39,4% sans statines, $p = 0,001$).

D'autres études montrent également des résultats discordants. Parmi elles, l'équipe de Chan et al. a mené deux études de cohorte (72,73) comparant des patients ayant une EI sous aspirine au long cours (dose moyenne de 325 mg) avec des patients ayant une EI sans aspirine. La première étude en 2003 compare en prospectif 60 patients sous aspirine pendant 4 semaines suivant le diagnostic, et 55 patients n'ayant pas reçu d'aspirine (placebo). Le risque embolique n'est pas inférieur dans le groupe sous aspirine (28,3% complications emboliques contre 20% dans le groupe sans aspirine, $P = 0,29$), et il semble y avoir au contraire une majoration du

risque hémorragique (OR 1,92 ; P = 0,0075 ; IC95% : [0,76 – 4,86]). Dans la seconde étude, ce sont des patients sous aspirine au long cours qui sont comparés en rétrospectif aux 55 patients du groupe placebo. Là aussi, les conclusions sont identiques, suggérant que l'aspirine n'a pas d'impact sur le risque embolique qu'elle soit prise au long cours ou précocement dans la prise en charge thérapeutique de l'EI. Néanmoins, ces études ne portent pas sur l'EI à SA en particulier.

Clinical outcome	No. (%) of patients		P
	Placebo arm (n = 55)	Long-term aspirin arm (n = 84)	
In-hospital mortality	6 (10.9)	10 (11.9)	1.000
Cardiac surgery	13 (23.6)	31 (36.9)	.136
Congestive heart failure	17 (30.9)	27 (32.1)	1.0
Embolism	14 (25.5)	18 (21.4)	.681
Major or minor bleeding	8 (14.5)	24 (28.6)	.065
Major bleeding, class ^a			
All	8 (14.5)	19 (22.6)	.279
A	3 (5.5)	7 (8.3)	
B	5 (9.1)	12 (14.5)	
C	1 (1.8)	2 (2.4)	
Minor bleeding	2 (3.6)	9 (10.7)	.200

NOTE. A, intracranial or retroperitoneal bleeding; B, bleeding with a decrease in the hemoglobin concentration of >20 g/L or a requirement of blood transfusion; C, bleeding into a confined space causing severe morbidity, such as pericardial hematoma and perispinal hematoma.

^a Some patients had >1 type of major bleeding.

Figure 25. Evolution des patients atteints d'endocardite du cœur gauche avec ou sans prise d'aspirine au long cours.

D'après Chan et al., 2008.

Finalement, le nombre d'études menées concernant cette question est encore peu élevé pour pouvoir y répondre, et leurs résultats encore trop discordants. Dans l'optique de pouvoir mieux répondre à la question concernant l'impact du traitement par aspirine au long cours sur le risque embolique, nous avons entrepris de mener une étude observationnelle sur notre population de patients à EI à SA entre 2010 et 2015.

2. Travail personnel: étude rétrospective sur 141 patients de l'hôpital la Timone à Marseille

2.1. Objectifs de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique concernant des patients présentant une EI à SA. Les patients ont été inclus dans le groupe ASPIRINE (ASA) s'ils étaient pré-traités par de l'aspirine au long cours au moment du diagnostic d'EI ou dans le groupe CONTROLE (CONT) s'ils ne bénéficiaient pas d'un traitement par aspirine au long cours.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par aspirine prescrit au long cours avant le diagnostic de l'endocardite infectieuse à SA sur le nombre d'évènements emboliques au cours de l'hospitalisation.

2.2. Matériel et Méthodes

2.2.1 Sélection des Patients

La sélection des patients a été effectuée sur la base des données endocardites recensées entre 2010 et 2015, au sein du service de Cardiologie de l'hôpital la Timone dirigé par le Professeur Habib (APHM) à Marseille. Le service étant Centre Référent Hospitalo-Universitaire des Endocardites Infectieuses, il recrute la plupart des cas d'EI de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Sur un total de 661 patients répertoriés atteints d'EI, nous en avons sélectionné 141 atteints d'EI à SA (soit 21,33 %).

Pour l'ensemble des 141 patients retenus, nous avons répertorié les renseignements cliniques à l'entrée en hospitalisation :

- *Antécédents médicaux personnels* : toxicomanie intraveineuse, diabète, hypertension artérielle, cardiopathie préexistante, patient coronarien, infarctus du myocarde (IDM), insuffisance cardiaque, dialysé
- *Traitement à l'entrée en hospitalisation* : aspirine ou non. La notion de traitement au long cours a été admise en rapport avec la prise d'aspirine à l'entrée en hospitalisation
- *Statut valvulaire* : valve native, bioprothèse ou prothèse mécanique, et nature de la valve atteinte

Nous avons ainsi classé les patients en 2 groupes :

- Le groupe ASPIRINE (ASA)
- Le groupe CONTROLE (CONT)

Le diagnostic d'EI a été posé sur la base des critères de DUKE. En effet, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques et échocardiographiques, regroupés en critères majeurs et critères mineurs :

Classification de Duke modifiée	
Critères majeurs	Critères mineurs
<p>Hémocultures positives</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ pour un micro-organisme typique d'endocardite infectieuse (streptocoques oraux, <i>Streptococcus gallolyticus</i>, entérocoque, <i>Staphylococcus aureus</i>, bactérie du groupe HACEK) : 2 séries séparées positives suffisent ■ pour un micro-organisme possiblement responsable d'endocardite infectieuse, au moins 2 séries positives prélevées à 12 heures d'intervalle ou positivité d'au moins 3 séries à condition que l'intervalle entre la première et la dernière série soit d'au moins 1 heure ■ pour <i>Coxiella burnetii</i> : positivité d'une hémoculture ou titre d'IgG de phase I > 1/800 en immunofluorescence <p>Image échocardiographique typique d'endocardite¹</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ masse intracardiaque oscillante (végétation) appendue sur une valve ou l'appareil valvulaire ou sur le trajet d'un jet de régurgitation ou sur du matériel implanté (en l'absence d'autre explication anatomique) ■ abcès ■ désinsertion prothétique récente 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Facteur de risque (valvulopathie ou cardiopathie à risque ou toxicomanie intraveineuse) ■ Fièvre > 38 °C ■ Phénomène vasculaire (embolies septiques, anévrismes mycotiques, hémorragies intracrâniennes ou conjonctivales, érythème de Janeway) ■ Phénomène immunologique (facteur rhumatoïde, glomérulonéphrite, nodules d'Osler, tache de Roth au fond d'œil) ■ Argument microbiologique (hémoculture et/ou sérologie positives ne satisfaisant pas un critère majeur)

¹ La mise en évidence d'un nouveau souffle de régurgitation valvulaire est considérée comme un critère majeur qui doit être confirmé par échocardiographie.

Figure 26. Critères modifiés de Duke.

D'après Camou F., Dijos M. , 2014.

Se basant sur ces critères, nous avons ainsi obtenu pour l'ensemble de nos patients les données clinico-biologiques ayant permis de poser le diagnostic d'EI.

Concernant le diagnostic microbiologique, nous avons pu récolter les résultats d'hémocultures positives à SA pour l'ensemble des 141 patients retenus. Le nombre d'hémocultures positives n'est cependant pas renseigné dans notre étude ; nous considérons que l'ensemble des patients déjà existant dans la base de données répondaient aux critères de DUKE concernant les hémocultures.

Les résultats des PCR sur prélèvements de tissu valvulaire ou de matériel sont aussi relevés pour la majorité des patients concernés.

Sur le versant de l'imagerie, les résultats d'échographie transthoracique (ETT) et échographie transoesophagienne (ETO) ont été recensés avec date de l'examen, localisation valvulaire, et nature de la végétation. Pour la majorité des patients, les deux examens ont été réalisés au même moment, garantissant la meilleure sensibilité possible.

2.2.2. Critères de jugement

Le premier élément évalué est la survenue des événements emboliques. Elle correspond à l'ensemble des embolies avant et pendant traitement antibiotique : ce sont les embolies dites totales. Puis, de manière plus spécifique, nous souhaitons distinguer les embolies avant traitement, des embolies sous traitement antibiotique. Cette différenciation permet notamment d'évaluer l'impact de l'aspirine en association avec l'antibiothérapie. Pour l'ensemble des événements répertoriés, nous regroupons les embolies symptomatiques et silencieuses (détectées seulement à l'imagerie).

Deuxièmement, en terme d'évaluation de la sévérité de la maladie, nous nous intéressons aux taux de mortalité : mortalité globale, puis plus précisément mortalité hospitalière, et mortalité à plus long terme.

Enfin, en raison du risque hémorragique de l'aspirine, nous étudions les manifestations hémorragiques majeures dans les 2 groupes aspirine et sans aspirine. Pour cela, nous considérons l'hémorragie cérébrale comme événement hémorragique majeur.

2.2.3. Tests statistiques

Pour la majorité des tests statistiques, le test de comparaison de pourcentages ou de moyennes entre deux groupes indépendants de grand ou petit échantillon a été utilisé, avec un risque fixé à 5 %. Concernant l'analyse des embolies après traitement, la méthode des risques compétitifs a été utilisée, avec la chirurgie et le décès considérés comme deux risques compétitifs de l'embolie.

Enfin, l'ensemble des tests est accompagné des intervalles de confiance à 95 % et du calcul des odds ratios (OR) permettant l'évaluer le risque relatif entre aspirine et groupe contrôle.

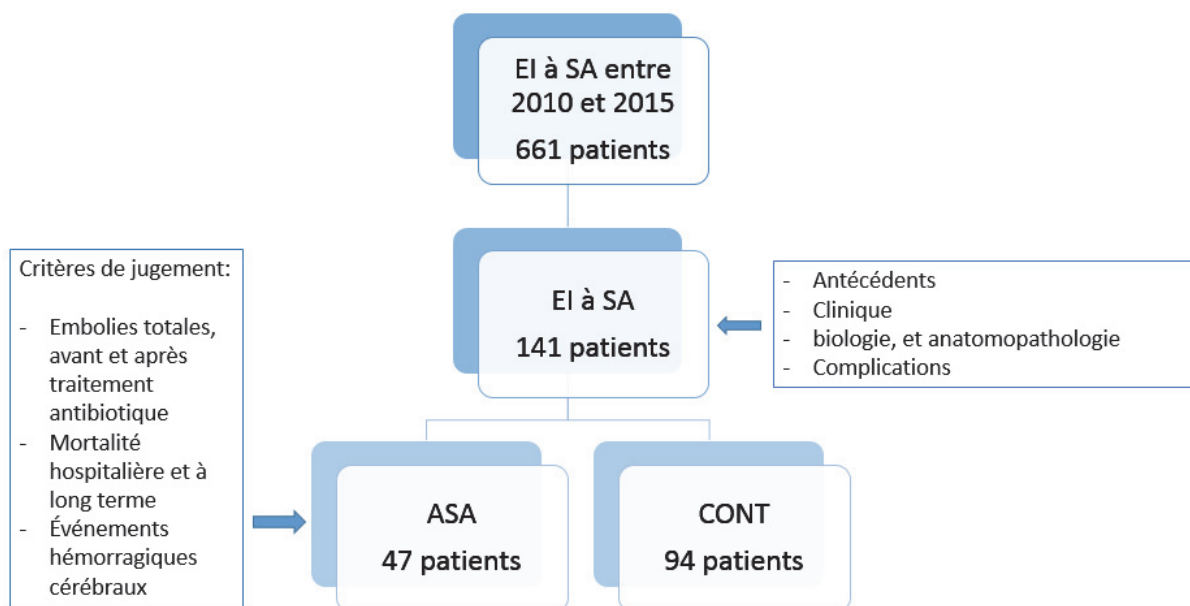


Figure 27. Sélection des patients et critères de jugement.

2.3. Résultats

2.3.1 Caractéristiques des patients à l'entrée en hospitalisation

2.3.1.1. Caractéristiques générales et antécédents médicaux

Sur les 141 patients sélectionnés, le groupe ASA compte 47 patients (33,33%) tandis que le groupe CONT regroupe 94 patients (66,67%). L'âge moyen est de 67,10 ans dans le groupe ASA, il s'élève à 59,77 ans dans le groupe CONT : les patients du groupe ASA sont globalement plus âgés que les patients du groupe contrôle ($P = 0,0085$). Dans les deux groupes, la majorité des patients sont de sexe masculin (78,72 % pour ASA, 68,09 % pour CONT).

Parmi l'ensemble des facteurs de risque décrits chez les patients, certains montrent une différence significative entre les deux groupes. Premièrement, nous observons davantage de cas d'hypertension artérielle (HTA) dans le groupe ASA (57,45% contre 34,04% pour CONT, $p = 0,0079$), d'insuffisance rénale (25,53% contre 8,51% pour CONT, $p = 0,0063$), de patients coronariens et/ou ayant développé un IDM (respectivement 42,55% de coronariens et 36,17% d'IDM pour le groupe ASA contre seulement 8,51% et 4,26% pour le groupe CONT, $p = 0$), de FEVG basse (50,93% pour ASA contre 57,42 % pour le groupe CONT, $p = 0,0072$), et de cas d'Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) (19,15% des patients ASA contre

7,45 % pour CONT, $p = 0,0389$). Il n'est pas du tout observé de cas de toxicomanie IV chez les patients du groupe ASA (contre 21,28 % pour le groupe contrôle, $p = 0,0006$).

Enfin, les pourcentages ne sont pas significativement différents entre les 2 groupes concernant le diabète (DT1 et DT2), la fibrillation auriculaire (FA), le tabagisme, les AVC, maladies auto-immunes (MAI), la dialyse et les cancers (tableau 5).

<i>Caractéristiques patients</i>	<i>ASA</i>	<i>CONT</i>	<i>p value</i>
Nombre	$n_1 = 47$	$n_2 = 94$	
Age moyen	67,10 ans	59,77 ans	0,0085
Hommes	37 (78,72%)	64 (68,09%)	0,1865
Femmes	10 (21,28%)	30 (31,91%)	0,1865
HTA	27 (57,45%)	32 (34,04%)	0,0079
FA	17 (36,17 %)	24 (25,53%)	0,1898
AOMI	9 (19,15%)	7 (7,45%)	0,0389
Tabagisme	16 (42,11%)	37 (44,05%)	0,8411
AVC	5 (10,64%)	11 (11,70%)	0,8511
IR	12 (25,53%)	8 (8,51%)	0,0063
MAI	1 (2,13%)	4 (4,26%)	0,6648
DT1	3 (6,38%)	5 (5,32%)	$> 0,9999$
DT2	7 (14,89%)	17 (18,09%)	0,6345
Toxicomanie IV	0 (0,00%)	20 (21,28%)	0,0006
Coronarien	20 (42,55%)	8 (8,51%)	0
IDM	17 (36,17%)	4 (4,26%)	0
Dialysés	5 (10,64%)	5 (5,32%)	0,3011
Cancer	4 (8,51%)	11 (11,70%)	0,5623
FEVG	50.93	57.42	0,0072

Tableau 4. Tableau récapitulatif des caractéristiques des patients sélectionnés.

2.3.1.2. Statut valvulaire

La plupart des patients des deux groupes présentent des végétations (81,91% pour CONT et 85,11% pour ASA). Les deux groupes présentent en moyenne des végétations de taille comparable (15,95 mm pour ASA contre 15,12 mm pour CONT).

Le statut valvulaire aortique se révèle être significativement différent entre les 2 groupes, avec une majorité de valves aortiques natives dans le groupe CONT (89,36%) contre

59,57% dans le groupe ASA (puis 25,53% de bioprothèses valvulaire aortiques, et 14,89% de prothèses mécaniques).

Le groupe CONT présente davantage de cas de perforation de la valve (29,79% contre 10,64% pour ASA, $p=0,0114$) et de fuite sévère (48,94% contre 12,77%, $p = 0$).

Statut valvulaire	ASA	CONT	P-value
valve aortique			
<i>natives</i>	28 (59,57%)	84 (89,36%)	0,0002
<i>bioprothèses</i>	12 (25,53%)	6 (6,38%)	
<i>prothèses mécaniques</i>	7 (14,89%)	4 (4,26%)	
valve mitrale			
<i>natives</i>	43 (91,49%)	87 (92,55%)	0,4403
<i>bioprothèses</i>	2 (4,26%)	6 (6,38%)	
<i>prothèses mécaniques</i>	2 (4,26%)	1 (1,06%)	
valve tricuspide			
<i>natives</i>	47 (100,00%)	93 (98,94%)	>0,9999
<i>bioprothèses</i>	0 (0,00%)	1 (1,06%)	
présence de végétations	40 (85,11%)	77 (81,91%)	0,6345
taille végétations	15,95 mm	15,12 mm	0,6249
fuite sévère	6 (12,77%)	46 (48,94%)	0
perforation valvulaire	5 (10,64%)	28 (29,79%)	0,0114

Tableau 5. Statut valvulaire à l'entrée en hospitalisation.

Résultats obtenus par imagerie (ETT et/ou ETO).

2.3.1.3. Traitement

Le traitement anticoagulant est relevé pour les patients dès leur admission. Ainsi, 35 patients sont sous antivitamines K (AVK), soit 24,82 %, 2 (1,42 %) sous anticoagulant oral direct (AOD), et 9 sous héparine (héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire confondues), soit 8,57 %. Il est à noter que le traitement par statines est davantage retrouvé chez les patients du groupe ASA : 25 patients (53,19 %) dans le groupe ASA contre 17 (18,09 %) dans le groupe CONT, $p = 0$.

<i>Traitement</i>	<i>ASA</i>	<i>CONT</i>	<i>P-value</i>
AVK	14 (29,79 %)	21 (22,34 %)	0,3346
AOD	0 (0,00 %)	2 (2,13 %)	0,5524
Héparine	4 (12,12 %)	5 (6,94 %)	0,4575
Statines	25 (53,19 %)	17 (18,09%)	0

Tableau 6. Traitement anticoagulant et statines à l'entrée en hospitalisation.

2.3.1.4. Résultats biologiques

Les paramètres biologiques principaux sont présentés dans le tableau 4. Nous retrouvons généralement une anémie et une discrète hyperleucocytose. Concernant le chiffre des plaquettes, une thrombopénie est retrouvée chez 44 patients (31,21 %).

Il n'a pas été observé de différence significative concernant les constantes biologiques principales entre les deux groupes (tableau 7), excepté concernant la créatininémie au seuil de 5% (créatininémie moyenne à 207,89 $\mu\text{mol/L}$ contre 141,06 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe CONT, $p = 0.0123$). Cette différence est bien corrélée à l'insuffisance rénale davantage retrouvée chez les patients sous aspirine au long cours (tableau 4).

Concernant le diagnostic microbiologique, l'ensemble des 141 patients a présenté des hémocultures positives à SA. De plus, les résultats de cultures de tissu valvulaire ou du matériel implanté sont disponibles pour nos patients tous confondus : 28 patients ont présenté une culture positive à SA (soit 21,71%, contre 29,46% de cultures négatives, le reste étant une donnée non retrouvée). Sur ces mêmes prélèvements, les résultats de PCR sont positifs pour 20 patients (19,23 %), négatifs pour 21 (20,19%), et non disponibles dans 48,84% des cas.

<i>Constantes biologiques</i>	<i>Aspirine</i>	<i>Sans aspirine</i>	<i>P-value</i>
Hémoglobine (g/L)	113.38	109.67	0.2411
Globules blancs (G/L)	12.98	12.89	0.9578
Plaquettes (G/L)	221.64	238.87	0.5131
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	207.89	141.06	0.0123
BNP (ng/L)	770.22	660.29	0.6690

Tableau 7. Données biologiques moyennes des 141 patients à l'entrée en hospitalisation.

2.3.1.5. Anato-pathologie

L'analyse des prélèvements valvulaires en anato-pathologie a été effectuée pour les patients subissant une chirurgie. Cet examen vient en complément des résultats d'hémocultures. A ce titre, sur les 65 patients ayant eu recours à la chirurgie, nous avons dénombré 23 résultats positifs, c'est-à-dire en faveur d'une endocardite infectieuse (soit 20,54 %) et 26 négatifs (23,21 %). Pour les 6 patients restants, le compte-rendu d'anato-pathologie n'a pu être retrouvé.

2.3.2. Manifestations emboliques totales, avant, et sous traitement antibiotique

2.3.2.1. Embolies totales

Les embolies totales regroupent les embolies avant et après instauration du traitement antibiotique.

Les événements emboliques totaux concernent 82 patients sur 141, soit 58,16 %.

Si l'on compare les deux groupes ASA et CONT, parmi le groupe CONT, les embolies totales sont retrouvées chez 60,64 % des cas (soit 57 patients), tandis qu'elles représentent 53,19 % pour le groupe ASA (25 patients). La dépendance des paramètres « traitement par aspirine au long cours » et « embolie totale » n'est pas prouvée statistiquement ($p = 0,3980$). Une simple tendance est observée à avoir moins d'embolies globales sous aspirine ($OR = 0,74$).

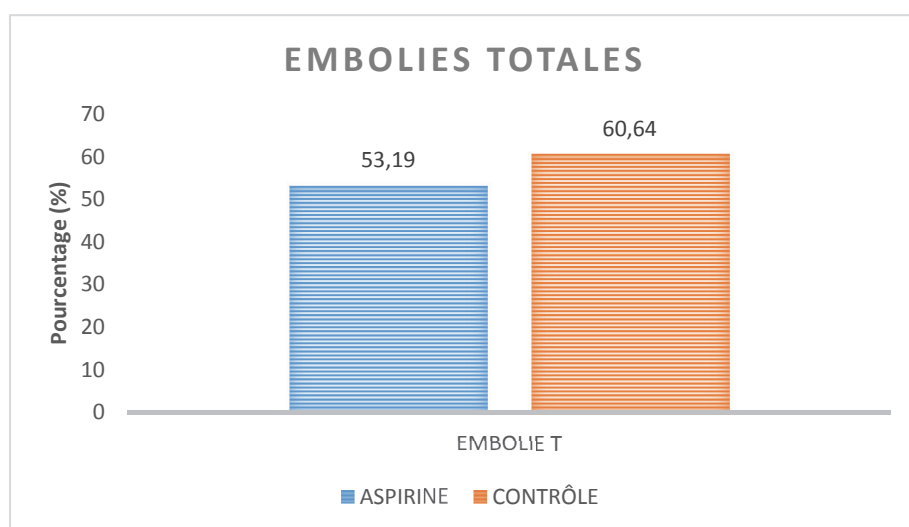


Figure 28. Embolies totales.

Intervalle de confiance à 95% : $[0,37 - 1,49]$, $OR = 0,74$; $p = 0,3980$.

L'analyse du lien entre divers paramètres qualitatifs et quantitatifs de nos patients avec les événements emboliques totaux nous donne des résultats significatifs pour la présence d'une fuite sévère (OR 3,62, $p = 0,0005$), et d'une perforation de la valve (OR = 3,28 ; $p = 0,0056$). Ainsi, ces deux facteurs sont associés ici à un risque plus important d'embolies totales.

Nous observons également une corrélation entre la longueur de la végétation et l'augmentation des événements emboliques totaux ($p = 0,0063$). Enfin, le chiffre des plaquettes est significativement plus bas dans le groupe ayant embolisé ($p = 0,0080$).

De manière intéressante, nous observons moins d'embolies totales sous statines (66,67 % des patients sans statines, contre 38,10 %, $p = 0,0017$).

2.3.2.2. Embolies avant traitement antibiotique

Les embolies avant traitement antibiotique correspondent le plus souvent aux événements emboliques précédant le diagnostic d'endocardite infectieuse à SA. Elles concernent 74 patients (52,48 % du total).

L'analyse des paramètres significatifs révèle que la fuite valvulaire sévère ($p = 0,0023$), la perforation de valve ($p = 0,0237$), et la taille de la végétation ($p = 0,0148$) sont associées à un risque embolique pré-traitement accru. De même, l'utilisation des statines est associée à moins d'événements emboliques pré-traitement ($p = 0,0097$) : 15 patients sous statines ont embolisé d'entrée (35,71 %) contre 27 sans embolie pré-traitement (64,29 %). Nous retrouvons ainsi les mêmes paramètres significatifs que lorsque nous considérons les embolies totales.

Pour le groupe CONT, un événement embolique pré-traitement est retrouvé chez 53 patients, soit 56,38 %, tandis que les patients sous aspirine ayant présenté une embolie pré-traitement représentent 44,68 % du groupe ASA (21 patients). Néanmoins, cette différence n'est pas significative ($p = 0,1924$). De la même manière que pour les embolies totales, nous observons une simple tendance à développer moins d'événement embolique avant traitement antibiotique chez le groupe sous aspirine au long cours par rapport au groupe contrôle (OR = 0,63).

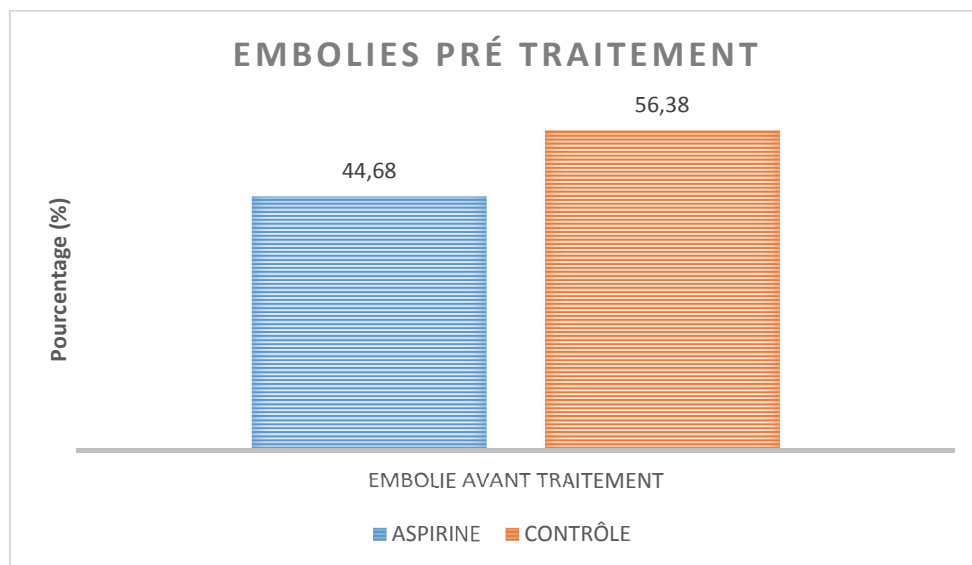


Figure 29. Embolies avant antibiothérapie.

Intervalle de confiance à 95% [0,31 – 1,26], OR = 0,63 ; $p = 0,1924$.

2.3.2.3. Embolies après traitement antibiotique

L'analyse du risque embolique sous traitement antibiotique est évaluée par les événements emboliques ayant lieu dès l'instauration du traitement. Bien entendu, si le patient est éligible et subit une chirurgie, l'évaluation du risque embolique est biaisée, de même lorsqu'il s'agit d'un décès. Ces deux types d'événements ont donc été dénombrés à part dans les colonnes « événement concurrent ».

L'analyse du risque embolique après traitement exempt de ces événements concurrents montre que seulement 4 patients sous aspirine ont embolisé sous antibiotique, tandis que les embolies sous traitement concernent 14 patients sans aspirine. La différence entre les deux groupes n'est pourtant pas significative en analyse multivariée ($p = 0,18$). Une simple tendance s'observe dans le sens d'un risque embolique sous antibiotique plus faible chez les patients sous aspirine par rapport à ceux sans aspirine au long cours (OR = 0,54).

Groupe	Embolie		Evénement		Evénement		p-value	OR	Total
	après traitement	%	concurrent (chirurgie)	%	concurrent (décès)	%			
Aspirine	4	8.51	25	53.19	4	8.51	0.18	0.54	33
Contrôle	14	14.89	40	42.55	2	2.13			56
TOTAL	18	12,77	65	46,10	6	4,26			89

Tableau 8. Complications après traitement antibiotique.

Concernant la chirurgie, elle concerne 25 patients du groupe ASA (53,19 %), contre 40 patients dans le groupe CONT (42,55 %). Nous dénombrons enfin 4 décès dans le groupe ASA (8,51 %), et seulement 2 dans le groupe CONT (2,13 %).

Enfin, les mêmes paramètres que pour les embolies totales et embolies pré-traitement sortent significativement, c'est-à-dire la fuite sévère ($p = 0,0365$), la perforation de valve ($p = 0,0329$), et la prise de statines ($p = 0,0429$). De plus, le risque embolique sous traitement est significativement différent en fonction de la longueur de la végétation aortique ($p = 0,0094$).

2.3.3. Hémorragies cérébrales sous aspirine

Les hémorragies cérébrales dénombrées permettent d'évaluer le risque hémorragique majeur dans les deux groupes. En l'occurrence, seulement 6 patients sous aspirine ont développé une hémorragie cérébrale (12,77 % du total des événements hémorragiques cérébraux) contre 17 sans aspirine (18,09 %). Cette différence n'est cependant pas significative ($p = 0,4544$), et il ne s'agit que d'une tendance en faveur d'un risque hémorragique plus faible sous aspirine au long cours (OR = 0,69).

<i>Groupe</i>	<i>Hémorragie cérébrale</i>	<i>%</i>	<i>Absence d'hémorragie cérébrale</i>	<i>%</i>	<i>p- value</i>	<i>OR</i>	<i>TOTAL</i>
Aspirine	6	12,77	41	87,23	0.4544	0.69	47
Contrôle	17	18,09	77	81,91			94
TOTAL	23	16,3	118	83,69			141

Tableau 9. Evénements hémorragiques majeurs avec ou sans aspirine au long cours.

Intervalle de confiance à 95 % [0,24 - 1,77].

De manière plus générale, le risque hémorragique majeur est significativement corrélé à la présence d'une végétation aortique ($p = 0,0013$) et à la longueur de cette végétation aortique ($p = 0,0038$), à la présence initiale d'une fuite valvulaire sévère ($p = 0,0001$). La prise d'AVK, d'héparine et d'anticoagulants oraux ne modifie pas significativement le risque hémorragique (tableau 10).

Paramètre	Hémorragie cérébrale	%	P-value	OR	IC95%
Végétation de l'aorte	Oui	13	0.0013	4.49	1.81-
	Non	10			11.46
Longueur végétation aorte (mm)	/	14.54	0.0058	1.16	1.04-1.35
Fuite sévère	Oui	17	0.0001	6.33	2.47-
	Non	6			18.11
AVK	Oui	4	0.3671	0.64	0.19 –
	Non	19			1.80
Anticoagulants oraux	Oui	0	1.0000	0.99	0.01 –
	Non	23			12.71
Héparine	Oui	0	0.3491	0.24	0.00 –
	Non	17			2.05

Tableau 10. Paramètres significatifs dans les hémorragies cérébrales.

2.3.4. Mortalité hospitalière et mortalité à long terme

2.3.4.1. Mortalité hospitalière

<i>Groupe</i>	<i>Décès</i>	<i>%</i>	<i>Survie</i>	<i>%</i>	<i>P-value</i>	<i>OR</i>	<i>TOTAL</i>
Aspirine	7	14,89	40	85,11	0.5624	1.34	47
Contrôle	11	11,70	83	88,30			94
TOTAL	18	12,77	123	87,23			141

Tableau 11. Comparaison de la mortalité hospitalière avec ou sans aspirine au long cours.

Intervalle de confiance à 95% [0,48 – 3,59]

Le nombre total de décès durant la période d'hospitalisation est de 18 patients, soit 12,85 %. Cette mortalité hospitalière est significativement plus élevée chez les patients atteints au niveau de la valve mitrale ($p = 0,0357$). Elle augmente également en cas de longueur importante de la végétation au niveau aortique ($p = 0,0001$).

Sur ces 18 décès hospitaliers, 7 étaient sous aspirine au long cours (38,89%), 11 n'avaient pas de traitement par aspirine (soit 61,11%). La différence observée n'est pas significative entre les deux groupes. Une légère tendance va dans le sens d'un nombre plus élevé de décès sous aspirine ($OR = 1,34$). Finalement, la mortalité hospitalière ne semble pas être liée à la prise ou non d'aspirine au long cours.

2.3.4.2. Survie à long terme

Le suivi des 141 patients remonte jusqu'à 898 jours, correspondant à la date du dernier décès recensé, soit 2,46 ans (durée maximale de suivi de nos patients), tandis que le premier décès est observé au 3^{ème} jour d'hospitalisation. Le nombre total de décès est de 33 sur les 141 patients, soit une mortalité totale de 23,4%, chiffre qui rejoint globalement les données épidémiologiques décrites précédemment.

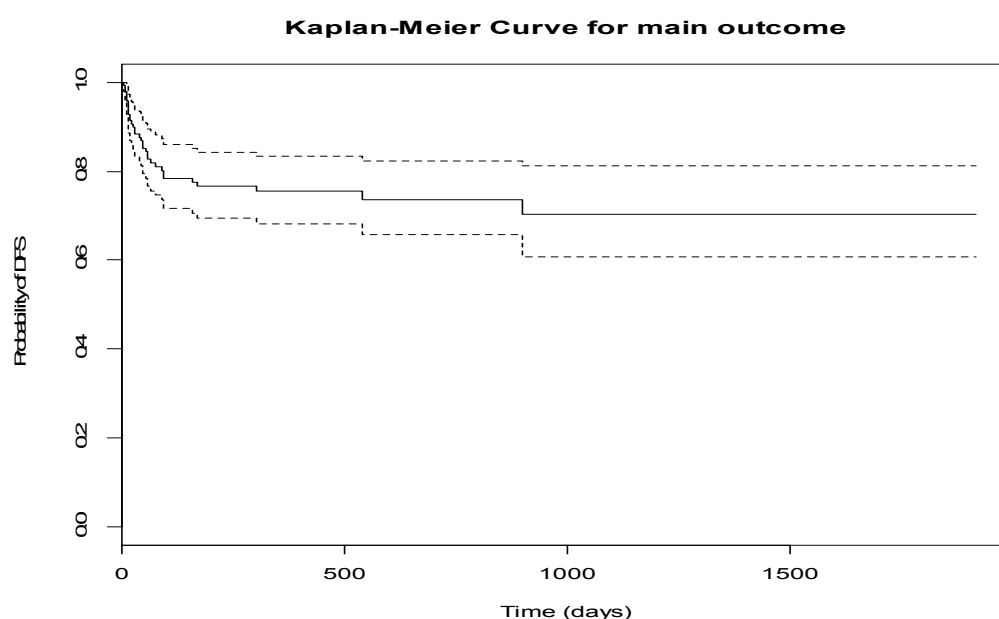


Figure 30. Courbe de médiane de survie de Kaplan-Meier des 141 patients.

Cette mortalité totale est significativement corrélée à la présence d'HTA (HR = 2,05 ; $p = 0,0378$), IR (HR = 3,08 ; $p = 0,0055$), IDM (HR = 2,36 ; $p = 0,0369$), diabète de type 1 (HR = 3,72 ; $p = 0,0273$) et la prise d'AVK (HR = 2,34 ; $p = 0,00206$).

Plus précisément, le nombre de décès dans le groupe aspirine s'élève à 14 (soit 29,79%), contre 19 pour le groupe sans aspirine (soit 20,21%). Le nombre des décès n'est significativement pas différent entre les groupes ($P = 0,2948$). Enfin, on observe une tendance à davantage de décès sous aspirine au long cours (OR = 2,84).

<i>Groupe</i>	<i>Décès</i>	<i>%</i>	<i>P-value</i>	<i>OR</i>
Aspirine	14	29.79	0.2948	2.84
Contrôle	19	20.21		
TOTAL	33	23,4		

Tableau 12. Pourcentage de décès dénombré depuis l'entrée en hospitalisation (suivi J0 à J898).

Intervalle de confiance à 95% [0,72 – 1,84]

2.4. Discussion et perspectives

L'objectif de notre étude était d'analyser l'impact de l'aspirine au long cours sur le risque embolique chez les patients atteints d'EI à SA. Sur les 141 patients recensés entre 2010 et 2015, l'ensemble des résultats ne montre pas de différence significative sur le risque embolique lors de la prise d'aspirine au long cours. La mortalité hospitalière et la mortalité à long terme ne sont pas non plus différentes avec ou sans aspirine. Enfin, les hémorragies majeures ne sont pas plus fréquentes chez les patients traités par aspirine au long cours.

Globalement, nous retrouvons une corrélation entre la longueur de la végétation et le risque embolique total. Ce résultat est en accord avec la littérature, montrant un risque majoré d'embolie à partir d'une longueur de végétation supérieure à 10 mm (74).

Les résultats obtenus dans la littérature sont globalement disparates. Les études animales sont en faveur d'une diminution du risque embolique sous aspirine, et particulièrement à faible dose (62,63,67). Concernant les études menées chez l'homme, si l'étude rétrospective d'Anavekar montre une diminution du risque embolique sous aspirine au long cours (68), ce résultat n'est pas vérifié sur sa seconde étude en 2011, et les autres études menées sur le sujet ne montrent pas d'impact sur le risque embolique (69–71). Plusieurs raisons peuvent expliquer ces disparités, à commencer par la diversité des schémas d'étude.

Premièrement, dans l'étude prospective de Chan, les patients sous aspirine commencent la prise de l'antiagrégant une fois le diagnostic d'EI posé pour leur inclusion, ce qui correspond à un délai moyen de 30 jours (73). Il devient difficile d'évaluer l'impact de l'aspirine sur le risque embolique dans l'EI si l'on considère que ce dernier est particulièrement important dans les deux premières semaines suivant l'instauration de l'antibiothérapie (74).

Deuxièmement, l'étude rétrospective, également menée par Chan, reprend les patients qui étaient exclus de l'étude prospective pour cause de divers facteurs d'exclusion, dont la prise d'aspirine au long cours. Bien que les résultats soient les mêmes, et sous-entendent que l'impact de l'aspirine au long cours sur le risque embolique n'est pas significatif, il s'agit de patients présentant d'autres facteurs non présents dans le groupe placebo : endocardite du cœur droit, antécédents d'hémorragies gastro-intestinales, AVC récent ou évolutif, ou encore abcès périvalvulaire (72).

Troisièmement, la plupart des études ont été effectuées sur tous germes confondus, alors que nous nous intéressons particulièrement à SA. Notre choix d'étudier SA en particulier a été motivé par sa première place dans les germes responsables d'EI, sa forte virulence et son interaction particulière avec les plaquettes.

Enfin, concernant le type d'embolie, notre étude regroupe les embolies symptomatiques mais aussi les silencieuses (détectées à l'imagerie). Sur les 41 cas d'embolies silencieuses, seulement 7 étaient sous aspirine au long cours. Si nous considérons qu'une embolie silencieuse est moins grave qu'une embolie symptomatique, ce chiffre va une fois de plus en faveur d'un groupe ASA présentant davantage de critères de gravité. Or, les autres études ne relèvent que les embolies symptomatiques (68,72,73), ce qui rend la comparaison difficile.

L'analyse de la mortalité hospitalière et la mortalité à plus long terme ne donne pas de différence significative avec la prise d'aspirine au long cours. Nous obtenons une mortalité de 23,4 %, chiffre en accord avec les études épidémiologiques récentes montrant que la mortalité de SA est d'environ 20 % (6–9). Globalement, nous nous accordons avec les résultats de la plupart des autres études (68,70–73). Seule l'étude de Pepin montre une tendance à la diminution de la mortalité à trois mois, mais non significative (69). Cependant, étudier la mortalité à long terme ne semble pas aussi judicieux que la mortalité hospitalière, puisque, plus nous nous éloignons de l'épisode d'EI, plus l'imputabilité de l'EI sur la mortalité long terme diminue au profit d'autres facteurs tels que les paramètres de comorbidités de nos patients.

Pour finir, les événements hémorragiques majeurs ne sont pas significativement différents sous aspirine par rapport au groupe contrôle. La seule étude en faveur d'un risque hémorragique plus élevé sous aspirine est celle de Chan (72,73), mais elle n'est pas non plus significative. Néanmoins, elle prend en compte d'autres types de saignements : besoin transfusionnel, hématome cérébral, hémorragie péritonéale... Les hémorragies cérébrales sont les seuls événements hémorragiques considérés dans notre étude. En effet, bien que moins fréquentes, elles sont davantage retrouvées dans les EI à SA, et peuvent résulter d'une rupture d'un anévrysme mycotique, et il s'agit d'une grave complication de l'EI engageant le pronostic vital (75). Finalement, nous pouvons en conclure que le risque hémorragique le plus redouté n'est pas aggravé en présence d'aspirine au long cours.

Notre étude comporte plusieurs limites.

En premier lieu, nous avons seulement 47 patients dans le groupe ASA, et 94 patients dans le groupe CONT. Nos résultats manquent de puissance statistique pouvant s'expliquer par le faible nombre de patients. En effet, les comorbidités et présentations cliniques et facteurs de gravité sont très divers dans le cadre de l'EI, nécessitant de plus grandes cohortes afin de mieux s'affranchir de ces dits facteurs.

Deuxièmement, nous ne renseignons pas le dosage de l'aspirine dans l'étude. Or, un dosage faible d'aspirine prise au long cours semble associée à un risque embolique diminué dans les études animales, contrairement à un dosage plus élevé (62,63,67). En effet, l'équipe de Kupferwasser trouve une réduction de la taille de la végétation d'endocardite à une dose de 8 mg/kg/j (67). Nicolau met en évidence un dosage optimal à 10 mg/kg/j permettant la réduction de la taille de la végétation d'endocardite chez le lapin (63). D'après Chan, un dosage à 325 mg/j chez l'homme ne semble pas efficace sur le risque embolique (72). Bien que la plupart des données aient été répertoriées pour nos patients, cette donnée est manquante ; il s'agit là d'une des limites d'une étude rétrospective.

Pour finir, il nous faut analyser les caractéristiques spécifiques à chaque groupe. L'étude comparée entre les 2 groupes des caractéristiques de nos patients montre globalement davantage de comorbidités dans le groupe ASA : les patients traités par aspirine au long cours sont plus souvent hypertendus, insuffisants rénaux, plus âgés, avec une FEVG plus basse, et développent davantage d'AOMI (tableau 4). Ces différences expliquent en partie pourquoi nous retrouvons la prise d'aspirine au long cours chez ces patients. De même concernant l'utilisation des statines, davantage retrouvée dans le groupe ASA, qui est à relier notamment à la prise en charge des syndromes coronariens et de l'IDM (tableau 6). Nous pouvons en conclure que notre population de patients du groupe ASA est globalement plus fragilisée que le groupe CONT.

De manière intéressante, la prise de statines est significativement liée à une diminution du risque embolique total. Ce résultat rejoint l'étude d'Anavekar qui obtient un risque d'embolie symptomatique diminué chez les patients ayant reçu un traitement par statines comparé à ceux qui n'en ont pas reçu (71).

Cette association pourrait être expliquée par divers mécanismes encore peu explorés. En effet, la littérature prête aux statines des propriétés pléiotropes. D'une part, des propriétés immunomodulatrices sont retrouvées, au travers du mécanisme inhibiteur de la synthèse du cholestérol : les intermédiaires de synthèse tels que le mévalonate sont impliqués dans la signalisation intracellulaire aboutissant à la réponse immunitaire acquise et au mécanisme anti-inflammatoire (76,77). Par ailleurs, l'expression du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type II (CMH-II) est diminuée en présence de statines, jouant ainsi sur la voie d'activation des lymphocytes T (76). Concernant le lien entre SA et statines, une étude démontre l'inhibition de l'expression de l' α -toxine du SA chez des rats infectés (78).

D'autre part, les statines possèdent un effet inhibiteur de l'activation plaquettaire, via l'inhibition du récepteur à la thrombine plaquettaire PAR-1 (Platelet Activated Receptor 1). Cet effet sur les plaquettes serait d'autant plus intéressant que les antiagrégants plaquettaires, incluant l'aspirine, n'affectent pas cette voie (79).

Enfin, la thrombine possédant des propriétés pro-inflammatoires associées à ses propriétés pro-agrégante et pro-coagulante, l'inhibition de cette dernière par les statines est une cible intéressante.

Plus généralement, si nous considérons le lien entre SA et aspirine en dehors du cadre de l'EI, nous retrouvons des études montrant l'impact de l'aspirine sur le pronostic vital des patients dans le sepsis. Par exemple, l'étude d'Osthoff et al.(80) est une étude rétrospective comparant l'impact de l'aspirine à faible dose (≤ 300 mg) dans 314 cas de sepsis à SA. Utilisant pour groupe témoin des patients atteints de sepsis à *Escherichia coli*, les résultats sont prometteurs puisque la mortalité à 30 jours est significativement réduite en analyse multivariée chez les patients atteints de sepsis à SA et traités par aspirine faible dose (Hazard ratio, 0.38; 95% CI, 0.21-0.69; [p = 0.001]). Cet effet n'est pas retrouvé dans le groupe de sepsis à *Escherichia coli*, ce qui le valide comme groupe témoin. Puisque dans le sepsis, SA est capable de former des microthrombi à fort potentiel métastatique, l'effet de l'aspirine pourrait s'expliquer par l'inhibition du développement de ces microthrombi staphylococciques, composés notamment de plaquettes, mais aussi par un effet antistaphylococcique direct. Cependant, l'étude n'observe que les conséquences sur la mortalité, les mécanismes atteints étant encore peu expliqués.

La complexité des interactions entre SA, plaquettes, et aspirine, associant des mécanismes pro-inflammatoires, antibactériens, et antiagrégants, montre que l'équilibre perturbé par un agent infectieux est difficilement retrouvé dans l'EI, bien qu'en utilisant tout un arsenal antibiotique ciblé, une prise en charge chirurgicale, voire l'utilisation d'anti-agrégants plaquettaires.

CONCLUSION

Notre étude rétrospective visait à évaluer l'impact de l'aspirine au long cours sur le risque embolique dans le cadre des endocardites à SA. Nous n'avons pas retrouvé de résultats significatifs en faveur d'une diminution du risque embolique sous aspirine. La prise d'aspirine n'est pas non plus associée à une mortalité hospitalière ni mortalité à long terme plus élevées. Enfin, le risque hémorragique majeur n'est pas aggravé sous aspirine au long cours.

L'aspirine au long cours ne semble pas diminuer le risque embolique chez les patients atteints d'EI à SA. Cependant, de nombreuses améliorations de notre étude sont possible, afin d'obtenir des résultats significatifs, et afin que les schémas d'étude soient comparables aux autres études retrouvées dans la littérature. La discordance entre les études animales et le faible nombre d'études chez l'homme laisse perplexe. Elle pourrait s'expliquer par la variabilité des modèles d'études sur l'homme, la trop grande variabilité du profil des patients recrutés, mais aussi par des mécanismes physiopathologiques encore peu élucidés.

De manière intéressante, l'utilisation des statines est un élément significatif dans la diminution du risque embolique dans notre étude et dans la littérature. Il serait intéressant d'évaluer l'intérêt des statines sur une cohorte plus importante, et pas de manière restreinte aux EI à SA.

L'absence d'augmentation du risque hémorragique majeur et l'absence de différence entre les taux de mortalité montrent que l'aspirine n'est pas un facteur aggravant dans le pronostic du patient. Cet élément permet de répondre aux interrogations concernant le risque d'utiliser un antiagrégant plaquettaire au cours d'une EI.

Les études animales ont montré une action de l'aspirine sur l'adhésion, activation et agrégation plaquettaire. Pour mieux comprendre les mécanismes impliqués chez l'homme, il serait intéressant de développer une étude prospective randomisée comparant les événements emboliques avec ou sans aspirine, mais aussi de comparer leurs profils d'adhésion, activation et d'agrégation plaquettaire. Si les mécanismes pharmacologiques de l'aspirine sur les

fonctions plaquettaires dans l'EI ont été démontrés dans le cadre d'études expérimentales, elles restent à démontrer chez l'homme.

Les mécanismes d'interaction entre l'aspirine et SA sont à la frontière entre la cardiologie, la microbiologie, et l'hémostase. Leur complexité et le manque d'effets démontrés chez l'homme en font un sujet multidisciplinaire intéressant à développer, avec un réel enjeu pour la survie du patient.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. Clin Microbiol Rev. 7 janv 2015;28(3):603-61.
2. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. mai 2012;54(9):1230-9.
3. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 9 oct 2007;116(15):1736-54.
4. Antibacterial prophylaxis for dental, GI, and GU procedures. Med Lett Drugs Ther. 18 juill 2005;47(1213):59-60.
5. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
6. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. PLoS ONE [Internet]. 9 déc 2013 [cité 31 mai 2017];8(12). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857279/>
7. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 9 mars 2009;169(5):463-73.
8. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia J-F, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? Eur Heart J. août 2011;32(16):2003-15.
9. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. J Am Coll Cardiol. 29 mai 2012;59(22):1968-76.

10. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. oct 2009;30(19):2369-413.
11. Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *The Lancet*. 10 janv 2004;363(9403):139-49.
12. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A Systematic Review of Population-Based Studies of Infective Endocarditis. *Chest*. sept 2007;132(3):1025-35.
13. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 14 janv 2002;162(1):90-4.
14. Nadji G, Rémati JP, Coviaux F, Ali Mirode A, Brahim A, Enriquez-Sarano M, et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart*. juill 2005;91(7):932-7.
15. Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber R-E, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. janv 2014;11(1):35-50.
16. Le Loir Y, Gautier M. *Staphylococcus aureus*. Editions Médicales internationales; 2009. 283 p.
17. Shenkman B, Varon D, Tamarin I, Dardik R, Peisachov M, Savion N, et al. Role of agr (RNAIII) in *Staphylococcus aureus* adherence to fibrinogen, fibronectin, platelets and endothelial cells under static and flow conditions. *J Med Microbiol*. sept 2002;51(9):747-54.
18. Toledo-Arana A, Merino N, Vergara-Irigaray M, Débarbouillé M, Penadés JR, Lasa I. *Staphylococcus aureus* develops an alternative, ica-independent biofilm in the absence of the arlRS two-component system. *J Bacteriol*. août 2005;187(15):5318-29.
19. Millaire A, Van Belle E, de Groote P, Leroy O, Ducloux G. Obstruction of the left main coronary ostium due to an aortic vegetation: survival after early surgery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. janv 1996;22(1):192-3.
20. Omari B, Shapiro S, Ginzton L, Robertson JM, Ward J, Nelson RJ, et al. Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis. Clinical and echocardiographic analyses. *Chest*. déc 1989;96(6):1273-9.
21. Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 5 juill 2005;112(1):69-75.

22. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2008;47(1):23-30.
23. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation.* 11 juin 2013;127(23):2272-84.
24. Jones HR, Siekert RG. Neurological manifestations of infective endocarditis. Review of clinical and therapeutic challenges. *Brain J Neurol.* oct 1989;112 (Pt 5):1295-315.
25. Clawson CC, White JG. Platelet Interaction with Bacteria. *Am J Pathol.* nov 1971;65(2): 367-80.
26. Pessi T, Karhunen V, Karjalainen PP, Ylitalo A, Airaksinen JK, Niemi M, et al. Bacterial signatures in thrombus aspirates of patients with myocardial infarction. *Circulation.* 19 mars 2013;127(11):1219-28, e1-6.
27. Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, Pozzetto B, Cognasse F, Garraud O. Platelets and Infections – Complex Interactions with Bacteria. *Front Immunol [Internet].* 26 févr 2015;6. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4341565/>
28. Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *Am J Pathol.* nov 1975;81(2):411-20.
29. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. V. Ultrastructure of congenital afibrinogenemic platelets. *Am J Pathol.* janv 1980;98(1):197-211.
30. Youssefian T, Drouin A, Massé J-M, Guichard J, Cramer EM. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood.* 1 juin 2002;99(11):4021-9.
31. Li X, Iwai T, Nakamura H, Inoue Y, Chen Y, Umeda M, et al. An ultrastructural study of *Porphyromonas gingivalis*-induced platelet aggregation. *Thromb Res.* 1 janv 2008;122(6):810-9.
32. Kerrigan SW, Clarke N, Loughman A, Meade G, Foster TJ, Cox D. Molecular Basis for *Staphylococcus aureus*-Mediated Platelet Aggregate Formation Under Arterial Shear In Vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 févr 2008;28(2):335-40.
33. Fitzgerald JR, Loughman A, Keane F, Brennan M, Knobel M, Higgins J, et al. Fibronectin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* mediate activation of human platelets via fibrinogen and fibronectin bridges to integrin GPIIb/IIIa and IgG binding to the FcγRIIIa receptor. *Mol Microbiol.* janv 2006;59(1):212-30.
34. Miajlovic H, Zapotoczna M, Geoghegan JA, Kerrigan SW, Speziale P, Foster TJ. Direct interaction of iron-regulated surface determinant IsdB of *Staphylococcus aureus* with the GPIIb/IIIa receptor on platelets. *Microbiol Read Engl.* mars 2010;156(Pt 3):920-8.

35. Siboo IR, Chambers HF, Sullam PM. Role of SraP, a Serine-Rich Surface Protein of *Staphylococcus aureus*, in binding to human platelets. *Infect Immun.* avr 2005;73(4):2273-80.
36. Garciarena CD, McHale TM, Watkin RL, Kerrigan SW. Coordinated Molecular Cross-Talk between *Staphylococcus aureus*, Endothelial Cells and Platelets in Bloodstream Infection. *Pathogens.* 5 déc 2015;4(4):869-82.
37. Hawiger J, Steckley S, Hammond D, Cheng C, Timmons S, Glick AD, et al. Staphylococci-induced human platelet injury mediated by protein A and immunoglobulin G Fc fragment receptor. *J Clin Invest.* oct 1979;64(4):931-7.
38. O'Brien L, Kerrigan SW, Kaw G, Hogan M, Penadés J, Litt D, et al. Multiple mechanisms for the activation of human platelet aggregation by *Staphylococcus aureus*: roles for the clumping factors ClfA and ClfB, the serine-aspartate repeat protein SdrE and protein A. *Mol Microbiol.* mai 2002;44(4):1033-44.
39. O'Seaghdha M, van Schooten CJ, Kerrigan SW, Emsley J, Silverman GJ, Cox D, et al. *Staphylococcus aureus* protein A binding to von Willebrand factor A1 domain is mediated by conserved IgG binding regions. *FEBS J.* nov 2006;273(21):4831-41.
40. Kerrigan SW, Cox D. Platelet-bacterial interactions. *Cell Mol Life Sci CMLS.* févr 2010;67(4):513-23.
41. Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Rev.* déc 1991;55(4):733-51.
42. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost JTH.* juin 2011;9(6):1097-107.
43. Hu H, Armstrong PCJ, Khalil E, Chen Y-C, Straub A, Li M, et al. GPVI and GPIIb/IIIa Mediate Staphylococcal Superantigen-Like Protein 5 (SSL5) Induced Platelet Activation and Direct toward Glycans as Potential Inhibitors. *PLoS ONE* [Internet]. 28 avr 2011 [cité 30 juin 2017];6(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084272/>
44. Verschoor A, Langer HF. Crosstalk between platelets and the complement system in immune protection and disease. *Thromb Haemost.* nov 2013;110(5):910-9.
45. Cosgrove LJ, d'Apice AJ, Haddad A, Pedersen J, McKenzie IF. Immunology and Cell Biology - Abstract of article: CR3 receptor on platelets and its role in the prostaglandin metabolic pathway. *Immunol Cell Biol.* déc 1987;65(6):453-60.
46. Peerschke EI, Ghebrehiwet B. Human blood platelet gC1qR/p33. *Immunol Rev.* avr 2001;180:56-64.
47. Polley MJ, Nachman RL. Human platelet activation by C3a and C3a des-arg. *J Exp Med.* 1 août 1983;158(2):603-15.
48. Miajlovic H, Loughman A, Brennan M, Cox D, Foster TJ. Both Complement- and Fibrinogen-Dependent Mechanisms Contribute to Platelet Aggregation Mediated by *Staphylococcus aureus* Clumping Factor B. *Infect Immun.* juill 2007;75(7):3335-43.

49. Loughman A, Fitzgerald JR, Brennan MP, Higgins J, Downer R, Cox D, et al. Roles for fibrinogen, immunoglobulin and complement in platelet activation promoted by *Staphylococcus aureus* clumping factor A. *Mol Microbiol.* août 2005;57(3):804-18.
50. Michelson AD. *Platelets.* elsevier. 2012. 1376 p.
51. Nguyen T, Ghebrehwet B, Peerschke EI. *Staphylococcus aureus* protein A recognizes platelet gC1qR/p33: a novel mechanism for staphylococcal interactions with platelets. *Infect Immun.* avr 2000;68(4):2061-8.
52. Peerschke EIB, Murphy TK, Ghebrehwet B. Activation-dependent surface expression of gC1qR/p33 on human blood platelets. *Thromb Haemost.* févr 2003;89(2):331-9.
53. Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci.* 1 févr 2010;67(4):525-44.
54. Yeaman MR, Tang YQ, Shen AJ, Bayer AS, Selsted ME. Purification and in vitro activities of rabbit platelet microbicidal proteins. *Infect Immun.* mars 1997;65(3):1023-31.
55. Bayer AS, Ramos MD, Menzies BE, Yeaman MR, Shen AJ, Cheung AL. Hyperproduction of alpha-toxin by *Staphylococcus aureus* results in paradoxically reduced virulence in experimental endocarditis: a host defense role for platelet microbicidal proteins. *Infect Immun.* nov 1997;65(11):4652-60.
56. Azizi N. *Staphylococcus aureus* elicits release of platelet microbicidal proteins in vitro. In 1996.
57. Mercier R-C, Rybak MJ, Bayer AS, Yeaman MR. Influence of Platelets and Platelet Microbicidal Protein Susceptibility on the Fate of *Staphylococcus aureus* in an In Vitro Model of Infective Endocarditis. *Infect Immun.* août 2000;68(8):4699-705.
58. Wu T, Yeaman MR, Bayer AS. In vitro resistance to platelet microbicidal protein correlates with endocarditis source among bacteremic staphylococcal and streptococcal isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1994;38(4):729-32.
59. Fowler VG, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR, et al. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis.* oct 2000;182(4):1251-4.
60. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Bayer AS. In Vitro Susceptibility to Thrombin-Induced Platelet Microbicidal Protein Is Associated With Reduced Disease Progression and Complication Rates in Experimental *Staphylococcus aureus* Endocarditis. *Circulation.* 12 févr 2002;105(6):746-52.
61. Liu C-Z, Huang T-F, Tsai P-J, Tsai P-J, Chang L-Y, Chang M-C. A segment of *Staphylococcus aureus* clumping factor A with fibrinogen-binding activity (ClfA221-550) inhibits platelet-plug formation in mice. *Thromb Res.* 2007;121(2):183-91.

62. Nicolau DP, Freeman CD, Nightingale CH, Quintiliani R, Coe CJ, Maderazo EG, et al. Reduction of bacterial titers by low-dose aspirin in experimental aortic valve endocarditis. *Infect Immun.* avr 1993;61(4):1593-5.
63. Nicolau DP, Marangos MN, Nightingale CH, Quintiliani R. Influence of aspirin on development and treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* août 1995;39(8):1748.
64. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents.* févr 1999;11(2):159-61.
65. Veloso TR, Que Y-A, Chaouch A, Giddey M, Vouillamoz J, Rousson V, et al. Prophylaxis of experimental endocarditis with antiplatelet and antithrombin agents: a role for long-term prevention of infective endocarditis in humans? *J Infect Dis.* 1 janv 2015;211(1):72-9.
66. Veloso TR, Oechslin F, Que Y-A, Moreillon P, Entenza JM, Mancini S. Aspirin plus ticlopidine prevented experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* and *Streptococcus gallolyticus*. *Pathog Dis* [Internet]. nov 2015 [cité 22 mai 2017];73(8). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626580/>
67. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation.* 1 juin 1999;99(21):2791-7.
68. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mai 2007;44(9):1180-6.
69. Pepin J, Tremblay V, Bechard D, Rodier F, Walker C, Dufresne D, et al. Chronic antiplatelet therapy and mortality among patients with infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2009;15(2):193-9.
70. Eisen DP, Corey GR, McBryde ES, Fowler VG, Miro JM, Cabell CH, et al. Reduced valve replacement surgery and complication rate in *Staphylococcus aureus* endocarditis patients receiving acetyl-salicylic acid. *J Infect.* mai 2009;58(5):332-8.
71. Anavekar NS, Schultz JC, De Sa DDC, Thomas JM, Lahr BD, Tleyjeh IM, et al. Modifiers of Symptomatic Embolic Risk in Infective Endocarditis. *Mayo Clin Proc.* nov 2011;86(11):1068-74.
72. Chan K-L, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, et al. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2008;46(1):37-41.
73. Chan K-L, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 3 sept 2003;42(5):775-80.

74. Habib G, Cohen A. Risque embolique des endocardites infectieuses. *mt cardio*. mai-juin 2005;1(3):235-42.
75. Sonnevile R, Klein I, Bouadma L, Mourvillier B, Regnier B, Wolff M. Complications neurologiques des endocardites infectieuses. [/data/revues/16240693/v18i7/S1624069309001285/](#) [Internet]. 13 oct 2009 [cité 23 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/228479>
76. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 11 mai 2001;292(5519):1160-4.
77. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. déc 2000;6(12):1399-402.
78. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. déc 1999;19(12):2894-900.
79. Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, Malinin AI, Lowry DR, Tanguay J-F, et al. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study). *Am J Cardiol*. 1 mai 2006;97(9):1332-6.
80. Osthoff M, Sidler JA, Lakatos B, Frei R, Dangel M, Weisser M, et al. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment and Impact on Short-Term Mortality in *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Crit Care Med*. avr 2016;44(4):773-81.