



## Pour une meilleure compréhension de l'endocardite

| par le Docteur Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

Malgré tous les soins intensifs, la mortalité due à l'endocardite reste très élevée. Pourquoi et comment les bactéries se fixent-elles sur les valvules cardiaques, cela reste énigmatique.

A la KU Leuven une équipe de chercheurs a mis au point un nouveau modèle d'expériences scientifiques pour tenter de l'expliquer.

Nous avons rencontré l'interniste infectiologue en formation et doctorandus, Laurens Liesenborghs, pour une interview.

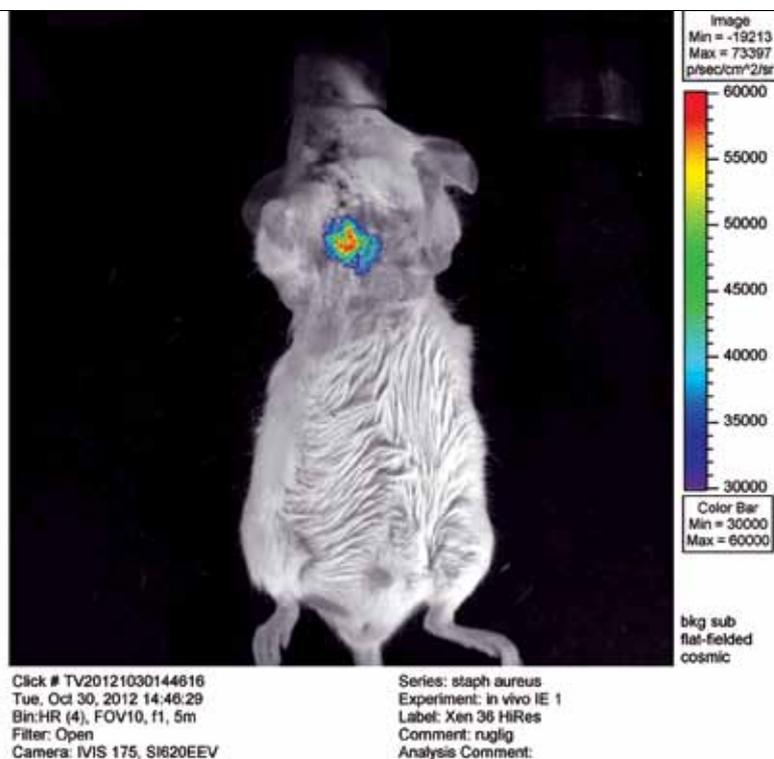
**L'**endocardite infectieuse frappe chaque année environ 10 personnes sur 100.000. De par le monde on estime le nombre annuel de décès à 48.000, ayant le plus souvent comme bactérie responsable le *Staphylococcus aureus*. D'autres germes peuvent être à l'origine de l'endocardite, tels que les streptocoques, mais les staphylocoques sont la cause de mortalité la plus importante.

Celle-ci est restée quasi inchangée depuis des décennies, malgré le traitement intensif et une antibiothérapie optimale. Elle est de l'ordre d'environ 30%. Le plus souvent il s'agit d'une endocardite gauche, touchant les valvules mitrale et aortique, tandis que l'atteinte des valvules droites se voit surtout après usage de drogue par voie intraveineuse.

**OBJECTIF COEUR** Docteur Liesenborghs, comment se fait-il que l'endocardite infectieuse fasse encore tellement de victimes mortelles?

→ Dr Laurens Liesenborghs. Cela tient surtout au fait que la pathogénie de cette maladie n'est pas encore suffisamment connue. Pourquoi les bactéries se fixent-elles de préférence aux valvules cardiaques, alors que le flux sanguin y est très rapide? Il est probable que les plaquettes sanguines jouent un rôle important. En effet, celles-ci peuvent se fixer sur des brèches vasculaires d'origine traumatique et sont à même de transporter des bactéries. N'oublions pas non plus que partout au monde les staphylocoques sont à l'origine de toutes sortes d'infections, et sont considérés comme une des causes les plus importantes de mortalité. Ces bactéries disposent de plusieurs mécanismes capables d'attaquer notre immunité, étant également responsables d'une résistance non négligeable aux antibiotiques. Notre étude tente de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents qui sont à l'origine de l'endocardite, notre but étant de mieux intervenir sur les facteurs qui jouent un rôle prépondérant dans la pathogénie de la maladie.

→ Endocardite expérimentale avec une souche de *Staphylococcus aureus* émettant de la lumière détectée par un scanner à bioluminescence photosensible.



→ Le staphylocoque doré est le germe de l'endocardite le plus mortel.

**OC.** Comme cause sous-jacente de l'endocardite, il est classique de mentionner une altération préalable des valvules cardiaques. Est-ce toujours le cas?

→ **Dr Laurens Liesenborghs.** C'est en effet le cas dans plus de la moitié des endocardites. Selon l'hypothèse classique une altération de l'endothélium e au niveau de la valvule, avec dépôt de fibrine, serait la cause principale de l'infection bactérienne. Celle-ci altère la valvule, avec la formation de végétations qui non seulement diminuent la fonction valvulaire, mais sont elles-mêmes cause d'embolies septiques vers d'autres organes. Le décès du patient survient aussi bien suite à une septicémie généralisée que suite à une décompensation cardiaque aigüe et à des embolies septiques dans différents organes vitaux.

Dans 40% des cas par contre, l'endocardite survient sur des valvules anatomiquement intactes. C'est alors une inflammation sous-jacente qui

fragilise l'endocarde, comme c'est le cas chez des patients en soins intensifs ou atteints d'athérosclérose. Cela explique aussi pourquoi les endocardites sont actuellement plus fréquentes chez des personnes âgées, alors qu'auparavant la maladie frappait surtout les sujets plus jeunes. On distingue donc deux facteurs de risque différents: l'altération des valvules et l'inflammation.

**OC.** Comment parvient-on à mieux comprendre la pathophysiologie de l'endocardite?

→ **Dr L. Liesenborghs.** Vu la complexité biologique du processus nous sommes encore obligés de recourir à des expériences sur animaux, dans notre cas sur des souris manipulées génétiquement. Lors d'expériences antérieures la valvule cardiaque était endommagée à l'aide d'un cathéter, après quoi on injectait des bactéries par voie intraveineuse. Seulement, ces micro-organismes se fixaient de préférence sur le cathéter, et beaucoup moins sur l'endocarde.

→ De nouveaux défis surgissent au fur et à mesure de la progression de nos travaux.



Remplacement d'une valve aortique par une prothèse.

Les conclusions de ces études n'étaient donc pas très fiables. De plus, seules les valvules endommagées y étaient examinées, et pas la cause inflammatoire de l'endocardite.

C'est la raison pour laquelle nous avons mis au point un nouveau modèle d'expériences sur animaux. Tout d'abord nous injectons des bactéries marquées par un produit fluorescent, ensuite nous endommageons la valvule, pendant quelques minutes seulement, à l'aide d'un cathéter. Ce dernier nous permet aussi d'injecter des produits inflammatoires, tels que l'histamine. Après euthanasie des souris, les valvules sont examinées au microscope. Cela nous permet de mettre en images la fixation précoce des bactéries sur l'endocarde, à l'aide de reconstructions tridimensionnelles. Avec cette nouvelle méthode nous pouvons examiner l'influence de plusieurs facteurs liés soit au sujet infecté, soit aux bactéries elles-mêmes, et expérimenter également plusieurs formes de traitement.

**o.c.** De quels traitements s'agit-il?

→ Dr L. Liesenborghs. Il est assez remarquable de constater que, malgré tous les traitements intensifs, la mortalité de l'endocardite infectieuse reste toujours aussi élevée. Notre étude ne s'occupe pas d'antibiotiques, qui restent sans nul doute le traitement de base des endocardites, mais bien du rôle des plaquettes sanguines et des facteurs de coagulation. Apparemment ils jouent un rôle prépondérant dans la fixation des bactéries et dans la formation de végétations sur les valvules cardiaques.

.....  
 « Notre étude s'intéresse au rôle des plaquettes sanguines et des facteurs de coagulation dans l'endocardite infectieuse. »  
 .....

Quelle est leur interaction avec les bactéries? Les facteurs déterminant la virulence des staphylocoques doivent aussi faire l'objet de notre attention. Notre modèle expérimental nous permet d'examiner séparément les cas de valvules endommagées et ceux de cause inflammatoire. De plus, nous ne nous contentons pas d'examiner la phase précoce de la maladie, mais également sa progression.

Comment les végétations se forment-elles? Ces lésions font l'objet d'exams à l'aide

de méthodes d'imagerie médicale les plus récentes, telles que la bioluminescence et l'échocardiographie. La fondoscopie rétinienne nous renseigne aussi sur la présence d'embolies. C'est ainsi que nous tentons de démontrer quels sont les facteurs déterminants dans la progression de l'endocardite et quels traitements parviennent à l'empêcher.

**o.c.** Y a-t-il un lien entre l'examen de laboratoire et la clinique?

→ Dr L. Liesenborghs. Il est évident qu'en tant que médecins nous essayons de mettre en rapport le résultat de nos expériences en laboratoire et la pratique médicale. Pour ce faire nous rassemblons et examinons les valvules cardiaques de patients ayant été victimes d'endocardite à staphylocoques. Dans 30 à 40% des cas, les patients ayant survécu à la maladie subissent une opération cardiaque au cours de laquelle la valvule malade est remplacée par une prothèse. Une analyse histologique et un examen PCR (Polymerase Chain Reaction) de ces valvules nous donnent pas mal d'informations utiles, et celles-ci sont alors comparées aux résultats obtenus en laboratoire. Ici aussi, nous faisons la distinction entre les valvules préalablement endommagées et les cas post-inflammatoires.

**o.c.** Quand attendez-vous les résultats de votre étude?

→ Dr L. Liesenborghs. Il y a déjà quelques années que le professeur Thomas Vanassche a démarré le projet. Cela fait près de quatre ans que j'y suis associé pour mon doctorat. Nous avons d'abord dû mettre au point un nouveau modèle d'expérimentation. C'est un travail assez laborieux qui exige pas mal de connaissances en ingénierie biomédicale et qui n'est possible qu'en équipe.

Mon promoteur, le professeur Peter Verhamme, et moi-même nous espérons pouvoir tirer d'ici peu des conclusions utiles de notre étude, mais le travail scientifique n'est jamais terminé et de nouveaux défis surgissent au fur et à mesure de la progression de nos travaux. C'est la raison pour laquelle nous sommes très heureux de l'aide que nous apporte le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque. Vu la gravité de l'endocardite infectieuse, cette aide est sans nul doute d'une très grande utilité. ■



## Une passion pour les bactéries et les virus

| par le Docteur Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

Photo : l'équipe «endocardite» : Laurens Liesenborghs, Severien Meyers, Marleen Lox et Katrien Cludts.

**L** aurens Liesenborghs, 31 ans, termine actuellement son doctorat qu'il a consacré à l'étude de la pathogénie de l'endocardite infectieuse. Originaire d'Aarschot où il a fait ses humanités au Collège Saint Joseph, il a d'emblée choisi d'étudier la médecine à la KU Leuven.

Son choix pour la médecine interne lui paraît une évidence. «C'est avant tout la recherche du diagnostic qui me passionne, plus que les aptitudes techniques des disciplines chirurgicales.» Les deux premières années, il travaille comme assistant à la clinique universitaire Gasthuisberg de Louvain et à la clinique Stuivenberg à Anvers. Il interrompt ensuite sa formation clinique pour quatre années de doctorat, pendant lesquelles il étudie la pathogénie et l'évolution de l'endocardite infectieuse au département des sciences cardiovasculaires de la KU Leuven. Le professeur Peter Verhamme est son promoteur.

«Toutes ces années de doctorat ont été

particulièrement enrichissantes. J'ai appris à penser de façon créative et j'ai été confronté à diverses disciplines, telles que la statistique, la génétique et la manipulation biologique d'animaux de laboratoire. J'ai également appris à écrire correctement des articles scientifiques et à faire des présentations. Ceci me sera certainement encore très utile dans le futur» affirme Laurens Liesenborghs.

### Une passion pour l'infectiologie

Après son doctorat suivront deux années de formation en médecine interne, qu'il veut consacrer en priorité aux maladies infectieuses.

«L'infectiologie n'est pas encore une sous-spécialité reconnue officiellement en médecine interne, mais c'est une discipline qui me passionne. Sa pathologie est très diversifiée. Cela va beaucoup plus loin que l'étude de bactéries, de virus ou de mycoses, cela va même au-delà des maladies elles-mêmes. L'infectiologie comporte de nombreux aspects aussi bien socio-économiques que politiques.

Il suffit de penser à l'épidémie de sida qui touche le monde entier, à la crise d'ébola en Afrique, à la recrudescence de la polio en Syrie et en Afghanistan, ou aux mesures préventives prises lors de la pandémie de grippe. Les vaccinations font partie, elles aussi, de cette discipline. Lorsque j'aurai obtenu mon certificat de médecine interne, j'aimerais parfaire mes connaissances à l'étranger et voir du pays. Une formation complémentaire en médecine tropicale me serait alors très utile. Quoi qu'il en soit, j'aimerais beaucoup pouvoir combiner pratique médicale et recherche scientifique, mais cela n'est sans doute possible qu'en milieu universitaire. De toutes façons, je dois d'abord terminer ma formation en médecine interne, je verrai bien ensuite quelles opportunités se présenteront à moi» conclut l'infectiologue.

Vu la fréquence grandissante de la résistance aux antibiotiques, les maladies infectieuses et leurs complications ne sont pas près de disparaître. L'avenir des infectiologues est assuré... ■