

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Endocardite à *Aggregatibacter aphrophilus* sur prothèses valvulaires

B. DELEIXHE (1), F. FRIPPIAT (2), P. LÉONARD (2), N. WITHOFS (3), C. MEEX (4), L. PIÉRARD (5), M. MOUTSCHEN (6)

**RÉSUMÉ :** Nous rapportons la troisième observation clinique de la littérature d'une endocardite sur prothèses mécaniques mitrale et aortique due à l'*Aggregatibacter aphrophilus* (*Haemophilus aphrophilus-paraphrophilus*). Le pathogène récemment rebaptisé *Aggregatibacter aphrophilus* fait partie du groupe HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* and *Kingella spp.*) impliqué dans des endocardites valvulaires de diagnostic difficile. Cette histoire clinique est l'occasion d'une revue de la littérature et des spécificités de ce pathogène. Elle met en exergue la contribution de la tomographie à émission de positons combinée à une tomodensitométrie dans le diagnostic et le suivi. Elle démontre, avec un recul de plus de deux ans, l'efficacité du traitement médical dans certaines endocardites sur prothèse.

**MOTS-CLÉS :** Endocardite - *Aggregatibacter* - HACEK - PET

ENDOCARDITIS OF MITRAL AND AORTIC PROSTHETIC HEART VALVES  
CAUSED BY AGGREGATIBACTER APHROPHILUS

**SUMMARY :** We present the case of an acute endocarditis of mitral and aortic prosthetic heart valves caused by *Aggregatibacter aphrophilus* (*Haemophilus aphrophilus-paraphrophilus*). This third report in the literature emphasizes the diagnostic work-up and the role of positron emission tomography combined with computed tomography in this setting. The specificities of endocarditis due to the HACEK group (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* and *Kingella spp.*) and the specific microbiological data and therapeutic options pertinent to this germ are discussed.

**KEYWORDS :** Endocarditis - *Aggregatibacter* - HACEK - PET

### INTRODUCTION

Les pathogènes du groupe HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* and *Kingella spp.*) sont classiquement impliqués dans le diagnostic d'endocardite bactérienne à hémocultures initialement négatives et le diagnostic est difficile sans le recours à des techniques de culture spécifiques. Le cas exceptionnel d'une patiente présentant une endocardite bactérienne sur prothèses mécaniques à *Aggregatibacter* est l'occasion d'une revue de la littérature à propos de ce germe rare.

### DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente d'origine espagnole, âgée de 65 ans. A l'âge de 15 ans, elle présente un rhumatisme articulaire aigu. En 2000, à l'âge de 51 ans, elle bénéficie d'un double remplace-

ment valvulaire mitral et aortique par prothèses mécaniques.

Son traitement habituel est composé d'un bêta-bloquant (aténolol 50 mg) et d'un antagoniste de la vitamine K (acénocoumarol).

Depuis une année, l'état général de la patiente se dégrade. Elle a perdu 13 kilos, est asthénique et se plaint de sudations nocturnes. Elle présente régulièrement des frissons et des pics fébriles. Plusieurs biologies révèlent un syndrome inflammatoire net (CRP oscillant entre 75 et 100 mg/l pour des valeurs normales inférieures à 6 mg/l). Elle est explorée, dans ce contexte, au cours des mois qui précèdent l'admission, par des tomographies (CT) thoracique et abdominale qui se sont révélées négatives.

Le 11 février 2014, la patiente se réveille avec une hémiparésie gauche, des céphalées frontales et nuchalgies, des vertiges rotatoires au lever et des acouphènes bilatéraux continus. Elle est admise aux urgences du CHU de Liège avec suspicion d'accident vasculaire cérébral (AVC).

L'examen clinique révèle une patiente bien orientée. Elle est hémiparétique à gauche, a une hypoesthésie de l'hémiface gauche et une dissymétrie franche à l'épreuve doigt-nez à gauche; elle est apyrétique avec un pouls régulier à 80 bpm, une pression artérielle de 146/76 mmHg. On ausculte un souffle systolique de grade 2/6; l'examen carotidien est normal; il n'y a pas de signe de décompensation cardiaque.

(1) Etudiant en Médecine Master 4, Université de Liège.

(2) Chef de Clinique, (6) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service des Maladies infectieuses et Immunologie, Médecine interne générale, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Service de Médecine nucléaire et d'Imagerie oncologique, Département de Physique Médicale, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Chef de Laboratoire, Service de Microbiologie clinique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(5) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

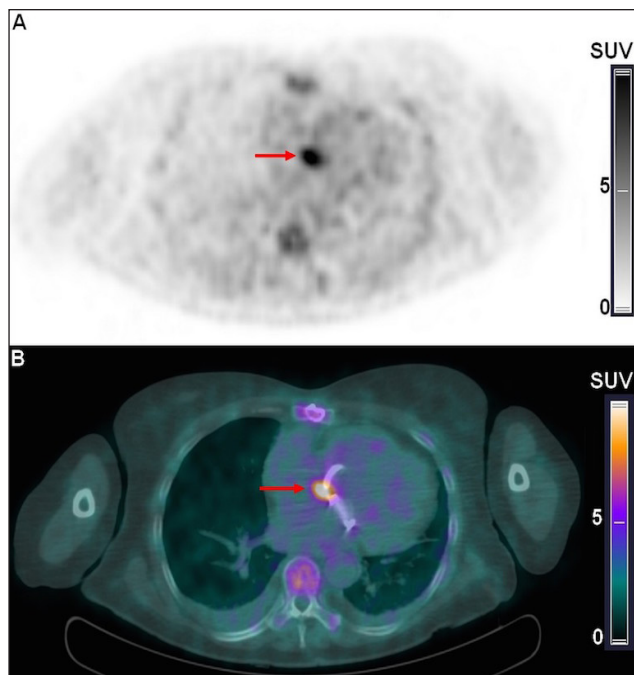


Figure 1. PET/CT au FDG révélant un foyer intensément hypermétabolique (pointé par la flèche rouge) intéressant le versant mitral de la valve aortique et le versant aortique de la valve mitrale ainsi que la continuité mitro-aortique. (A : PET; B : PET/CT).

Les examens biologiques initiaux relevant montrent une anémie microcytaire (Hb 8,6 g/dl, volume globulaire moyen 72,5  $\mu^3$ ), une hyperleucocytose avec neutrophilie nette (87,6 %), une CRP à 195,2 mg/l. Le fer sérique est abaissé à 5,9  $\mu\text{mol/l}$  (V.N. : 6-28  $\mu\text{mol/l}$ ), la ferritine est accrue à 262  $\mu\text{g/l}$  (V.N.: 15-150  $\mu\text{g/l}$ ). On note également une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire estimé à 32 ml/min. La troponine T ultrasensible est à 156 ng/l (V.N.< 14 ng/l), avec des CK et CK-MB normales.

L'examen biologique urinaire montre une discrète hématurie. La culture urinaire réalisée le jour de l'hospitalisation reste stérile.

La résonance magnétique nucléaire (IRM) cérébrale met en évidence une vaste plage lésionnelle spontanément hypodense, pariéto-occipitale paramédiane droite, et une autre, cérébelleuse postérieure droite, toutes deux de caractère ischémique récent.

La radiographie de thorax montre une majoration de l'indice cardio-pulmonaire, des prothèses valvulaires en position normale ainsi qu'une athéromasie calcifiante de la crosse aortique.

Le fond d'oeil révèle de petits emboles d'aspect blanchâtre en périphérie supérieure de l'oeil droit compatibles avec des emboles septiques ainsi qu'une petite hémorragie papillaire et une petite hémorragie rétinienne en flamme sous-papillaire à l'oeil gauche.

Trois paires d'hémocultures sont réalisées à titre systématique à 20 minutes d'intervalle. En attendant les résultats, une antibiothérapie empirique associant amoxicilline-acide clavulanique 1 g/6h, ampicilline 1 g/6h et gentamicine 3 mg/kg 1 fois/jour, est instaurée (en alternance).

L'électrocardiogramme est normal. De même que l'échographie transthoracique.

Par contre, l'échographie transoesophagienne (ETO) laisse suspecter une végétation de 6 x 5 mm, modérément mobile, sur le versant aortique de l'anneau mitral. La tomographie à émission de positons combinée à un CT (PET/CT) au [18F]fluorodéoxyglucose (FDG) révèle un foyer intensément hypermétabolique intéressant le versant mitral de la prothèse aortique, le versant aortique de la prothèse mitrale et la continuité fibreuse mitro-aortique, ainsi que des foyers hypermétaboliques ostéomédullaires et spléniques diffus (Figure 1).

Trois jours après l'admission de la patiente, *Aggregatibacter aphrophilus* (AA) est mis en évidence sur deux hémocultures prélevées. Les flacons aérobie et anaérobie se sont positivés pour chaque paire, après un temps d'incubation variant de 38 à 53 heures. Vu l'insuffisance rénale persistante et, suivant les recommandations (1), l'association amoxicilline-acide clavulanique, ampicilline et gentamicine est remplacée par ceftriaxone 2 g/12h pour 6 semaines. Cinq jours plus tard, l'antibiogramme montre une sensibilité à l'ampicilline (CMI = 0,19) et à la ceftriaxone (CMI = 0,016). Les paramètres cliniques et biologiques de la patiente s'améliorent lentement, les céphalées diminuent. Le syndrome inflammatoire régresse, l'anémie s'estompe peu à peu et la fonction rénale récupère progressivement. Six semaines après l'admission, le traitement par ceftriaxone est interrompu et trois jours plus tard, la patiente rentre à domicile sans aucune couverture antibiotique. Son traitement à visée cardio-vasculaire comporte amiodarone, bisoprolol et héparine à bas poids moléculaire.

Le contrôle d'ETO, deux semaines après la sortie, ne retrouve pas la masse décrite sur

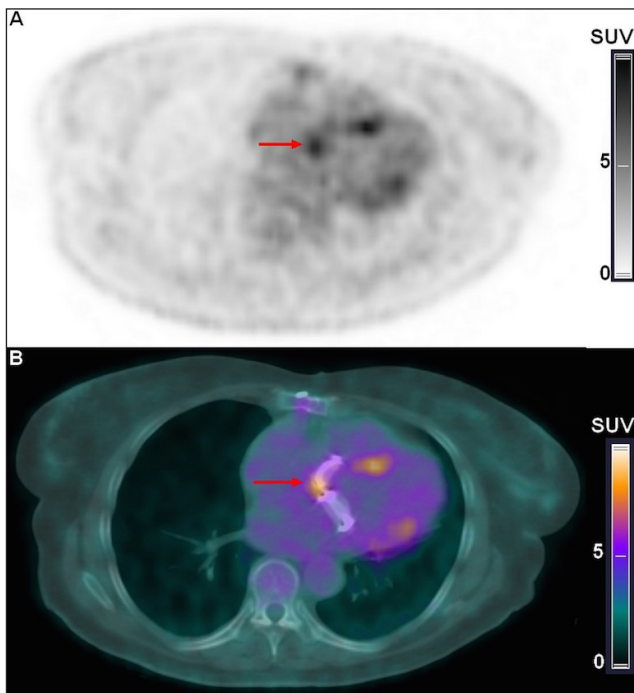


Figure 2. PET/CT au FDG confirmant une nette diminution de l'hypermétabolisme dans la région des valves mitrale et aortique. (A : PET; B : PET/CT : flèche rouge).

le versant aortique de la valve mitrale. Le contrôle par PET/CT au FDG, réalisé deux semaines plus tard, montre une nette diminution de l'hypermétabolisme du foyer valvulaire (Figure 2).

Deux ans plus tard, la patiente va bien; elle garde, cependant, une amputation partielle du champ visuel gauche et doit s'aider d'une canne pour se déplacer. Il n'y a pas eu de récurrence infectieuse.

## DISCUSSION

Cet article décrit un cas clinique rare d'endocardite à *Aggregatibacter aphrophilus* sur valves prothétiques. En effet, si la littérature présente un bon nombre de cas d'endocardite à *Aggregatibacter aphrophilus* sur valve native, à ce jour, on ne compte que deux cas décrits d'endocardite à *Aggregatibacter aphrophilus* sur valve prothétique : l'un, rapporté par Peruzzi et coll. en 1982 (1), chez une patiente ayant eu un double remplacement valvulaire aortique et mitral et touchant les deux prothèses; l'autre, décrit par Watkin et coll. (2) en 2003, sur valve prothétique en position aortique.

*Aggregatibacter aphrophilus* était anciennement appelé *Haemophilus aphrophilus*. C'est

une cause peu commune d'endocardite bactérienne subaiguë. Cette bactérie Gram négatif est décrite pour la première fois par Khairat en 1940 dans un cas d'endocardite subaiguë (3). Les caractéristiques de culture fastidieuse et l'exigence d'une atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub> rapprochent *Aggregatibacter aphrophilus* des *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae*. C'est pourquoi ces germes ont été regroupés sous le vocable de HACEK que l'on distingue par divers critères métaboliques, notamment la fermentation des sucres. En 1964, Zinneman et coll. font la découverte d'une espèce fort proche d'*Haemophilus aphrophilus* qu'il nomme *Haemophilus paraphrophilus* (4). Plus tard, les études phénotypiques et génotypiques montrent une grande similitude entre ces deux espèces (5-7), si bien qu'en 2006, grâce à Nørskov-Lauritsen et Kilian, *Haemophilus aphrophilus* et *Haemophilus paraphrophilus* ne sont plus dissociés (8, 9).

Ils créent également un nouveau genre, appelé *Aggregatibacter*, dans lequel ils classifient *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, et *Haemophilus segnis*. L'acronyme HACEK représente donc maintenant *Haemophilus*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae* (8, 9).

Mise à part l'endocardite, *Aggregatibacter aphrophilus* est aussi associé à des infections articulaires (ostéomyélite, abcès épidual, spondylodiscite, arthrite septique et infection discale) et ophtalmiques, des bactériémies, méningites, abcès du cerveau, cellulites faciales, empyèmes, lymphadénites cervicales, péricardites purulentes (10, 11) et également des abcès hépatiques. Un cas d'appendicite aiguë fut rapporté en 2011.

Selon une étude de 2013, reprenant 5.591 cas d'endocardites infectieuses à partir de 64 hôpitaux de 28 pays, les endocardites à HACEK (12) représentent 1,4 % des endocardites infectieuses. Les endocardites à *Aggregatibacter* représentent 34 % des endocardites du groupe des HACEK, soit 0,46 % seulement du total des endocardites infectieuses (*Haemophilus* 40 %, *Aggregatibacter* 34 %, *Cardiobacterium* 14 %, *Eikenella* 5 %, *Kingella* 5 %, non identifiée 1 %). Les endocardites à *Aggregatibacter aphrophilus* (qui reprend donc les *A. aphrophilus* et *paraphrophilus*) représentent 10 % des endocardites à HACEK, soit 0,17 % du total

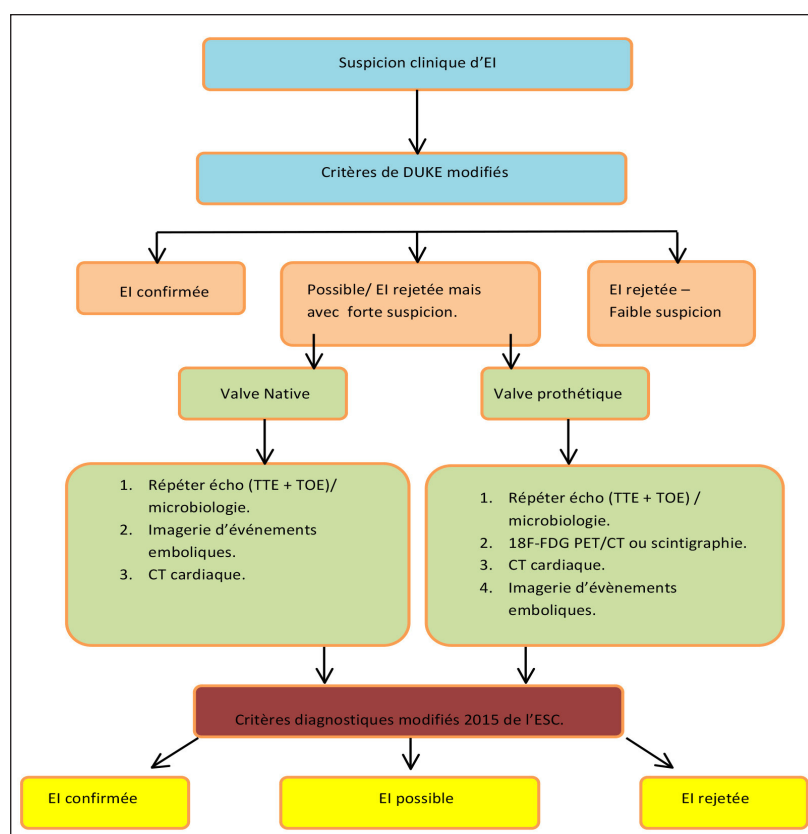


Figure 3. Organigramme– algorithme diagnostique de l'endocardite infectieuse selon la société européenne de cardiologie (2015).

CT = La tomodensitométrie;  
 FDG = Fluorodésoxyglucose;  
 EI = Endocardite infectieuse  
 PET = Tomographie à émission de positons;  
 SPECT = Tomographie Computée à Emission de Photon Unique;  
 TOE = échocardiographie trans-oesophagienne;  
 TTE = échocardiographie trans-thoracique.

\*= peut inclure l'IRM cérébrale, le scanner corps entier et/ou le PET/CT.

des endocardites. Les endocardites à HACEK sur valves prothétiques sont peu fréquentes, causent des accidents vasculaires cérébraux et touchent plus souvent les jeunes. Les endocardites à HACEK n'ont pas de tropisme particulier pour les valves prothétiques comparées aux endocardites non HACEK.

L'évolution chez notre patiente fut très lente (1 an), ce qui contraste avec l'évolution favorable des autres cas décrits d'endocardite à *Aggregatibacter aphrophilus*, sur valve prothétique comme sur valve native, qui, en général, se fait sur quelques jours, semaines ou mois.

Il n'est pas rare dans les endocardites que ce soit un phénomène embolique qui déclare la pathologie, comme ce fut le cas ici. Il est effectivement décrit que parmi les cas d'endocardite à bactéries Gram négatif, celles causées par la famille *Haemophilus-Aggregatibacter* sont associées à des taux plus élevés d'embolisation de gros vaisseaux (2). Le système nerveux central serait le site le plus fréquent d'embolisation (13, 14).

*Aggregatibacter aphrophilus* est présent dans la microflore normale de la bouche, tout particulièrement dans le matériel interdentaire

et la plaque dentaire (15, 16). On le retrouve également dans l'oropharynx et les voies respiratoires supérieures. Il s'agit d'une porte d'entrée non négligeable car selon une étude (10) 39% des patients atteints d'endocardite à *Aggregatibacter aphrophilus* avaient reçu des soins dentaires précédemment (10).

Les endocardites à bactéries du groupe HACEK sont, en général, de diagnostic difficile. Dans notre cas, il a fallu 3 jours après l'admission de la patiente pour mettre en évidence *Aggregatibacter aphrophilus* alors que, dans le cas de Watkin et coll. (2), il fallut près de 28 jours après l'admission et l'identification ne fut confirmée qu'à partir de la pièce chirurgicale, soit 3 jours après le décès du patient. L'identification nécessite un temps d'incubation prolongé, toujours plus de 48 heures (moyenne 3,3 jours et parfois plus de 7 jours), amenant parfois, malheureusement, à l'obtention de cultures négatives (17).

Dans notre cas, les flacons d'hémocultures se sont positifs environ 48 heures après leur incubation au laboratoire. *Aggregatibacter aphrophilus* ayant des caractéristiques de croissance variable d'une souche à l'autre (dépendance incomplète au facteur

V), et n'étant pas oxydase et catalase positives comme *Haemophilus parainfluenzae* et *influenzae*, son identification est rendue nettement plus difficile (18). Cependant, l'identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF, largement répandue actuellement dans les laboratoires de microbiologie clinique, a permis une identification relativement aisée de cette bactérie dans le cas de notre patiente. Par ailleurs, lors d'une forte suspicion clinique d'endocardite et des hémocultures dont la sous-culture est fastidieuse, le séquençage du 16S rDNA après amplifi-

cation par PCR est une alternative rapide et fiable, mais coûteuse et, en pratique, rarement utilisée (19, 20).

Dans les avancées diagnostiques, le PET/CT au FDG fait désormais partie des critères de DUKE modifiés et de l'algorithme de diagnostic de l'endocardite infectieuse (Figure 3), en particulier lorsqu'il s'agit de patients porteurs de valve prothétique (21). Avec les autres modalités diagnostiques, lorsque le diagnostic n'est pas certain (CT cardiaque ou corps entier, IRM cérébrale et la scintigra-

TABLEAU I. CRITÈRES DE DUKE ADAPTÉS AUX NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE CARDIOLOGIE

<b>Critères mineurs</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prédispositions cardiaques ou utilisation de drogues en iv.</li> <li>2. Fièvre &gt; 38°.</li> <li>3. Phénomènes vasculaires (y compris ceux détectés uniquement par imagerie) : embolie artérielle, infarctus pulmonaire septique, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale et lésions de Janeway.</li> <li>4. Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, nœuds d'Osler, tâches de Roth et facteur rhumatoïde.</li> <li>5. Critères microbiologiques : hémocultures positives mais ne répondant pas aux critères majeurs ou à une sérologie compatible.</li> </ol>
<b>Critères majeurs</b>	<p><b>1. Microbiologiques :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Microorganisme typique retrouvé dans deux hémocultures différentes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), groupe HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i>; ou</li> <li>- Entérocoques sans mise en évidence initiale.</li> </ul> </li> <li>b. Micro-organismes compatibles avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deux cultures positives dans des prélèvements &gt; 12h; ou</li> <li>- L'ensemble des 3-4 échantillons positifs (prélevés en 1h) c. Une seule hémoculture positive pour <i>Coxiella burnetii</i> ou un taux d'anticorps IgG en phase I &gt; 1/800.</li> </ul> </li> </ol> <p><b>2. D'imagerie :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. L'échocardiographie positive pour l'EI : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Végétation.</li> <li>- Abscès, pseudoanévrisme, fistule intracardiaque.</li> <li>- Perforation valvulaire ou anévrisme;</li> <li>- Nouvelle déhiscence de valve prothétique.</li> </ul> </li> <li>b. Activité anormale autour du site d'implantation de la prothèse détectée par le FDG TEP/CT (seulement si la prothèse a été implantée &gt; 3 mois) ou par la scintigraphie aux leucocytes marqués*.</li> <li>c. Lésions paravalvulaire définie par CT cardiaque*.</li> </ol> <p>* A ne considérer que dans les cas d'endocardite infectieuse possibles ou rejetés mais avec forte suspicion persistante.</p>

TABLEAU II. CRITÈRES DE DUKE ADAPTÉS AUX NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE CARDIOLOGIE (SUITE).

<b>Endocardite confirmée</b>	<p>Critères pathologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mise en évidence du pathogène par culture ou histologiquement sur végétation, sur végétation embolisée ou sur prélèvement d'abcès intracardiaque.</li> <li>- Mise en évidence de lésions pathologiques, végétations ou abcès intracardiaques confirmés histologiquement.</li> </ul> <p>Critères cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 majeurs.</li> <li>- 1 majeur et 3 mineurs.</li> <li>- 5 mineurs.</li> </ul>
<b>Endocardite possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 critère majeur et 1 critère mineur ou</li> <li>- 3 critères mineurs</li> </ul>
<b>Endocardite rejetée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification d'une autre pathologie.</li> <li>- Disparition des symptômes évoquant l'EI après une antibiothérapie &lt; 4 jours.</li> <li>- Absence de mise en évidence de l'EI à l'autopsie ou à la chirurgie; avec une antibiothérapie de &lt; 4 jours</li> <li>- Ne répond pas aux critères «d'endocardite possible» ci-dessus.</li> </ul>

phie aux leucocytes marqués), il augmente la sensibilité diagnostique dans les cas difficiles (Tableaux I et II). Notons que l'usage du CT au FDG ou de la scintigraphie aux leucocytes marqués (afin d'objectiver une hyperfixation au niveau valvulaire prothétique) ainsi que la recherche de lésions paravalvulaires par CT cardiaque n'ont pas été validés comme critères diagnostiques dans les récentes recommandations américaines car les données de la littérature disponibles n'ont pas été considérées comme suffisantes, ce point différenciant nettement les recommandations européennes des recommandations américaines (21, 22).

Sur le plan thérapeutique, on admet qu'*Aggregatibacter aphrophilus* bien que souvent sensible à la pénicilline, y soit parfois résistant (23). Les guidelines récents de l'«European Society of Cardiology» (ESC) concernant les endocardites à *Aggregatibacter aphrophilus* recommandent la ceftriaxone 2 g/jour pendant 4 semaines lorsqu'il s'agit d'endocardite sur valve native et 6 semaines lorsqu'il s'agit d'endocardite sur valve prothétique (21, 22, 24). Si le germe ne produit pas de bêta-lactamase, le traitement est l'ampicilline (12 g/jour en iv en 4-6 doses) associée à la gentamicine (3 mg/kg/ jour administrée en 2 ou 3 doses) pendant 4 semaines. La ciprofloxacine (2 x 400 mg/jour en iv ou 1.000 mg/jour par voie orale) est une option qui est moins validée (21).

Dans le cas de notre patiente, le choix thérapeutique s'est finalement porté vers la ceftriaxone car, premièrement, la valeur de la CMI était nettement plus basse (en faveur de la ceftriaxone par rapport à l'ampicilline), deuxièmement, il n'existe pas de valeur de sensibilité clairement définie à ce jour et, enfin, il persiste un doute sur la réelle efficacité de l'ampicilline dans ce type de situation, en particulier sur un terrain de valve prothétique (22).

Notre observation confirme l'intérêt du PET/CT au FDG pour le diagnostic et le suivi de certaines endocardites aux signes échographiques douteux ou peu convaincants.

## CONCLUSION

Nous décrivons un cas d'AVC ayant mené au diagnostic d'endocardite sur valves prothétiques. Devant un syndrome inflammatoire inexpliqué avec une altération de l'état gé-

ral, sans foyer évident aux examens de première ligne, le diagnostic d'endocardite doit être évoqué rapidement de manière à éviter de telles complications.

Dans notre cas, le diagnostic d'endocardite a été conforté par le PET/CT FDG d'ailleurs récemment inclus dans les critères européens de DUKE au même titre que le CT scan cardiaque ou corps entier, l'IRM cérébrale et la scintigraphie aux leucocytes marqués, ces examens complémentaires ne devant se considérer que dans les cas difficiles et, idéalement, en concertation multidisciplinaires dans le cadre d'un «endocardite team». Cependant, ces techniques ne remplacent pas le jugement clinique.

Il s'agit donc d'une endocardite à *Aggregatibacter aphrophilus*, bactérie qui est classiquement retrouvée dans la sphère bucco-dentaire. Elle appartient au groupe HACEK. Le diagnostic bactériologique est souvent décrit comme fastidieux et les exigences de culture rendent son identification difficile. Il est donc primordial d'évoquer ce diagnostic lorsque la clinique est révélatrice et que les cultures sont initialement négatives. Finalement, un traitement adapté et sans chirurgie instauré à temps, rend le décours favorable.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Peruzzi G, Tallarida G, Baldoni F, et al.— Haemophilus endocarditis. A case of Haemophilus aphrophilus endocarditis in a patient with aortic and mitral valve prosthesis]. *Clin Ter*, 1982, **102**, 553-574.
2. Watkin RW, Lang S, Littler WA, et al.— Haemophilus paraphrophilus prosthetic valve endocarditis. *J Infect*, 2003, **46**, 191-194.
3. Khairat O.— Haemophilus aphrophilus endocarditis. *Br Med J*, 1971, **1**, 728.
4. Zinnemann K, Rogers KB, Frazer J, et al.— A new V-dependent Haemophilus species preferring increased CO<sub>2</sub> tension for growth and named Haemophilus paraphrophilus, nov. sp. *J Pathol Bacteriol*, 1968, **96**, 413-419.
5. Tanner AC, Visconti RA, Socransky SS, et al.— Classification and identification of Actinobacillus actinomycetemcomitans and haemophilus aphrophilus by cluster analysis and deoxyribonucleic acid hybridizations. *J Periodont Res*, 1982, **17**, 585-596.
6. Potts TV, Mitra T, O'Keefe T, et al.— Relationships among isolates of oral haemophili as determined by DNA-DNA hybridization. *Arch Microbiol*, 1986, **145**, 136-141.
7. Tønjum T, Bukholm G, Bøvre K.— Identification of Haemophilus aphrophilus and Actinobacillus actinomycetemcomitans by DNA-DNA hybridization and genetic transformation. *J Clin Microbiol*, 1990, **28**, 1994-1998.

8. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M.— Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2006, **56**, 2135-2146.
9. Nørskov-Lauritsen N.— Classification, identification, and clinical significance of haemophilus and *Aggregatibacter* species with host specificity for humans. *Clin Microbiol Rev*, 2014, **27**, 214-240.
10. Huang ST, Lee HC, Lee NY, et al.— Clinical characteristics of invasive *Haemophilus aphrophilus* infections. *J Microbiol Immunol Infect*, 2005, **38**, 271-276.
11. Tien YC, Chang CC, Liu YM.— *Haemophilus aphrophilus* associated spleen abscess: an unusual presentation of subacute endocarditis. *J Clin Med Res*, 2012, **4**, 209-211.
12. Chambers ST, Murdoch D, Morris A, et al.— *HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort*. PLoS ONE, 2013, **8**, e63181.
13. Bryan JP, Pankey GA.— *Haemophilus paraphrophilus* endocarditis. *South Med J*, 1986, **79**, 480-482.
14. Goldberg MH, Katz J.— Infective endocarditis caused by fastidious oro-pharyngeal HACEK microorganisms. *J Oral Maxillofac Surg*, 2006, **64**, 969-971.
15. Root TE, Silva EA, Edwards LD, et al.— *Haemophilus aphrophilus* endocarditis with a probable primary dental focus of infection. *Chest*, 1981, **80**, 109-110.
16. Kraut MS, Attebery HR, Finegold SM, et al.— Detection of *Haemophilus aphrophilus* in the Human Oral Flora with a Selective Medium. *J Infect Dis*, 1972, **126**, 189-192.
17. Das M, Badley AD, Cockerill FR, et al.— Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med*, 1997, **48**, 25-33.
18. Chien JT, Lin CH, Chen YC, et al.— Epidural abscess caused by *Haemophilus aphrophilus* misidentified as *Pasteurella* species. *Intern Med*, 2009, **48**, 853-858.
19. Doğan B, Asikainen S, Jousimies-Somer H.— Evaluation of two commercial kits and arbitrarily primed PCR for identification and differentiation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, and *Haemophilus paraphrophilus*. *J Clin Microbiol*, 1999, **37**, 742-747.
20. Riggio MP, Lennon A.— Rapid identification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, and *Haemophilus paraphrophilus* by restriction enzyme analysis of PCR-amplified 16S rRNA genes. *J Clin Microbiol*, 1997, **35**, 1630-1632.
21. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.— 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*, 2015, **36**, 3075-3128.
22. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al.— Infective Endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications : a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, **132**, 1435-1486.
23. Jones RN, Slepach J, Bigelow J.— Ampicillin-resistant *Haemophilus paraphrophilus* laryngo-epiglottitis. *J Clin Microbiol*, 1976, **4**, 405-407.
24. Jorgensen JH, Hindler JF.— New consensus guidelines from the Clinical and Laboratory Standards Institute for antimicrobial susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. *Clin Infect Dis*, 2007, **44**, 280-286.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr M. Moutschen, Service des Maladies infectieuses et Immunologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
Email : mmoutschen@chu.ulg.ac.be