



HAL
open science

Bactériémies à *Clostridium* spp.: signification clinique analyse rétrospective de 41 cas dont trois cas de bactériémies à *Clostridium orbiscindens*

Céline Robert

► **To cite this version:**

Céline Robert. Bactériémies à *Clostridium* spp.: signification clinique analyse rétrospective de 41 cas dont trois cas de bactériémies à *Clostridium orbiscindens*. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01732999

HAL Id: hal-01732999

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732999>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Céline ROBERT

le 22 juin 2007

Bactériémies à *Clostridium* spp. : signification clinique.

Analyse rétrospective de 41 cas dont trois cas de bactériémies à *Clostridium orbiscindens*.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Thierry MAY
Monsieur le Professeur Christian RABAUD
Monsieur le Professeur Alain LOZNIEWSKI
Madame le Docteur Francine MORY

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

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

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

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

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

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

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

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

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

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

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

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

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

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

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

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

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

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

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

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

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

Professeur Bernard FORTIER

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

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

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

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

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

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

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

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

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

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

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

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

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

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

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

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

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

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

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

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

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

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

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

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

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

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

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIERE

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

Docteur Pierre GILLOIS

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

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

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

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

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

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

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

Docteur Jean PAYSANT

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

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

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

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

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT

Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET

Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND

Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Thierry MAY
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Pour avoir consenti à présider ce jury et pour m'accueillir dans votre service, acceptez mes remerciements, et soyez assuré de ma gratitude pour la confiance que vous me témoignez.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE,

Monsieur le Professeur C. RABAUD
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre aide et votre disponibilité lors de l'élaboration de ce travail, soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur A. LOZNIIEWSKI
Professeur de Bactériologie et Virologie

Pour avoir participé à la genèse du sujet de cette thèse, et pour votre aide précieuse lors de la relecture de ce travail, soyez assuré de toute ma gratitude.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur F. MORY
Maître de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury, pour avoir consacré de votre temps à la relecture de notre travail et pour votre gentillesse, soyez assurée de toute ma reconnaissance.

A mes parents à qui je dois ce que je suis aujourd'hui; je ne vous dirai jamais assez combien vous êtes essentiels à mon équilibre et combien votre soutien de tous les instants a été fondamental. Merci pour votre patience, votre dévouement et tout l'amour que vous me portez. Je mesure chaque jour la chance de vous avoir à mes côtés. Avec tout mon amour.

A Florian, mon frère ; ton éternelle bonne humeur est un rayon de soleil et c'est toujours une joie indescriptible de te retrouver. Merci d'être là, même si loin... Tu me manques.

A Mamie Céline qui, de là où elle est je suis sûre, veille sur moi...
A mes grands-parents
Merci pour vos encouragements et votre affection.

A Emilie, ma « presque » sœur.
Je pense à toi.

A ma famille.

A mes amis, de longue date ou plus récents, de La Rochelle à Poitiers en passant par La Guyane et la Lorraine et jusqu'en Allemagne...

A Isabelle, Léa, Mathilde, Stéphane, Virginie ; merci pour votre écoute et votre disponibilité de tout les instants. Sans vous, la vie serait moins drôle...

A vous tous qui me faites voir que la vie vaut le coup d'être vécue...

Je dédie ma thèse.

A tous les internes qui ont croisé ma route lors de ces cinq dernières années.

A Alexandre, Alice, Assetou, Cécile, Dina, Elodie, Fabien, Julie, Laetitia, Laure, Norbert, Mathieu, Pierre-Yves, Romain, Sophie ; merci pour les bons souvenirs et bon vent à tous !

Pensées affectueuses pour Jean-Christophe et Vincent, mes « acolytes » de la maladie infectieuse...

Au Dr Petitfrère pour l'aide que tu m'as apportée lors de l'analyse statistique de ce travail et pour ta disponibilité, merci.

A tous les médecins qui ont contribué à ma formation.

Une pensée spéciale pour le Dr M. Auburtin, le Dr I. Béguinot, le Dr P. Bindi, le Pr P. Feugier, le Dr L. Geoffrois, le Dr B. Gilson, le Dr S. Greciano, le Dr I. Guibaud, le Dr Hulin, le Pr P. Lederlin, le Dr P. Maurer, le Dr H. Schuhmacher. Merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés et pour votre présence dans les coups durs.

Aux secrétaires, infirmières, aides soignantes, agents hospitaliers, techniciennes de laboratoire que j'ai côtoyés pendant toutes ces années de formation ; merci de m'avoir accueillie lors de chaque nouveau stage et de m'avoir appris chacun un peu de votre métier.

Je dédie ma thèse.

SERMENT

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

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

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

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

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

INTRODUCTION..... p. 18

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE GENRE *Clostridium*

I. TAXONOMIE –DEFINITION..... p. 20

II. HISTORIQUE..... p. 23

III. HABITAT et POUVOIR PATHOGENE..... p. 24

IV. INFECTIONS ET BACTERIEMIES IMPLIQUANT *Clostridium* spp.. p. 25

1. Infections digestives..... p. 25

2. Infections gynécologiques..... p. 25

3. Infections pleuro-pulmonaires..... p. 26

4. Infections du système nerveux central..... p. 26

5. Infections cutanées..... p. 26

6. Endocardites..... p. 27

7. Bactériémies..... p. 27

• *Clostridium perfringens*..... p. 28

• *Clostridium septicum*..... p. 29

• *Clostridium sordellii*..... p. 30

• *Clostridium tertium*..... p. 30

• Autres *Clostridium* spp..... p. 31

V. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIQUES.....	p. 32
1. Morphologie et structure.....	p. 32
2. Caractères physiologiques.....	p. 32
3. Aspect en culture et identification.....	p. 33
4. Toxines.....	p. 34
5. Techniques de biologie moléculaire.....	p. 34
VI. SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES.....	p. 35
1. β -lactamines.....	p. 35
2. Clindamycine.....	p. 35
3. Tétracyclines.....	p. 36
4. Chloramphénicol.....	p. 36
5. Fluoroquinolones.....	p. 36
6. Métronidazole.....	p. 36
7. Glycopeptides.....	p. 36

DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DE 41 CAS

I. INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	p. 38
II. MATERIELS ET METHODES.....	p. 39
1. Lieu et période de l'étude.....	p. 39
2. Population étudiée.....	p. 39
3. Matériels et recueil des données.....	p. 39
4. Définitions.....	p. 40
5. Méthodes bactériologiques.....	p. 43
6. Analyse statistique.....	p. 43

III.	RESULTATS.....	p. 44
1.	Caractéristiques démographiques et générales des patients.....	p. 44
2.	Profil clinico-biologique des patients.....	p. 47
3.	Résultats bactériologiques.....	p. 49
4.	Prise en charge thérapeutique.....	p. 54
5.	Signification clinique et mortalité.....	p. 55
6.	Bactériémies à <i>Clostridium orbiscindens</i> et autres prélèvements positifs à <i>C. orbiscindens</i>	p. 57
	a) Bactériémies à <i>C. orbiscindens</i>	p. 57
	b) Autres prélèvements à <i>C. orbiscindens</i>	p. 60
IV.	DISCUSSION.....	p. 63
1.	Fréquence des bactériémies anaérobies et des bactériémies à <i>Clostridium</i> spp.	p. 63
2.	Analyse de la population de l'étude et des caractéristiques des bactériémies.....	p. 65
3.	Prise en charge thérapeutique des bactériémies à <i>Clostridium</i> spp.	p. 69
4.	Signification clinique des bactériémies à <i>Clostridium</i> spp.....	p. 71
5.	Description des 3 cas de bactériémies et des 4 autres cas d'infections à <i>Clostridium orbiscindens</i>	p. 73
	CONCLUSION	p. 77
	BIBLIOGRAPHIE	p. 79
	ANNEXES	p. 84

Historiquement, les bactériémies à *Clostridium* spp. ont été associées à des tableaux sévères et souvent rapidement mortels comme les fasciites, les gangrènes gazeuses ou les hémolyses intra-vasculaires ; *Clostridium perfringens* était alors l'agent le plus fréquemment décrit. Aujourd'hui, alors que *Clostridium* spp. représentent environ 3% de l'ensemble des souches de bactériémies chez les patients hospitalisés (1), la question de leur signification clinique fait débat parmi les auteurs.

En effet, certains considèrent la plupart de ces infections anaérobies comme des contaminations des flacons d'hémocultures ou encore comme des bactériémies transitoires sans conséquence clinique (2-5). De ce fait, il a été proposé dans plusieurs études récentes de ne prélever un flacon anaérobie que dans certains cas (6-10).

D'autres études ont montré cependant que les bactériémies à *Clostridium* spp. peuvent être hautement significatives cliniquement (11-14) et que la mortalité, même s'il est difficile de ne l'attribuer le plus souvent qu'uniquement au sepsis, n'est pas faible (12, 14).

Les avancées dans le domaine de la biologie moléculaire et plus particulièrement dans le séquençage de certains gènes bactériens permettent aujourd'hui d'identifier de nouvelles espèces ou sous-espèces de *Clostridium* (15).

Ainsi, certaines espèces de *Clostridium* considérées jusqu'à peu comme non pathogènes sont isolées dans le sang et la question de leur signification clinique se pose alors (16).

Suite à la découverte de bactériémies à *Clostridium orbiscindens* survenues chez 3 patients hospitalisés au CHU de Nancy entre 2004 et 2006, nous avons souhaité réaliser une étude rétrospective sur cette même période des bactériémies à *Clostridium* spp. afin d'en étudier la signification clinique.

Après avoir rappelé dans la première partie de ce travail les généralités concernant les *Clostridium* spp. et leur pouvoir pathogène (en dehors des syndromes toxiques engendrés par les *Clostridium* spp., comme le tétanos, le botulisme, les infections à *Clostridium difficile* ou *Clostridium perfringens*, ces tableaux cliniques n'étant pas l'objet de notre propos), nous

avons abordé les bases du diagnostic bactériologique de ces infections et la sensibilité des *Clostridium* spp. aux antibiotiques.

La deuxième partie porte sur l'étude rétrospective réalisée sur 41 patients du CHU de Nancy de 2004 à 2006 : analyse des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et bactériologiques des bactériémies à *Clostridium* spp. avec discussion de leur rôle pathogène.

Les 3 cas de bactériémies à *Clostridium orbiscindens* sont rapportés et la signification clinique à accorder à la mise en évidence de cette espèce dans ces prélèvements bactériologiques est discutée.

I. TAXONOMIE – DEFINITION

Le genre *Clostridium* est considéré comme l'un des plus riches dans le monde bactérien (17). On recense en effet plus de 150 espèces de *Clostridium* parmi lesquelles un nombre limité est retrouvé dans les prélèvements biologiques et est à l'origine de pathologie chez l'homme et les animaux ; Hatheway et al. (18) en dénombrèrent moins d'une vingtaine au début des années 90.

Le séquençage des gènes codant l'ARN ribosomal 16S par méthode PCR a permis à Collins et al. (19) de confirmer l'extrême hétérogénéité du genre.

Initialement décrit en 1880 par Prazmowski (20), les *Clostridium* spp. sont des bacilles sporulés, anaérobies stricts voire aéro-tolérants pour certaines espèces, apparaissant habituellement Gram positif et généralement mobiles.

La tolérance à l'oxygène varie selon les espèces de *Clostridium* (21) ; certaines d'entre elles sont anaérobies très strictes tel *C. novyi* ou *C. haemolyticum* alors que d'autres sont aéro-tolérantes tel *C. tertium* et *C. histolyticum* ; de nombreuses espèces ont des exigences intermédiaires.

Certaines espèces ne sporulent que très difficilement comme *Clostridium ramosum* (17).

La coloration de Gram est le plus souvent positive mais il existe de rares exceptions, certaines espèces pouvant apparaître Gram négatif ou variable (*C. clostridioforme*, *C. symbiosum* ou *C. ramosum*).

Certains auteurs proposent de séparer les *Clostridium* spp. en deux groupes de signification clinique différente (22). Le premier comporte des espèces telluriques qui pénètrent accidentellement dans l'organisme et sécrètent des exotoxines responsables de la pathogénicité.

Le deuxième regroupe les autres *Clostridium* spp. qui appartiennent à la flore endogène et peuvent engendrer des infections souvent mixtes en association avec d'autres anaérobies voire avec des bactéries anaérobies facultatives (Tableau I).

Cette classification a cependant des limites puisque l'on peut mettre en évidence dans certains prélèvements des espèces de *Clostridium* non toxigènes d'origine exogène et qu'il existe des espèces de *Clostridium* toxigènes dans le tube digestif ; c'est le cas par exemple de *Clostridium perfringens* et *Clostridium difficile* qui sont tous deux sécréteurs de toxines et survivent dans l'environnement sous forme sporulée mais peuvent aussi se multiplier dans le tube digestif.

Le Tableau II regroupe les espèces de *Clostridium* les plus fréquemment rencontrées en clinique.

Tableau I. Classification des *Clostridium* spp.

Principales espèces de <i>Clostridium</i> sécréteurs de toxine	Principales espèces de <i>Clostridium</i> non toxigènes appartenant à la flore endogène
<i>Clostridium botulinum</i> (A, B, C, D, E, F, G)	<i>Clostridium ramosum</i>
<i>Clostridium tetani</i>	<i>Clostridium innocuum</i>
<i>Clostridium perfringens</i> (A, B, C, D, E)	<i>Clostridium butyricum</i>
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium bifermentans</i>
<i>Clostridium septicum</i>	
<i>Clostridium sordellii</i>	

Tableau II. Principales espèces de *Clostridium* isolées de produits pathologiques (17)

USA Indiana Medical Center de 1989 à 2001		
Espèces	Nombre	% du total
<i>C. perfringens</i>	515	20
<i>C. clostridioforme</i>	421	16
<i>C. innocuum</i>	380	15
<i>C. ramosum</i>	357	14
<i>C. difficile</i>	287	11
<i>C. butyricum</i>	113	4
<i>C. cadaveris</i>	99	4
<i>C. sporogenes</i>	49	2
<i>C. bifermentans</i>	53	2
<i>C. glycolicum</i>	44	2
<i>C. tertium</i>	39	2
<i>C. septicum</i>	42	2
<i>C. sordellii</i>	30	1
<i>C. paraputrificum</i>	23	1
<i>C. symbiosum</i>	24	1
<i>C. subterminale</i>	27	1
<i>C. baratii</i>	15	1
Autres espèces*	37	1

* comprend entre autres : *C. botulinum*, *Tisseriella praeacuta*, *C. limosum*, *C. novyi*, *C. putrificum*, *C. sphenoides*

II. HISTORIQUE

Si le genre *Clostridium* ne fut décrit que vers la fin du XIX^{ème} siècle, l'homme fut confronté à ce genre bien avant cette époque-là et probablement dès qu'il tenta de conserver ses aliments.

En effet, les premiers cas de botulisme sont retrouvés au Moyen-Age et rapportés à la consommation de boudin (23). C'est Van Ermengen, bactériologiste à Gand qui met en évidence la toxine dans un jambon et isole la bactérie à Gram positif productrice de toxine B dans la rate d'un malade décédé. *Clostridium botulinum* de type A est isolé en 1904 par Landman en Allemagne après détection d'un nouveau foyer suite à la consommation de conserves de légumes.

Clostridium perfringens a été décrit par Welch et Nuttal en 1892. Veillon et Zuber l'isolent chez des patients avec appendicites gangréneuses (1); son rôle pathogène dans la gangrène gazeuse a été rapporté par Weinberg lors de la Première Guerre Mondiale.

Responsable de toxi-infection, connu depuis l'Antiquité et retrouvé dans les écrits d'Hippocrate, *Clostridium tetani* est isolé en 1889 par Kitasato puis rapidement est mise en évidence l'activité antigénique de la toxine qui permettra de préparer un antisérum puis d'obtenir l'anatoxine en 1920 (Ramon) qui sera utilisée pour la vaccination.

Ce n'est qu'en 1935 que Hall et O'Toole (22) rapportent la présence de *Clostridium difficile* dans des prélèvements de méconium et de selles de nouveau-nés. Micro-organisme difficile à cultiver, il est oublié jusqu'en 1978 date à laquelle Bartlett le met en évidence ainsi que l'une de ses toxines dans les selles de patients atteints de colite pseudo-membraneuse (24).

III. HABITAT ET POUVOIR PATHOGENE

Les bactéries appartenant au genre *Clostridium* sont largement répandues dans l'environnement où elles survivent grâce à leurs spores; on les retrouve dans le sol, les eaux, les sédiments marins, les végétaux et les cadavres d'animaux en décomposition.

Certaines espèces sont rencontrées dans la flore digestive normale des animaux et de l'homme (10^3 à 10^9 bactéries par gramme de selles) (22).

Les infections à *Clostridium* spp. les mieux caractérisées sont celles pour lesquelles le rôle pathogène est engendré par la présence de toxines (Tableau I). L'homme se contamine accidentellement, les *Clostridium* spp. n'envahissant pas les muqueuses saines mais pénétrant dans les tissus à la faveur d'une rupture d'intégrité des téguments ou par voie digestive.

Les *Clostridium* spp. sont alors à l'origine de deux principaux tableaux cliniques selon la voie d'entrée de la bactérie dans l'organisme ; les complications de plaies (gangrènes, tétanos, botulisme) et les infections digestives (toxi-intoxications alimentaires à *C. perfringens*, intoxications à *C. botulinum*, colites pseudo-membraneuses à *C. difficile*...).

Dans les pathologies non générées par la présence de toxines, les *Clostridium* spp. sont le plus souvent isolés au sein d'une flore endogène polymicrobienne ce qui rend leur rôle pathogène plus difficile à établir. Ces affections sont le plus souvent associées à des facteurs prédisposants comme un traumatisme, un geste opératoire, une stase vasculaire, une chimiothérapie ou un traitement par immunosuppresseurs chez des patients suivis pour un cancer ; certaines pathologies sous-jacentes telles que le diabète ou des affections hématologiques sont aussi plus fréquemment décrites (17).

Dans ces conditions, les *Clostridium* spp. peuvent se multiplier et générer une infection dans n'importe quel tissu de l'organisme.

IV. INFECTIONS ET BACTERIEMIES IMPLIQUANT *Clostridium* spp.

Ne seront pas détaillés ici les principaux syndromes toxiques dus à *Clostridium* spp. (tétanos, botulisme, infections à *Clostridium perfringens* et à *Clostridium difficile*). La principale caractéristique de ces infections associées aux *Clostridium* spp. toxinogènes est la production de gaz au niveau du site infecté (gangrène gazeuse, cholécystite emphysémateuse...)

Les infections à *Clostridium* spp. non toxinogènes ne présentent pas de caractéristiques particulières dans la plupart des cas.

Une trentaine d'espèces de *Clostridium* spp. ont été isolées de sites infectés (1) et *Clostridium perfringens* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée dans 20 à 30% des cas.

1. Infections digestives

Comme décrit précédemment, les *Clostridium* spp. sont des hôtes du tube digestif de l'homme et sont donc rencontrés dans les infections intra-abdominales d'origine endogène telles que les péritonites secondaires, les abcès intra-abdominaux ou les infections post-opératoires.

On les isole dans 10 à 50% de ces infections intra-abdominales ; la plupart de ces infections sont polymicrobiennes ce qui rend délicate l'interprétation de la responsabilité de *Clostridium* spp. dans l'infection.

En revanche, la mise en évidence de *Clostridium septicum* dans une infection gangréneuse profonde doit faire rechercher un cancer colique sous-jacent (25).

Les *Clostridium* spp. peuvent être aussi responsables d'infections des voies biliaires. Le tableau peut être celui d'une cholécystite banale ou d'une cholécystite gangréneuse ; le genre *Clostridium* est alors en cause dans plus de 50% des cas et plus particulièrement *Clostridium perfringens*. Cette affection est plus fréquente chez les hommes et chez les diabétiques et doit conduire à une intervention chirurgicale précoce ainsi qu'à une antibiothérapie active sur *Clostridium* spp. et les autres bactéries de la flore digestive.

2. Infections gynécologiques

Les atteintes les plus fréquentes sont les abcès tubo-ovariens et pelviens.

Rappelons que le genre *Clostridium* est retrouvé chez 5 à 10% des femmes dans la flore vaginale normale ; ce taux passe de 19 à 29 % après avortement (1).

De ce fait, certains auteurs dont Ramsay et al. en 1949 (3) ont considéré les *Clostridium* spp. isolés dans les hémocultures de patientes venant d'avorter comme des « saprophytes bénins » ou des bactéries associées à des infections peu sévères.

La gangrène gazeuse utérine, rarement décrite de nos jours dans les pays développés reste une complication redoutable des avortements clandestins.

3. Infections pleuro-pulmonaires

Les *Clostridium* spp. sont en cause dans 8 à 10% des infections pulmonaires à bactéries anaérobies, *Clostridium perfringens* étant là encore le plus fréquemment isolé. Dans la plupart des cas il s'agit d'infections pluri-microbiennes.

Une cause iatrogène est parfois rapportée (biopsie pleurale, thoracotomie...).

La mortalité est similaire à celle des autres infections pleuro-pulmonaires à anaérobies (1).

4. Infections du système nerveux central

Elles sont rares ; la plupart sont des abcès intra-cérébraux secondaires à des traumatismes pénétrants ou à des infections de l'oreille moyenne.

La mise en évidence de collections gazeuses à l'imagerie peut être utile.

5. Infections cutanées

Plusieurs tableaux sont décrits allant de l'infection des tissus mous à la gangrène gazeuse (1).

Dans les infections des tissus mous, les *Clostridium* spp. sont retrouvés dans les cellulites péri-rectales, les abcès périnéaux, les ulcères de pied diabétique, les escarres, les infections secondaires à une ischémie... . Ces infections sont polymicrobiennes et de nombreuses espèces de *Clostridium* peuvent être isolées, *C. perfringens* et *C. ramosum* étant les plus fréquentes.

La gangrène gazeuse, rare, rapidement progressive et souvent responsable d'un tableau sévère du fait du pouvoir pathogène des différentes toxines, est secondaire à *Clostridium perfringens*

dans 80% des cas (1). Les autres espèces en cause dans cette pathologie comprennent *C. septicum*, *C. novyi*, *C. sordellii*, *C. histolyticum* et *C. bifermentans*.

6. Endocardites

Les endocardites à anaérobies sont rares et malgré des valeurs dans la littérature allant de 2 à 10% des endocardites, les séries actuelles ne rapportent que de rares cas (26).

Les endocardites à *Clostridium* spp. sont quant à elles exceptionnelles ; on en dénombre 21 cas dans la littérature, la majorité étant à *Clostridium perfringens* (26). Les portes d'entrée répertoriées sont oropharyngées, cutanées, digestives et gynécologiques ; l'utilisation de drogues intraveineuses est décrite dans 2 cas.

Certains terrains prédisposants sont rapportés par des auteurs comme les cancers coliques ou les cancers du col utérin. Les espèces rencontrées sont *C. perfringens*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. bifermentans*, *C. histolyticum*, *C. clostridioforme*, *C. sporogenes* et *C. innocuum* (17).

Le tableau clinique « typique » avec hémolyse intra-vasculaire, ictère et choc n'est décrit que dans un tiers des cas ; sinon, la fièvre est fréquente et des manifestations emboliques sont observées dans 50% des cas.

Le traitement de choix reste la pénicilline G mais le métronidazole peut être utilisé en cas d'échec thérapeutique (27). Malgré une antibiothérapie adaptée, le pronostic des endocardites à *Clostridium* spp. est mauvais avec 47% de mortalité (26).

Un cas d'aortite à *Clostridium septicum* a aussi été décrit avec la découverte autopsique d'un cancer du caecum (28).

7. Bactériémies

La plupart des études concernant les bactériémies à *Clostridium* spp. ont été conduites avant les années 90 et il existe peu de données récentes ; bien que les populations analysées, les informations recueillies et les espèces isolées diffèrent, on peut en tirer quelques conclusions générales (11).

Tout d'abord, les bactériémies à *Clostridium* spp. ne sont pas fréquentes concernant de 0,7 à 2,6% des épisodes bactériémiques, selon les études (2, 29). La plupart des bactériémies n'ont pas les caractéristiques des syndromes toxiques.

Clostridium perfringens est l'espèce la plus fréquemment isolée, suivie par *Clostridium septicum*.

Ces bactériémies sont associées à une mortalité élevée variant de 15 à 85% mais la plupart du temps restant supérieur à 40% ; elles sont fréquemment associées à des pathologies malignes comme les leucémies aiguës ou les cancers coliques.

Les portes d'entrée de ces infections systémiques sont le plus souvent digestives, cutanées (infections des tissus mous) ou gynécologiques.

Dans 40 à 50% des cas, l'infection est polymicrobienne.

Enfin, les interprétations et les conclusions concernant la signification clinique de ces bactériémies à *Clostridium* spp. varient considérablement selon les études.

Jusqu'à 50% des bactériémies sont ainsi parfois considérées comme des contaminations venant de la peau ou comme des bactériémies transitoires sans conséquence clinique (1).

Certaines circonstances cliniques ne sont cependant plus discutées comme les bactériémies associées aux gangrènes gazeuses ou les bactériémies à *Clostridium septicum*.

Nous détaillons ici les espèces de *Clostridium* les plus souvent décrites comme étant à l'origine de bactériémies.

- *Clostridium perfringens*

Aussi appelée *Clostridium welchii* par certains auteurs, c'est l'espèce la plus fréquemment isolée, de 25 à 50% des espèces recensées dans les études (1).

Les bactériémies post-abortives avec hémolyse intra-vasculaire et état de choc sont actuellement rares dans les pays développés.

En revanche, des bactériémies d'allure moins sévère et sans anémie hémolytique peuvent survenir suite à une gangrène localisée ou à une affection digestive, souvent d'origine biliaire.

C. perfringens synthétise de nombreuses toxines dont la toxine- α , dermonécrosante et hémolytique est la plus pathogène (30).

Dans un tiers des cas, l'infection est pluri-microbienne, *C. perfringens* étant souvent associé à *Bacteroides* spp. et/ou à une entérobactérie.

- *Clostridium septicum*

C'est la première espèce de *Clostridium* toxigène isolée par Pasteur en 1877 (31).

Les infections à *Clostridium septicum* restent les plus fréquentes après celles impliquant *C. perfringens*.

Cette bactérie produit un certain nombre de toxines dont l' α -toxine qui est responsable d'hémolyse et de gangrène. Elle est rarement isolée des selles ou dans les hémocultures d'individus bien portants ; en revanche, elle est souvent associée à une néoplasie sous-jacente, la porte d'entrée présumée de la bactérie dans le sang étant la région iléo-caecale (17).

Soixante-dix à 85% des bactériémies à *C. septicum* sont associées à une pathologie maligne, le plus souvent une pathologie hématologique (leucémie, lymphome) ou un cancer colique (17, 32, 33). Le pronostic de ces patients est péjoratif, l'infection se disséminant rapidement dans 25% des cas avec des foyers septiques secondaires et nécrotiques (1); la mortalité atteint jusqu'à 68% (17) et un traitement adapté antibiotique et parfois chirurgical est à débiter sans délai.

Des manifestations plus inhabituelles associées à des bactériémies à *C. septicum* ont été décrites comme des méningites, des ostéomyélites, des arthrites septiques, des panophtalmies ou des abcès spléniques (1).

L'isolement de ce pathogène dans les hémocultures précède parfois le diagnostic de néoplasie et il est préconisé, après avoir éliminé une pathologie hématologique de réaliser une coloscopie lors des bactériémies à *C. septicum* d'origine inconnue (34).

Une cause iatrogénique, consécutive à des traitements par chimiothérapie a été rapportée par Pouwels et al. (35), les agents cytoréducteurs engendrant une hémorragie ou une nécrose du tube digestif suite à la thrombopénie, ceci créant un environnement favorable à la germination des spores bactériennes.

Une autre association clinique forte a été observée entre bactériémie à *C. septicum*, entérocolite et neutropénie ; en effet, la bactérie peut coloniser les patients ayant des entérocolites (31). Certains patients, neutropéniques, ne parvenant pas à éliminer la bactérie du tube digestif, il se produit une translocation bactérienne à l'origine d'infection systémique (31, 34). Certains auteurs ont conseillé de débiter un traitement antibiotique prophylactique chez les patients neutropéniques présentant une entérocolite afin de prévenir un tableau sévère de péritonite avec choc septique souvent fatale en 24-48h (31). Là encore, l'antibiotique préconisé reste la pénicilline G.

Les bactériémies à *C. septicum* ont aussi été décrites chez des patients diabétiques ou ayant une athérosclérose sévère (34).

- *Clostridium sordellii*

De distribution ubiquitaire, retrouvée à la fois dans la terre et la flore intestinale humaine et animale, cette espèce bactérienne a été isolée pour la première fois en 1922 par Sordellii d'un cas de gangrène gazeuse post-opératoire (36).

La plupart des souches ne sont pas toxinogènes mais certaines d'entre elles peuvent produire des toxines (LT pour « lethal toxin » et HT pour « haemorrhagic toxin ») (37).

Les infections humaines à *C. sordellii* sont rares, la plupart des cas survenant chez des femmes lors de l'accouchement ou dans le post-partum souvent après surinfection d'une épisiotomie ou délabrement de la filière génitale.

Plusieurs cas d'endométrites rapidement mortelles avec syndrome de choc toxinique ont été décrits suite à des avortements médicaux (38). L'absence de fièvre, une hémococoncentration et une hyperleucocytose majeure sont fréquentes.

Les bactériémies à *C. sordellii* restent rares (36, 37). Elles ont été décrites à tout âge et surviennent souvent sur un terrain sous-jacent de malignité ou d'immunodépression ; des cas suite à des gestes invasifs iatrogènes (biopsie hépatique trans-cutanée (39), biopsie trans-rectale) ou suite à des injections de drogues administrées en intra-veineux (37) ont été décrits. Les autres portes d'entrée de la bactériémie restent digestives le plus souvent.

La mortalité reste élevée, évaluée à 67% par Abdulla et al. (36) et variable selon la précocité de la mise en route d'un traitement adapté.

- *Clostridium tertium*

C. tertium est une bactérie anaérobie aéro-tolérante qui ne produit pas de toxine ; elle a été découverte en 1917 dans des blessures de guerre.

Cette espèce a été ensuite isolée de péritonites, d'abcès cérébraux post-traumatiques, de pneumopathies ou de cancers du naso-pharynx (40).

La plupart des cas de bactériémies ont été décrits chez des patients neutropéniques.

Trois facteurs associés à ces bactériémies sont proposés par Miller et al. (40) :

- une atteinte de la muqueuse digestive qui, chez le neutropénique s'explique par la toxicité des cytotoxiques qui entraînent une translocation possible de *C. tertium*
- la neutropénie dont le rôle exact dans la survenue de l'infection n'est pas clair
- l'exposition préalable du patient à un traitement par β -lactamines et plus particulièrement par des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)

En effet, *C. tertium* est décrit par certains auteurs comme étant résistant à la pénicilline G, aux C3G, à la clindamycine et au métronidazole et sensible à la vancomycine; ce profil de résistance n'est cependant pas universel, *C. tertium* restant pour d'autres auteurs sensible au métronidazole (41).

Cette sélection de souches résistantes aux antibiotiques peut apparaître chez des patients neutropéniques préalablement traités par des C3G pour le traitement d'une fièvre survenant au cours d'un épisode neutropénique.

La mortalité des bactériémies à *C. tertium* est faible et la plupart du temps celle-ci est associée à la maladie sévère sous-jacente. L'isolement de cette espèce bactérienne doit faire rechercher une cause de rupture de la muqueuse digestive.

- Autres *Clostridium* spp.

L'isolement d'autres espèces de *Clostridium* au cours de bactériémies a été rapporté dans la littérature et l'interprétation de leur rôle pathogène reste un problème.

Une bactériémie à *Clostridium hathewayi* a été rapportée suite à une appendicite aigue (42). Cette bactérie a été isolée dans les selles de patients sains et son rôle dans ce tableau d'appendicite reste à déterminer.

Considérée comme cliniquement significative par les auteurs, une bactériémie à *Clostridium symbiosum* chez un patient porteur d'un cancer colique métastasé est rapportée en 2004 (43); son rôle dans le décès du patient est difficile à préciser compte tenu du terrain sous-jacent très altéré.

Un cas de bactériémie à *Clostridium intestinale* est mentionné chez une jeune fille de 17 ans se présentant pour fièvre et douleurs abdominales; aucune étiologie n'est retrouvée et l'évolution est favorable sous ampicilline (44). Là encore, l'hypothèse d'une colonisation du tube digestif par la bactérie puis d'une translocation est émise. L'auteur rappelle la nécessité d'études sur l'animal pour étudier la pathogénicité de ces espèces de plus en plus décrites.

Des cas de bactériémies d'origine digestive à *Clostridium cadaveris* ont aussi été recensés (45); on retrouve les mêmes terrains prédisposants: immunodépression, diabète, cancer, pathologie hématologique, alcoolisme chronique, escarre...

Dans la plupart de ces derniers cas, la bactérie a été identifiée par séquençage de l'ADN ribosomal 16S.

V. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIQUES

L'identification des *Clostridium* spp. est réalisée en routine d'après des caractères morphologiques, culturels, biochimiques, voire la mise en évidence de toxines pour les espèces toxigènes.

1. Morphologie et structure

Les *Clostridium* spp. sont des bacilles fins (0,2 à 0,6 µm) ou épais (1-2 µm), de longueur variable, à extrémité carrées, arrondies ou en fuseau ; certaines espèces peuvent être coccoïdes ou filamenteuses (*Clostridium septicum*) (30).

Ils forment des spores ovoïdes ou sphériques, en position subterminale ou terminale souvent déformantes comme *Clostridium tetani*. Ces spores sont à l'origine de la thermotolérance des *Clostridium* spp. Certains *Clostridium* spp. ne sporulent que très difficilement comme *Clostridium ramosum*. Les spores entièrement constituées sont très réfringentes. Elles peuvent être sélectionnées après traitement de l'isolat par la chaleur (10 minutes à 80°C) puis inoculation de milieux solides ou liquides avec l'isolat chauffé ; seules les cultures contenant des spores permettront le développement des bactéries après chauffage.

La majorité des *Clostridium* spp. sont mobiles, du fait d'une ciliature péritriche ; cette mobilité est inhibée au contact de l'air. Elle doit être recherchée à partir de cultures en phase exponentielle de croissance (46). Certaines espèces comme *Clostridium perfringens*, *C. innocuum*, *C. ramosum* sont immobiles.

Certains *Clostridium* spp. dont *Clostridium perfringens* possèdent une capsule.

La plupart des espèces prennent bien la coloration de Gram sauf quelques exceptions (*C. symbiosum*, *C. clostridioforme*, *C. ramosum*...).

2. Caractères physiologiques

Les *Clostridium* spp. peuvent se cultiver dans un large intervalle de températures (extrêmes de +4°C pour *C. botulinum* type E à 69°C pour les espèces thermophiles). Les températures optimales de croissance se situent pour la plupart entre 30 et 37°C.

Les spores constituent une forme de résistance et la thermorésistance de celles-ci varie selon les espèces.

La tolérance vis-à-vis de l'oxygène est variable selon les espèces, quelques espèces pouvant pousser (sans sporuler) en présence d'oxygène comme *Clostridium tertium* ou *C. histolyticum* (47).

La production de catalase est rare chez les *Clostridium* spp.

3. Aspects en culture et identification

Sur les milieux usuels utilisés pour la culture des bactéries anaérobies (milieu gélosé complexe éventuellement additionné de sang de mouton à raison de 5%, milieu liquide), les *Clostridium* spp. poussent en un à 2 jours ; quelques espèces comme *Clostridium perfringens* peuvent se développer après une nuit d'incubation (17).

En plus des caractères développés ci-dessus (coloration de Gram, mobilité, spores), l'aspect des colonies et la présence éventuelle d'hémolyse observée sur milieu gélosé au sang peuvent contribuer à l'identification de ces bactéries.

Les *Clostridium* spp. peuvent être divisés en plusieurs groupes selon leurs activités protéolytiques et glucidolytiques (Annexe 1).

L'identification biochimique des *Clostridium* spp. repose sur:

- **l'étude de la fermentation des glucides**
- **la recherche d'une phospholipase (lécithinase C) et/ou d'une lipase**

Elles se détectent par la présence respectivement d'une zone opalescente ou iridescente autour de la culture sur gélose au jaune d'œuf.

L'inhibition de l'activité enzymatique de la lecithinase par un sérum anti-*perfringens* A constitue le test de Nagler.

Une activité protéolytique (éclaircissement autour de la culture) peut également être mise en évidence ; elle est ou non associée à la présence d'une opalescence.

Clostridium novyi de type A (anciennement *C. oedematiens* A) est la seule espèce qui produit à la fois une lecithinase et une lipase (47).

- **l'étude du métabolisme de l'azote :**

- réduction des nitrates
- production d'indol
- hydrolyse de l'urée, de la gélatine
- action sur le lait

- **la caractérisation des produits du métabolisme par chromatographie gaz-liquide**

Les bactéries anaérobies ne métabolisent aucun substrat en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ de façon exclusive et ce sont ces produits terminaux que l'on analyse ; ils s'accumulent dans le milieu et sont constants pour une même espèce.

- **la recherche d'enzymes préformées**

Elle peut être réalisée grâce à des galeries commercialisées. La lecture est effectuée après 4 heures d'incubation.

4. Toxines

Les *Clostridium* spp. toxinogènes sont les bactéries qui produisent le plus grand nombre de toxines. Celles-ci représentent le principal facteur de pathogénicité de ces bactéries. Certaines d'entre elles, comme les neurotoxines botuliques ou tétanique, sont responsables de l'ensemble des manifestations cliniques de la maladie.

Chez d'autres espèces de *Clostridium* spp. plusieurs toxines et enzymes telles que les protéase, gélatinase, hyaluronidase coopèrent dans la genèse des lésions.

Les tests classiques de mise en évidence et d'identification des toxines étaient le test de létalité sur souris et le test de neutralisation à l'aide de sérums spécifiques.

Il existe aujourd'hui des tests de diagnostic immuno-enzymatiques (ELISA, latex...) ainsi que des techniques de biologie moléculaire (PCR...).

5. Techniques de biologie moléculaire

Les méthodes conventionnelles d'identification des bactéries ont des limites ; en effet, elles ne sont pas utilisables si l'agent n'est pas cultivable. Parfois, les caractéristiques morphologiques et biochimiques du germe ne permettent pas l'identification (48) qui peut être aussi longue et difficile pour les organismes à croissance lente.

Les techniques d'amplification d'ADN par PCR sont des techniques sensibles et spécifiques qui ont permis non seulement la détection de bactéries difficiles à isoler ou à cultiver mais aussi l'identification de gènes importants (gènes de virulence, gènes codant une toxine, gènes de résistance aux antibiotiques...).

Les principales espèces de *Clostridium* d'intérêt médical ont été identifiées par Gutler et al. en 1991 par séquençage de l'ARN ribosomal 16S (49).

De nouvelles espèces ont ensuite été décrites et d'autres renommées et c'est toute une réorganisation de la classification des *Clostridium* spp. qui est en cours (50).

VI. SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

En raison de la sévérité potentielle des bactériémies à bactéries anaérobies et de l'acquisition de résistance aux agents antibactériens par ces bactéries, il apparaît nécessaire de déterminer la sensibilité aux antibiotiques de toute bactérie anaérobie isolée d'hémocultures.

La méthode de référence permettant de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique est la méthode de dilution en milieu gélosé. Toutefois, cette méthode n'est pas applicable en routine. En pratique courante, c'est la méthode de diffusion en gélose avec disques qui, bien que critiquable, est utilisée.

1. β -lactamines

La pénicilline G reste l'antibiotique de référence pour traiter les infections à *Clostridium* spp. (51). La production de β -lactamase n'a été rapportée que chez trois espèces de *Clostridium* : *C. butyricum*, *C. clostridioforme*, *C. ramosum* (52).

Une modification des PLP a été évoquée pour expliquer la résistance à la pénicilline G observée chez certaines souches de *C. perfringens* (17).

Une faible sensibilité à la pénicilline G et une résistance aux C3G sont généralement observées chez *C. tertium* ; pour les autres espèces de *Clostridium*, la sensibilité aux C3G est variable (53).

Enfin, la résistance à la céfoxitine est constante chez *C. difficile* et quasiment constante chez *C. innocuum* et ces deux espèces possèdent une faible sensibilité à l'imipénème (52).

2. Clindamycine

La résistance à la clindamycine concerne plus de la moitié des souches de *C. difficile* et est rarement observée chez *C. perfringens*. Pour ces deux espèces, cette résistance est associée à la présence de gène *erm* qui codent une méthylase de l'ARN 23S (52).

3. Tétracyclines

Un taux de résistance aux tétracyclines compris entre 10 et 76% a été rapporté pour des souches de *C. perfringens* isolées chez des volailles. Cette résistance est conférée par la présence de gènes *tet* responsables d'efflux ou de protection ribosomale (54). En France, la résistance de *C. difficile* aux tétracyclines a été évaluée à plus de 20% (52).

4. Chloramphénicol

Cet antibiotique est actif in vitro sur la plupart des souches de *Clostridium* spp. (17). Des gènes de résistance codant une chloramphénicol acétyltransférase ont été caractérisés chez *C. perfringens* et *C. difficile* (52).

5. Fluoroquinolones

Parmi les fluoroquinolones commercialisées en France, la moxifloxacine apparaît comme étant la molécule la plus active in vitro sur les bactéries anaérobies (51).

Cependant, l'usage des quinolones en pratique courante n'est pas préconisé dans les infections à *Clostridium* (17). Des épidémies d'infections à *Clostridium difficile* ont été rapportées suite à l'usage de gatifloxacine et de lévofloxacine (54).

La résistance à la moxifloxacine chez *C. difficile* est associée à des mutations des gènes *gyrA* et *gyrB* (52).

6. Métronidazole

Le métronidazole est un antibiotique qui reste très efficace sur les *Clostridium* spp. ; seules certaines souches de *C. tertium* sont résistantes (41).

De rares souches de *C. difficile* résistantes au métronidazole ont été décrites (55, 56) ; cet antibiotique n'en reste pas moins l'un des traitements de choix des infections à *C. difficile*.

La résistance au métronidazole a été décrite de façon exceptionnelle chez *C. perfringens*.

7. Glycopeptides

Les *Clostridium* spp. sont considérés comme sensibles aux glycopeptides qui peuvent être utilisés en cas d'échec du métronidazole ou lors des formes graves dans les infections à *Clostridium difficile*. Des souches de sensibilité intermédiaire à la vancomycine ont été décrites en Espagne (56).

C. innocuum présente une résistance naturelle de bas niveau à la vancomycine (48, 57).

Le problème surtout soulevé par l'utilisation de la vancomycine orale est l'émergence de plus en plus fréquente d'entérocoques résistants à la vancomycine.

Stinear et al. (58) ont montré que certaines espèces appartenant au genre *Clostridium* pouvaient être porteuses du gène *vanB* qui confère la résistance à la vancomycine ; ces bactéries, hôtes de la flore anaérobie du tube digestif constituent un réservoir potentiel de gènes de résistance aux glycopeptides qui peuvent être transférables à des souches d'entérocoques (59), ces derniers pouvant ensuite être sélectionnés et proliférer après pression des antibiotiques.

Deuxième partie :

Etude rétrospective sur 41 patients

I. INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Certains *Clostridium* spp. de la flore digestive, surtout *C. perfringens* peuvent être présents sur le revêtement cutané et contaminer des hémocultures ou d'autres prélèvements avant leur acheminement au laboratoire. L'isolement d'une espèce *Clostridium* dans un prélèvement biologique doit donc être interprété d'après la clinique présentée par le patient (17).

De plus, des espèces dont le rôle pathogène est difficile à préciser compte tenu de l'absence de production de toxines et de leur non-pathogénicité chez l'animal sont retrouvées dans des hémocultures (27, 43-45). Toute la question repose pour le praticien sur l'intérêt à accorder à ces prélèvements positifs.

Cependant, certaines bactériémies, comme celles à *Clostridium septicum*, du fait de leur fréquente association avec une pathologie maligne sous-jacente (34), ont un intérêt clinique et doivent faire rechercher certains facteurs de risque.

Devant la découverte au CHU de Nancy de bactériémies et d'infections à *Clostridium orbiscindens*, nous avons entrepris l'analyse rétrospective de 41 bactériémies à *Clostridium* spp. de 2004 à 2006.

Après étude de la démographie de cette population, nous verrons plus en détail les caractéristiques cliniques de ces bactériémies, la répartition bactériologique des espèces et la prise en charge thérapeutique. Nous nous attarderons sur une description plus approfondie des cas de bactériémies à *Clostridium orbiscindens* et décrirons également les cas d'infections non bactériémiques où l'espèce a été isolée.

Pour finir, nous aborderons la discussion quant à la signification clinique de ces infections, tout en comparant aux données de la littérature.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Lieu et période de l'étude

L'analyse rétrospective s'est déroulée entre le 1^{er} janvier 2004 et le 15 novembre 2006 au Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy, tous sites confondus. Ont donc été pris en compte tous les services, aussi bien les services de médecine et de chirurgie, que la pédiatrie, la gynécologie-obstétrique et les services de réanimation.

2. Population étudiée

Les patients inclus dans l'étude ont été répertoriés de façon rétrospective à l'aide des données informatiques du laboratoire de Bactériologie (via le logiciel Bactério[®] Infopartner) ; le critère de sélection des patients était une ou plusieurs hémocultures positives à *Clostridium* spp., quel que soit l'âge et le service de provenance au CHU.

Un cas de bactériémie à *Clostridium bifermentans* n'a pas été pris en compte, le patient n'ayant pas été hospitalisé au CHU au cours de cette infection ; la demande d'analyse bactériologique de l'hémoculture émanait d'une structure extérieure au CHU.

3. Matériels et recueil des données

Les dossiers de chaque patient ont été consultés par la même personne. Le recueil des données pour un même patient a parfois nécessité l'étude de dossiers dans des services différents.

Les informations qui ont été colligées pour chaque patient ont concerné :

- le sexe
- l'âge
- une évaluation du score ASA à l'entrée dans le service au moment de l'hospitalisation étudiée
- le service d'accueil du patient
- le caractère nosocomial ou communautaire de l'infection
- les éventuelles pathologies sous-jacentes
- les antécédents de chimiothérapie et/ou radiothérapie, une corticothérapie au long cours, un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens
- les données bactériologiques (espèce de *Clostridium* en cause, infection mono ou

polymicrobienne, flacon aéro ou anaérobie positif, nombre de flacons positifs, nombre total de flacons prélevés dans les 48h précédant et suivant le ou les flacons positifs, autres espèces bactériennes si infection bactériémique polymicrobienne, autres prélèvements positifs à *Clostridium* spp.)

- l'origine présumée de la bactériémie
- la présentation clinique (symptômes cliniques au moment de la réalisation des hémocultures, présence de fièvre ou hypothermie, existence d'un sepsis grave ou d'un choc septique, neutropénie ou hyperleucocytose, valeur de la CRP)
- la prise en charge thérapeutique (la mise en route d'un traitement antibiotique avant les résultats de l'hémoculture, les antibiotiques prescrits, la nécessité d'une chirurgie ou d'un geste endoscopique)
- la signification clinique de la bactériémie
- l'issue clinique à 30 jours

4. Définitions

Plusieurs définitions sont à préciser afin de savoir quels critères ont été utilisés lors du recueil des données. Elles sont importantes car elles posent les bases qui ont permis d'étudier la signification clinique de chaque bactériémie.

Ces définitions ont été établies après analyse comparative de la littérature parue sur ce même sujet.

- **Evaluation du score ASA**

C'est le score de l'American Society of Anesthesiologists (60) qui a été choisi pour évaluer l'état général des patients à leur arrivée dans le service d'hospitalisation (Annexe 2).

Ce score a été évalué lors du recueil des données, ne figurant que rarement dans les dossiers.

- **Caractère nosocomial/communautaire de la bactériémie**

L'infection était considérée comme nosocomiale si elle n'était ni en incubation ni présente à l'admission ; en cas de doute, un délai de 48h entre l'admission et le début de la bactériémie affirmait son caractère nosocomial (61).

- **Episode bactériémique**

Un épisode bactériémique était défini comme tel si un ou plusieurs flacons d'hémocultures étaient positifs à une ou plusieurs espèces de *Clostridium*.

- **Infection mono/polymicrobienne**

Un épisode bactériémique était considéré comme polymicrobien si une ou plusieurs espèces bactériennes non-contaminantes (en plus de l'espèce *Clostridium*) étaient isolées dans les 24h de l'hémoculture positive à *Clostridium* spp.

Comme défini dans d'autres études(62), les espèces considérées comme contaminantes étaient les suivantes : staphylocoques à coagulase négative, *Bacillus* spp., *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp.

L'épisode n'était donc pas considéré comme polymicrobien si l'espèce *Clostridium* était associée à l'une de ces espèces sauf si celle-ci était isolée dans plus d'un flacon.

- **Origine de la bactériémie**

La source de la bactériémie était déterminée d'après les données cliniques, bactériologiques, radiologiques et chirurgicales.

- **Fièvre/hypothermie**

Un patient était considéré comme fébrile lorsque sa température était supérieure ou égale à 38,3°C dans les heures précédant et/ou suivant la réalisation de l'hémoculture. Il était hypotherme lorsque sa température était inférieure ou égale à 35,8°C.

- **Hyperleucocytose/neutropénie**

L'hyperleucocytose comprenait un taux de leucocytes supérieur ou égal à 11 000/mm³ et la neutropénie un taux de polynucléaires inférieur à 500/mm³.

- **Sepsis grave/choc septique**

Un patient était considéré en sepsis grave au moment de la bactériémie si le sepsis était associé à une hypotension (TAS < 90 mmHg ou une réduction d'au moins 40 mmHg des chiffres tensionnels habituels), une dysfonction d'organe ou une hypoperfusion.

Le choc septique se définissait comme un sepsis associé à une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adapté ; il amenait dans chaque cas à une hospitalisation en unité de réanimation.

- **Signification clinique**

Méthode 1 : les critères utilisés pour juger de cette signification sont issus de l'analyse bibliographique des bactériémies à anaérobies (62-66). La bactériémie était considérée comme significative lorsque le patient avait un ou plusieurs flacons d'hémoculture positifs à *Clostridium* spp. et présentait l'un des critères suivants :

- Leucocytes $\geq 11\ 000/\text{mm}^3$
- Et /ou température $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ou hypothermie
- Et/ou examen clinique anormal
- Et/ou preuve chirurgicale de l'infection (même espèce de *Clostridium* isolée dans un autre prélèvement que les hémocultures)

Méthode 2 : basée sur l'étude de Benjamin et al. (11), elle prend en compte les critères suivants pour établir la signification clinique d'une bactériémie :

- plus d'un flacon positif à *Clostridium* spp. et au moins 1 critère parmi :
- une source infectieuse compatible avec l'implication de l'espèce *Clostridium* (par exemple une cholécystite, une péritonite fécale ou un ulcère de décubitus)
- une présentation clinique avec sepsis sévère en l'absence d'un foyer infectieux évident d'une autre origine (par exemple, sepsis d'origine urinaire avec *E.coli* dans les hémocultures et l'ECBU).

- **Evolution clinique/mortalité imputable à la bactériémie**

Le suivi de chaque patient était analysé si possible pendant 30 jours après l'épisode bactériémique ; la mortalité était considérée comme imputable à la bactériémie si elle survenait dans les 10 jours suivant l'infection et en dehors d'une autre cause.

5. Méthodes bactériologiques

Toutes les hémocultures prélevées de flacons aérobies et anaérobies (flacons pour automate BD Bactec[®]) ont été analysées par le Laboratoire de Bactériologie de Nancy à l'aide de l'automate Bactec[®] 9000 (Bacton Dickinson) pendant 5 jours.

L'identification des différentes espèces de *Clostridium* a été réalisée par méthodes conventionnelles en analysant les caractères morphologiques et biochimiques des bactéries ; elle a parfois nécessité pour certaines espèces difficiles à identifier, un séquençage de l'ADNr 16S.

L'étude de la sensibilité a été réalisée par méthode de diffusion en gélose avec disques pour chaque épisode de bactériémie.

6. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel EpiInfo (version DOS 6.04d).

Les différentes variables ont été comparées selon le test du Chi-carré ou selon le test exact de Fischer si l'effectif le nécessitait. Les résultats étaient considérés comme significatifs si p était $< 0,05$.

III. RESULTATS

1. Caractéristiques démographiques et générales des patients (Tableau III)

- **Sexe et âge**

La population étudiée était constituée de 41 patients dont 17 (41,5%) hommes et 24 (58,5%) femmes.

Ils étaient âgés de 3 à 87 ans ; l'âge moyen des femmes était de 64,3 ($\pm 18,8$) ans et celui des hommes de 58,1 ($\pm 18,5$) ans. L'âge moyen confondu était de 61,7 ($\pm 18,7$) ans.

Dans notre étude, seuls 6 patients avaient moins de 50 ans dont 2 cas de bactériémies non significatives (d'après la méthode 1). Parmi ces 6 patients, deux étaient âgés de 3 et 5 ans et hospitalisés en pédiatrie, l'un pour abcès appendiculaire, l'autre pour refus alimentaire et constipation.

- **Score ASA**

Cinq patients avaient un score ASA à 1 à leur arrivée à l'hôpital, cinq un score à 2, dix un score à 3, vingt un score à 4 et un patient avait un score à 5.

Trente et un (75,6%) avaient un score ASA compris entre 3 et 5 ($p=0,029$).

- **Service d'hospitalisation**

Dix-huit (43,9%) patients ont été hospitalisés initialement en service de médecine, treize (31,7%) en chirurgie et dix (24,4%) en réanimation.

Deux patients de médecine et trois de chirurgie ont dû être transférés au cours de leur hospitalisation au moment de leur épisode infectieux à *Clostridium* spp. en soins intensifs (1 patient) ou en réanimation (4 patients).

Tableau III. Caractéristiques générales des cas de bactériémies à *Clostridium* spp.

		Nombre de patients	
		n	%
Sexe			
	Homme	17	41,5
	Femme	24	58,5
Age			
	≥65 ans	21	51,2
	<65 ans	20	48,8
Score ASA			
	<3	10	24,4
	≥3	31	75,6
Pathologie(s) sous-jacente(s)			
	Pathologie(s) maligne(s)	21	51,2
	Pathologie(s) non maligne(s)	18	44
	Pas d'antécédent	2	4,8
Service d'hospitalisation initial			
	Chirurgie	13	31,7
	Médecine	18	43,9
	Réanimation	10	24,4
Infection			
	Communautaire	28	68,3
	Nosocomiale	13	31,7
Présentation clinique			
	Symptômes digestifs	22	53,7
	Symptômes cutanés ou muqueux	4	9,8
	Autres	15	36,5
Température			
	≥ 38,3°C	30	73,2
	≤ 35,8°C	5	12,2
	entre 35,8 et 38,3°C	6	14,6
Sepsis			
	Sepsis grave	4	9,8
	Choc septique	11	26,8
	Absence de sepsis	26	63,4
Origine de la bactériémie			
	Digestive	24	58,5
	Cutanée	4	9,8
	Uro-gynécologique	4	9,8
	Hématome profond	1	2,4
	Inconnue ou présumée	8	19,6
Nécessité d'une chirurgie/drainage			
	Oui	17	41,5
	Non	24	58,5
Issue clinique			
	Décès avant J10	11	26,8
	Décès entre J10 et J30	2	4,9
	Survie > J30	28	68,3
Taux de leucocytes			
	PNN ≤ 500/mm ³	3	7,3
	GB ≥ 11 000/mm ³	29	70,7
	GB < 11 000/mm ³ et PNN > 500/mm ³	9	22
Valeur de la CRP			
	CRP ≥ 50mg/L	30	73,2
	CRP < 50 mg/L	9	22
	non renseignée	2	4,8

- **Antécédents médicaux**

Les différentes pathologies sous-jacentes sont répertoriées dans le Tableau IV ; certains patients cumulaient plusieurs antécédents. Deux patients ne présentaient pas d'antécédent médical particulier ; 21 (51,2%) avaient une pathologie maligne sous-jacente (cancer ou pathologie hématologique).

Dix (24,4%) patients avaient déjà reçu une chimiothérapie, deux (4,9%) de la radiothérapie et trois (7,3%) de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Huit (19,5%) patients étaient sous corticothérapie au long cours et quatre (9,8%) étaient traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens avant leur hospitalisation ; un (2,4%) patient recevait les deux traitements à la fois.

Tableau IV. Pathologies sous-jacentes des patients de l'étude rétrospective

Pathologies sous-jacentes	N
Pathologies malignes	21
• Adénocarcinome colique ou rectal	3
• Adénocarcinome gastrique	1
• Carcinome des voies biliaires	2
• Carcinome hépato-cellulaire	1
• Carcinome pulmonaire (épidermoïde ou à petites cellules)	2
• Adénocarcinome de prostate	1
• Carcinome mammaire lobulaire	1
• Carcinome mammaire bilatéral + Adénocarcinome de l'endomètre	1
• Cancer du col utérin	1
• Léiomyosarcome utérin	1
• Cancer neuroendocrine de primitif inconnu	1
• Lymphomes (T, lymphocytaire, LMNH)	3
• Maladie de Vaquez	1
• Leucémies (LAM2, L. polymphocytaire T)	2
Alcoolisme chronique	8
Diabète	5
Antécédents psychiatriques	4
Insuffisance cardiaque	3
Insuffisance hépato-cellulaire	3
Pathologie biliaire	3
Parkinson	2
Sclérose en plaques	1
Dyslipidémie	1
Post-partum	1

NB : certains patients cumulent plusieurs pathologies

2. Profil clinico-biologique des patients

• Infections communautaires ou nosocomiales

Vingt-huit (68,3%) infections étaient communautaires alors que treize (31,7%) étaient nosocomiales.

• Symptômes présentés lors de la bactériémie

Ils sont colligés dans le Tableau V. Au moment de la réalisation des hémocultures, vingt-deux patients présentaient des signes digestifs (53,7%), quatre patients (9,8%) des signes cutanés ; quatre n'ont présenté que de la fièvre.

Tableau V. Présentation clinique des patients lors de la bactériémie

Présentation clinique	n= 41	%
<i>Symptômes digestifs</i>	22	53,7
Diarrhée	3	
Douleurs abdominales	14	
Douleurs abdo. et rectorragies	2	
Douleurs abdo. et diarrhées	1	
Douleurs abdo. et constipation	2	
<i>Symptômes cutanés ou muqueux</i>	4	9,8
Erysipèle/cellulite	2	
Mucite et/ou anite	2	
<i>Fièvre seule/choc septique</i>	7	17
Fièvre seule	4	
Fièvre et choc septique	3	
<i>Autres symptômes</i>	8	19,5
AEG et confusion	2	
Etat convulsif	1	
Coma	1	
Douleurs des membres inférieurs	1	
Rhinorrhée	1	
Fistule vésico- vaginale	1	
Fécalurie	1	

- **Fièvre**

Trente (73,2%) patients étaient fébriles au moment de la réalisation des hémocultures, cinq (12,2%) étaient hypothermes.

- **Sepsis grave/choc septique**

Un tableau de sepsis grave a été décrit chez quatre patients (9,8%) et onze (26,8%) ont présenté un choc septique.

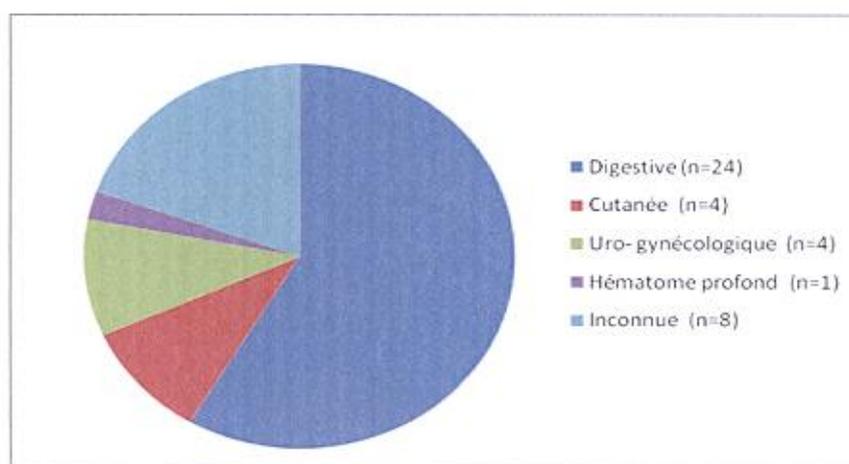
- **Origine de la bactériémie (Figure 1)**

Dans 24 cas, la bactériémie était à priori d'origine digestive ce qui correspond à 58,5% des cas ; les causes les plus fréquentes étaient : péritonite stercorale (3 cas), ischémie mésentérique (3 cas), abcès colique ou appendiculaire (3 cas), pathologie biliaire (9 cas).

La porte d'entrée était cutanée dans 4 cas (9,8%) dont 2 fasciites nécrosantes, et urologique ou gynécologique dans 4 autres cas. Enfin, on retrouvait une surinfection d'hématome profond dans 1 cas.

L'origine n'a pas pu être précisée de façon certaine dans 8 cas (19,6%).

Figure 1. Origine de la bactériémie



- **Nécessité d'une chirurgie ou d'un traitement par voie endoscopique**

Dix-sept (41,5%) patients ont dû bénéficier, dans le contexte de l'épisode infectieux concerné d'un geste chirurgical ou endoscopique. Treize patients ont du subir une chirurgie dont dix en urgence alors que quatre ont été drainés par voie radiologique (2 cas) ou endoscopique (2 cas).

- **Evolution clinique**

Onze (26,8%) patients sont décédés avant J10; huit sont décédés à J1 ou J2, trois à J4, J6 ou J8.

Deux patients sont morts à J12. Les 28 autres (soit 68,3%) étaient tous en vie à J30.

- **Taux de leucocytes et valeur de la CRP**

Les résultats biologiques pris en compte étaient ceux réalisés le jour de l'hémoculture, la veille ou le lendemain. Trois (7,3%) patients avaient une neutropénie, neuf (22%) avaient des leucocytes inférieurs à $11\ 000/\text{mm}^3$ et sans neutropénie, et vingt-neuf (70,7%) avaient des leucocytes supérieurs ou égaux à $11\ 000/\text{mm}^3$.

La valeur de la CRP n'était pas renseignée chez deux patients. Trente (73,2%) avaient une CRP supérieure à 50 mg/L.

3. Résultats bactériologiques

- **Différentes espèces de *Clostridium* isolées**

Elles sont décrites dans la Figure 2. Les *Clostridium* spp. les plus fréquemment isolés étaient *C. perfringens* (n=14, 34,1%), *C. ramosum* (n=9), *C. innocuum* (n=4) et *C. clostridioforme* (n=4). Trois patients ont présenté des bactériémies à 2 espèces différentes (*C. symbiosum* + *C. paraputrificum*, *C. clostridioforme* + *C. ramosum*, *C. clostridioforme* + *Tisseriella praeacuta*).

Trois espèces différentes de *Clostridium* spp. ont été isolées chez un même patient (*C. clostridioforme* + *C. innocuum* + *C. ramosum*).

Dans 3 de ces 4 bactériémies polymicrobiennes, les *Clostridium* spp. étaient associés à d'autres bactéries de la flore digestive.

On retrouve 3 cas de bactériémies à *C. orbiscindens*.

Les différentes espèces de *Clostridium* ont été isolées uniquement de flacon anaérobie à l'exception de 4 cas où *C. perfringens* (n=3) et *C. tertium* (n=1) ont été détectés à la fois sur flacon aérobie et anaérobie.

Chez 27 patients (65,9%), la présence de *Clostridium* spp. a été détectée dans un flacon d'hémocultures, chez 7 patients (17,1%) dans 2 flacons, chez 3 (7,3%) dans 3 flacons et chez 4 (9,8%) dans 4 flacons.

La répartition du nombre de flacons d'hémocultures positifs en fonction du nombre de flacons prélevés dans les 48h précédant et suivant la bactériémie est rapportée dans le Tableau VI.

Figure 2. Différentes espèces de *Clostridium* répertoriées dans les bactériémies

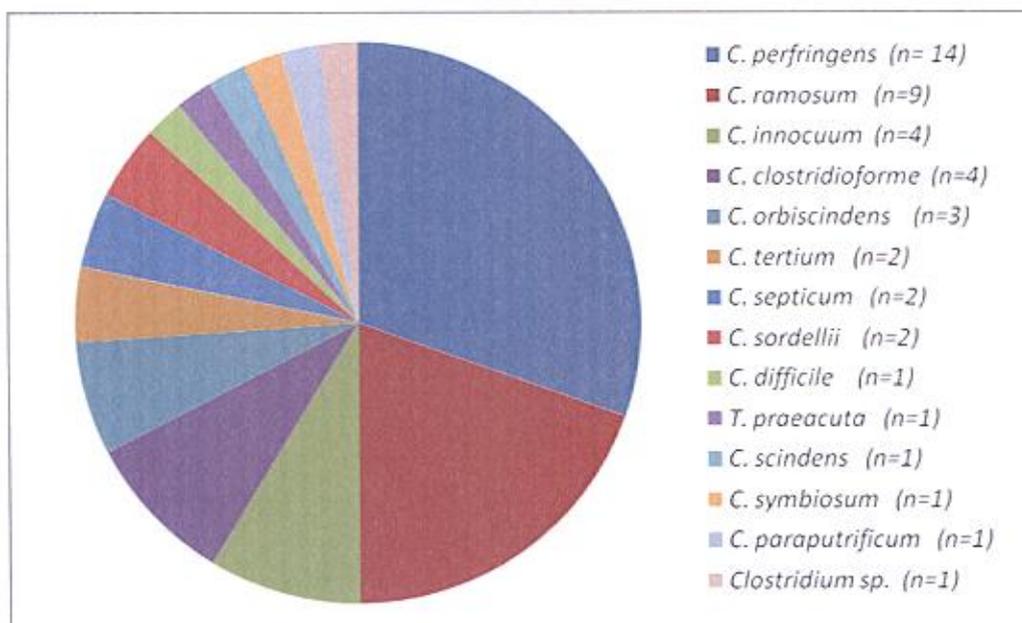


Tableau VI. Répartition des bactériémies selon le nombre de flacons d'hémocultures prélevés (dans les 48h)

Nombre total de flacons prélevés	Nombre de patients concernés
Bactériémies positives sur 1 flacon	
2	13
4	8
6	3
8	2
12	1
	27
Bactériémies positives sur 2 flacons	
4	3
6	3
8	1
	7
Bactériémies positives sur 3 flacons	
4	1
6	1
8	1
	3
Bactériémies positives sur 4 flacons	
4	3
8	1
	4
	41

- **Autres bactéries associées**

Seize (39%) bactériémies étaient monomicrobiennes et 25 (61%) polymicrobiennes.

Les différentes espèces bactériennes isolées dans les épisodes polymicrobiens sont listées dans le Tableau VII. On ne notait que 2 associations avec des staphylocoques à coagulase négative dont l'une comprenait aussi *E. coli* et *Proteus* spp.

- **Autres prélèvements à *Clostridium* spp.**

Chez 9 (22%) patients, des prélèvements abdominaux ou cutanés ont permis l'isolement de *Clostridium* spp. Ils sont décrits dans le Tableau VIII.

Les deux prélèvements à *C. perfringens* étaient monobactériens de même qu'un des liquides péritonéaux positifs à *C. difficile* ; pour les 6 autres, la flore associée était polymorphe.

Tableau VII. Germes associés dans les bactériémies polymicrobiennes

Différentes espèces de <i>Clostridium</i> dans les bactériémies polymicrobiennes								
Bactéries associées	<i>C. perfringens</i>	<i>C. orbiscindens</i>	<i>C. innocuum</i>	<i>C. ramosum</i>	<i>C. tertium</i>	<i>C. sordellii</i>	<i>C. scindens</i>	<i>C. clostridioforme</i>
<i>E. coli</i>	7			3				1
<i>Klebsiella</i> sp.	4							
<i>Proteus</i> sp.	2							
<i>Citrobacter</i> sp.				1				
<i>Pseudomonas</i> sp.	1							
<i>Enterococcus faecalis</i>	1							
<i>Enterococcus faecium</i>	2							
<i>Enterococcus</i> sp.				1				
<i>Streptococcus</i> sp.	1			2		1		2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1						1	
Staphylocoques à coagulase négative	1				1			
<i>Bacteroides fragilis</i>				3				1
<i>Bacteroides</i> sp.	1	1	1	4				2
<i>Veillonella</i> sp.				1				
<i>C. ramosum</i>								2
<i>T. praeacuta</i>								1
<i>C. innocuum</i>								1

Tableau VIII. Autres prélèvements positifs à *Clostridium* spp.

Nature du prélèvement	Espèce(s) de <i>Clostridium</i> dans le prélèvement					
	<i>C. perfringens</i>	<i>C. difficile</i>	<i>C. septicum</i>	<i>Clostridium</i> sp.	<i>C. clostridioforme</i> + <i>T. praeacuta</i>	<i>C. perfringens</i> + <i>C. tertium</i>
Liquide péritonéal	1	3		1		1
Ascite	1					
Abcès rénal					1	
Cutané profond (fasciite)			1			

4. Prise en charge thérapeutique

Avant même la réalisation des hémocultures, 4 (9,8%) patients étaient déjà traités par antibiothérapie.

Trente-quatre (83%) patients ont reçu un traitement antibiotique une fois les hémocultures réalisées et avant que les résultats ne soient connus. Les 3 derniers patients non traités initialement n'ont pas été traités ultérieurement.

L'antibiothérapie prescrite avant la réalisation des hémocultures ou initiée par la suite a été recensée pour chaque patient. Elle est détaillée dans le Tableau IX.

Tableau IX. Antibiotiques prescrits initialement ou avant les résultats des hémocultures

Antibiotiques	N
C3G	20
Pipéracilline + tazobactam	6
Amoxicilline ou Ticarcilline + Ac. clavulanique	9
Imipénème	1
Aminosides	5
Glycopeptides	6
Métronidazole	11
Clindamycine	1
Fluoroquinolones	14
Aucune antibiothérapie	3

Vingt-trois (56,1%) patients ont reçu une association d'antibiotiques et six (14,6%) une monoantibiothérapie évaluées comme efficace *in vitro* vis-à-vis des souches de *Clostridium* spp. isolées.

Neuf (22%) patients ont reçu des C3G en monothérapie (1 cas), ou associées à un aminoside (1 cas) ou à une fluoroquinolone (7 cas) ; les C3G et les fluoroquinolones n'étant pas testées en routine sur les *Clostridium* spp., leur efficacité n'était pas évaluable *in vitro*. Sur ces 9 patients, 3 sont décédés à J1, J6 ou J8 alors que leur traitement avait été modifié de façon adéquate à J1 de la réalisation de l'hémoculture pour 2 patients et à J4 pour le troisième. Il s'agissait de patients avec des cancers de stade avancé et un état général altéré.

Pour les 6 autres ayant évolué favorablement, le traitement avait été modifié rapidement pour 4 d'entre eux dont 2 cas de *Clostridium tertium*, dont on connaît la moindre sensibilité aux C3G.

La sensibilité aux antibiotiques des *Clostridium* spp. de notre étude est rapportée dans le Tableau X (méthode de diffusion en gélose).

Tableau X. Sensibilité aux antibiotiques des *Clostridium* spp.

Antibiotiques	% de sensibilité		
	<i>Clostridium perfringens</i>	Autres <i>Clostridium</i> spp.	Toutes les espèces
Amoxicilline	100	100	100
Imipénème	100	100	100
C1G	93	87	89
Céfoxitine	93	74	80
Tétracyclines	43	61	55
Erythromycine	14	74	55
Clindamycine	100	64	75
Chloramphénicol	100	97	98
Métronidazole	100	93	95

5. Signification clinique et mortalité (Tableau XI)

a) Méthode 1 :

Si l'on prend en considération l'ensemble des bactériémies, 38 (92,7%) étaient cliniquement significatives d'après les critères définis dans Matériels et méthodes.

Cependant, parmi ces 38 épisodes, 24 étaient polymicrobiens et 14 étaient des bactériémies où seule l'espèce *Clostridium* était isolée.

Donc, la signification clinique des bactériémies à *Clostridium* spp. dans cette étude est évaluable de façon certaine chez ces 14 patients soit 36,8% des bactériémies significatives et 34% de toutes les bactériémies. Neuf de ces bactériémies n'étaient positives que sur un flacon d'hémocultures et pour six de ces bactériémies, seul un train d'hémocultures a été prélevé.

Tableau XI. Caractéristiques générales des patients décédés avant J10

Age	Sexe	Antécédents	ASA	Origine bactériémie	Sepsis	Chirurgie	<i>Clostridium</i>	Germes associés	Antibiothérapie	Décès
58	F	Alcoolisme chronique	5	Ischémie mésentérique	Choc septique	oui	<i>C. perfringens</i>	<i>E. coli</i> , SAMR (1fl)	TAZ+TEC	J4
57	M	Alcoolisme chronique	3	Fasciite nécrosante	Choc septique	oui	<i>C. septicum</i>	Monobactérien (3fl)	TAZ+CIP	J2
80	F	Péritonite biliaire	3	Ischémie mésentérique	Choc septique	oui	<i>C. innocuum</i>	Monobactérien (1fl)	TAC	J2
57	M	Cancer pulmonaire métastasé	4	Hémopéritoine	non	non	<i>C. perfringens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4fl)	CFX+OFX+MTZ	J1
66	F	Léiomyosarcome utérin	4	Fistule iléo-vaginale	Sepsis grave	non	<i>C. ramosum</i>	<i>E. coli</i> , <i>S. bovis</i> , <i>Bacteroides</i> sp. (1fl)	CFX+OFX+MTZ	J2
67	F	Cancer du sein métastasé	4	Post-pose prothèse biliaire	Choc septique	non	<i>C. perfringens</i>	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp. (1fl)	CFX+OFX	J1
59	M	CHC sur cirrhose éthylique	4	Décompensation oedémato-ascitique	Sepsis grave	non	<i>C. perfringens</i>	Monobactérien (2fl)	CFX+OFX	J6
55	F	Diabète + cirrhose éthylique	4	Fasciite nécrosante	non	oui	<i>C. sordellii</i>	Streptocoque G (3fl)	IMP+LZD+CLIN	J2
55	M	Alcoolisme chronique	3	Ischémie mésentérique	Choc septique	oui	<i>C. scindens</i>	SAMS (1fl)	AAC+OFX	J2
76	F	Carcinome neuroendocrine + cirrhose éthylique	4	Inconnue; douleurs abdominales	non	non	<i>C. ramosum</i> + <i>C. clostridioforme</i>	<i>E. coli</i> + <i>Bacteroides</i> sp. + <i>Streptococcus</i> sp. (1 fl)	AAC	J1
66	F	Cancer col utérin métastasé	4	Fistule vésico-vaginale	Choc septique	non	<i>C. ramosum</i>	<i>Citrobacter</i> sp. + <i>E. coli</i> + <i>Bacteroides fragilis</i> + <i>Enterococcus</i> sp. (2 fl)	CFX+GTM	J8

NB : CHC = carcinome hépato-cellulaire ; AAC= amoxicilline+acide clavulanique ; CFX= ceftriaxone ; CIP= ciprofloxacine ; CLIN= clindamycine ; GTM= gentamicine ; IMP= imipénème ; LZD : linézolide ; MTZ= métronidazole ; OFX= ofloxacine ; TAC= ticarcilline+ac. clavulanique ; TAZ= pipéracilline+tazobactam ; TEC= téicoplanine

Parmi les 14 infections monomicrobiennes cliniquement significatives, 2 patients sont décédés à J2 et un patient est décédé à J6 ; les autres étaient tous en vie après 30 jours de suivi. La mortalité avant J10 dans ce groupe était donc de 21%.

b) Méthode 2 :

Parmi 14 patients ayant eu plus d'un flacon positif à *Clostridium* spp., 12 répondaient finalement aux critères de Benjamin et al. (11), ce qui correspondait à 29,3% de bactériémies significatives. Parmi ces patients, seuls 3 (dont 2 décédés avant J10) avaient été considérés comme ayant une infection significative d'après la méthode 1.

Neuf de ces 12 bactériémies étaient polymicrobiennes.

Parmi les 12 infections cliniquement significatives, cinq patients sont décédés avant J10 (un patient à J1, deux à J2, un à J6 et un à J8). La mortalité avant J10 dans ce groupe était donc de 41%.

Les caractéristiques des bactériémies à *Clostridium* spp. des patients décédés avant J10 sont décrites dans le Tableau XI.

6. Bactériémies à *Clostridium orbiscindens* et autres prélèvements positifs à *C. orbiscindens* (Tableau XII)

Parmi les 41 bactériémies, 3 ont été répertoriées à *Clostridium orbiscindens*. Durant les 3 années de cette étude rétrospective, la présence de cette espèce bactérienne a été mise en évidence pour la première fois dans d'autres prélèvements chez 4 patients non bactériémiques. Nous détaillons ici les différents cas.

a) Bactériémies à *C. orbiscindens*

- Mme B.

Une femme de 78 ans, aux antécédents de cancer du sein gauche traité par chirurgie et radiothérapie en 2004 est hospitalisée en service de chirurgie en juin 2005 pour splénectomie suite à un hématome du pôle supérieur de la rate dans le cadre d'une leucémie prolymphocytaire T diagnostiquée fin mai 2005 ; les suites opératoires sont

simples et après un traitement par Chloraminophène*, il est débuté une corticothérapie associée à de l'Endoxan*.

Elle est hospitalisée fin août 2005 pour transfusion et présente une fièvre à 38,5°C avec de la diarrhée ; les hémocultures réalisées à l'entrée sont positives à *Clostridium orbiscindens* (2 flacons anaérobies). Un flacon prélevé après 3 jours d'hospitalisation est positif à staphylocoque à coagulase négative et résistant à la méticilline ; la CRP initiale est à 140 mg/L, les PNN à 12400/mm³ et les coprocultures sont négatives.

Une antibiothérapie est débutée dès l'entrée de la patiente par Rocéphine* et Oflocet* pendant 11 jours. L'évolution clinique est bonne et la patiente regagne son domicile après 13 jours d'hospitalisation. Un scanner réalisé 15 jours plus tard pour le suivi du syndrome tumoral de sa maladie met en évidence une volumineuse collection de la loge de splénectomie qui est considérée comme post-opératoire ; il n'est entrepris ni drainage ni geste chirurgical, la patiente étant par ailleurs asymptomatique.

Elle est hospitalisée de nouveau en novembre 2005 pour détresse respiratoire et décède rapidement dans un contexte de pneumopathie à CMV, *Candida* sp. et *Aspergillus* sp.

Concernant l'antibiogramme, *Clostridium orbiscindens* était de sensibilité intermédiaire à la pénicilline G, à la céfoxitine et à l'ofloxacin.

- Mr C.

Un homme de 55 ans est hospitalisé en urgence en Neurochirurgie le 31 janvier 2005 pour être opéré d'une compression médullaire sur métastases osseuses; il est suivi à Epinal pour un carcinome épidermoïde pulmonaire multi-métastasé (localisations cérébrales, médiastinales, surrénaliennes et osseuses) en cours de chimiothérapie par Cisplatyl* et Gemzar*.

Trois jours avant son transfert en Neurochirurgie, le patient avait présenté de la fièvre jusqu'à 39°C ; devant un syndrome inflammatoire élevé et une cicatrisation incomplète d'un abcès ischio-rectal drainé 1 mois plus tôt (*E.coli*, *Prevotella bivia*, streptocoque alpha-hémolytique et *Fusobacterium* sp.), un traitement par Augmentin* avait été débuté le 25 janvier et non poursuivi en Neurochirurgie.

Le 3 février, le patient de nouveau fébrile à 40°C avec instabilité tensionnelle, bénéficie d'hémocultures dont un flacon anaérobie sera positif à *Clostridium orbiscindens*. La CRP est à 365 mg/L (106 mg/L le 31/01) et les GB à 11400/mm³.

La plaie rectale semble cicatrisée.

Devant une suspicion d'infection urinaire sur sonde (ECBU s'avérant stérile finalement), une antibiothérapie par Rocéphine* est débutée le 3/02 jusqu'à son retour à Epinal le 10 février.

Le patient restant fébrile et compte tenu de l'hémoculture positive à bacille Gram positif, une antibiothérapie par Augmentin* et Flagyl* est débutée le 12/02 ; la CRP à 278 le 12/02 diminue à 70 le 23/02, date à laquelle l'antibiothérapie est stoppée, le patient restant subfébrile.

Une nouvelle antibiothérapie est reprise le 8/03 suite à des hémocultures positives à *Klebsiella pneumoniae*.

Le malade décèdera finalement le 18/03 dans un tableau de coma progressif.

Clostridium orbiscindens était de sensibilité intermédiaire à la pénicilline G et à la céfoxitine et résistant aux cyclines.

- Mme G.

Une femme de 65 ans traitée par neuroleptiques et antidépresseur pour une psychose de persécution est hospitalisée en urgence le 28/04/2004 pour douleurs abdominales et rectorragies ; elle est fébrile à 38,5°C, la TA est à 90/50 mmHg, l'hémoglobine est à 9,9 g/dl, les GB à 1300/mm³ dont 859 PNN et 134 000 plaquettes ; la CRP est à 24,5 mg/L.

Un scanner abdominal met en évidence un pneumopéritoine important avec épanchement péritonéal et stase stercorale ; elle est opérée en urgence d'une péritonite stercorale sur perforation rectale par sigmoïdectomie avec colostomie.

Une hémoculture est positive à *Clostridium orbiscindens* et *Bacteroides splanchnicus* sur un flacon anaérobie ; le liquide péritonéal prélevé en per-opératoire est positif à *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterococcus* sp. , *Bacteroides uniformis* et *B. distasonis*, *Clostridium perfringens* et *C. tertium* et *Streptococcus* sp.

Une antibiothérapie est d'emblée débutée par Claventin*, Oflocet* et Tibéral* à partir du 2/05 ; un relais est pris le 7/05 par Augmentin* et Tibéral* jusqu'au 10/05.

L'évolution est favorable et le rétablissement de continuité est réalisé en juillet.

Il n'a pas été retrouvé de signe anatomocytopathologique de malignité.

Clostridium orbiscindens était sensible à tous les antibiotiques testés, excepté à la rifampicine.

b) Autres prélèvements à *Clostridium orbiscindens*

- Mme D

Une patiente de 82 ans, aux antécédents d'HTA et angor est hospitalisée en urgence le 14/01/06 pour douleurs abdominales diffuses avec défense abdominale, vomissements, toucher rectal douloureux. La tension artérielle est à 80/49 mmHg et la fréquence cardiaque à 91 par minute. Elle est apyrétique.

La biologie retrouve des GB à 10400/mm³, 11g/dl d'hémoglobine et 345 000/mm³ plaquettes ; la créatinine est à 19 mg/L et le ionogramme est normal.

Le scanner réalisé en urgence montre un pneumopéritoine par perforation sigmoïdienne. La patiente est opérée par hémicolectomie gauche, curage ganglionnaire et colostomie du fait d'une masse pseudotumorale à la jonction colosigmoïdienne.

Le liquide péritonéal prélevé pendant la chirurgie retrouve la flore suivante : *E.coli*, *Bacteroides vulgatus*, *Prevotella* sp. , *Peptostreptococcus* sp. , *Clostridium orbiscindens* et *Lactobacillus* sp.

Une antibiothérapie par Claventin*, Tibéral* et Tavanic* est débutée d'emblée relayée le 16/01 par Claventin* et Tavanic* jusqu'au 19/01.

L'analyse anatomocytopathologique de la masse colique confirme un adénocarcinome bien différencié sans envahissement ganglionnaire (pT4N0M0).

L'évolution est favorable à 11 mois sans traitement complémentaire.

- Mr P

Suite à une perte de poids de 10 Kg avec diarrhée et rectorragies ayant permis de mettre en évidence un adénocarcinome du bas rectum T3N0M0, un homme de 60 ans hypertendu traité par Tareg* est opéré le 3/01/06 après avoir été traité initialement par radiothérapie et 5FU en continu. A J8 du geste, le patient est fébrile à 39,4°C, les GB sont à 11300/mm³ et la CRP à 188 mg/L. Le scanner montre une collection présacrée de 57X48X75 mm qui est drainée par voie basse. L'analyse bactériologique de l'hématome périnéal retrouve : *E. faecium*, *E. coli*, *Pseudomonas* sp. , *Clostridium orbiscindens*, *Bacteroides fragilis* et *Bacteroides thetataomicron* , 2 flacons d'hémocultures étant également positives (les 11 et 17/01) à ce dernier germe.

Aucune antibiothérapie n'est débutée. L'apyrexie est obtenue initialement mais de façon transitoire puisque le patient, de nouveau fébrile le 21/01 doit finalement être

réopéré le 24/01 pour une amputation abdomino-périnéale dans le cadre d'une infiltration pré-sacrée et rétropéritonéale avec bulles gazeuses. Une antibiothérapie est initialisée par Augmentin*, Gentamicine* et Vancomycine* pendant 15 jours ; l'évolution est favorable.

Revu en juillet, le patient va bien.

- Mme L

Une patiente de 78 ans aux antécédents d'hypothyroïdie et hypercholestérolémie est hospitalisée le 8/03/06 pour syndrome occlusif aigu avec rectorragies dans le cadre d'une rupture ischémique rectale ; la patiente est apyrétique et il n'y a pas de signe de choc ; les GB sont à 13100/mm³, l'Hb à 15,8 g/dl et la CRP à 19mg/L

Le prélèvement abdominal peropératoire pousse à *E.coli*, *Bacteroides uniformis*, *Clostridium clostridioforme* et *Clostridium orbiscindens*.

La patiente reçoit une antibiothérapie par Claventin*, Gentamicine* et Flagyl* du 8 au 12 mars 2006.

Elle est transférée à l'hôpital de Pont-à-Mousson le 15 mars et une coloscopie réalisée en juin 2006 est normale.

- Mme V

Une femme de 51 ans aux antécédents d'intoxication alcool-tabagique et de cancer du sein gauche diagnostiquée en février 2006 (bilan d'extension en cours) est retrouvée au sol par son mari le 12/08/06 ; la température est à 30,7°C, la TA à 80/50 mmHg. Il existe une décompensation oedémato-ascitique avec syndrome de défaillance multiviscérale (CIVD, insuffisances hépato-cellulaire et rénale).

Le scanner met en évidence un syndrome alvéolo-interstitiel, une hépatomégalie, une ascite et des lésions osseuses vertébrales d'allure secondaire.

Une ponction d'ascite retrouve du *Clostridium orbiscindens*.

Une hémoculture pousse à *Ruminococcus* sp.

D'emblée une antibiothérapie est débutée par Augmentin* et Tavanic* mais la patiente décède le 13/08 dans un tableau de choc avec syndrome hémorragique et défaillance multiviscérale.

Tableau XII. Infections à *Clostridium orbiscindens*

Patients	Sexe/Âge	Pathologie sous-jacente	Symptômes	Origine du prélèvement	Origine probable de l'infection	Traitement antibiotique	Evolution
Mme B.	F/78	Leucémie polyléucocytaire T	Diarrhée fébrile	<i>Hémocultures (2 fl.) monobactérien</i>	digestive? (collection péri-splénique)	CFX+OFX	favorable
Mr C.	M/55	Carcinome épidermoïde pulmonaire	Diarrhée fébrile	<i>Hémoculture (1 fl.) + Bacteroides sp.</i>	cutanée? (abcès ischio-rectal)	CFX	favorable
Mme G.	F/65	Psychose de persécution	Douleurs abdo.+ rectorragies	<i>Hémoculture (1 fl.) monobactérien</i>	digestive : péritonite stercorale	TAC+OFX+MTZ	favorable
Mme D.	F/82	Adénocarcinome colique	Défense abdominale	Liquide péritonéal	digestive : péritonite sur perforation sigmoïdienne	TAC+LEV	favorable
Mr P.	M/60	Adénocarcinome rectal	Lombalgies fébriles	Hématome périnéal	digestive : collection périnéale post-opératoire	non prescrit	chirurgie
Mme L.	F/78	Hypothyroïdie	Sd occlusif + rectorragies	Liquide péritonéal	digestive : rupture ischémique rectale	TAC+GTM+MTZ	favorable
Mme V.	F/51	Alcoolotabagisme/cancer du sein	Choc hémorragique	Ascite	digestive? (décompensation oedémato-ascitique)	AAC+LEV	décès J1

NB : AAC= amoxicilline+acide clavulanique ; CFX= ceftriaxone ; GTM= gentamicine ; LEV= lévofloxacine ; MTZ= métronidazole ; OFX= ofloxacine ; TAC= ticarcilline+ac. clavulanique

IV. DISCUSSION

1. Fréquence des bactériémies anaérobies et des bactériémies à *Clostridium* spp.

Dans les années 80, comme l'a décrit Dorsher et al. (8), l'incidence des bactériémies à anaérobies a diminué du fait d'un diagnostic plus précoce, de la réalisation d'antibioprophylaxies pré-opératoires et de prises en charge thérapeutique plus appropriées avec le perfectionnement des techniques chirurgicales et le développement de molécules antibiotiques plus puissantes (67).

Une étude récente de la Mayo Clinic (68) dirigée par Lassmann et al. a permis de confirmer la tendance actuelle à l'augmentation de fréquence des bactériémies à anaérobies depuis le début des années 90, tendance déjà signalée par d'autres auteurs (69-71). Cette augmentation est expliquée en partie par l'apparition de pathologies sous-jacentes plus complexes chez des patients plus âgés ; les pratiques médicales ont évolué, les avancées dans les domaines des thérapies anti-cancéreuses et de la transplantation médullaire ont vu apparaître des patients plus fragiles car immunodéprimés.

Cependant, si *Bacteroides* spp. et *Clostridium* spp. sont toujours les espèces les plus fréquemment en cause dans ces bactériémies (10, 63, 64, 68, 72), l'augmentation du nombre de bactériémies à anaérobies semble due aux infections à *Peptostreptococcus* spp.(68).

Peu d'études récentes ont été consacrées spécifiquement aux bactériémies à *Clostridium* spp. (11, 12, 16).

La plupart des études sur les bactériémies à *Clostridium* spp. datent d'avant les années 90 (13, 29, 32, 73-76). La taille des populations étudiées dans ces différents articles est variable en partie en relation avec le délai d'études (Tableau XIII). Seules 5 études ont inclus plus de 50 patients sur des périodes variant de 4 à 19 ans.

Ceci confirme la faible fréquence des bactériémies à *Clostridium* spp. par rapport à toutes les bactériémies étudiées sur une même période ; les séries rapportent des chiffres allant de 0,7 à 2,6% (2, 11, 29, 66, 73).

Dans notre étude, seuls 41 patients ont été inclus sur une durée néanmoins relativement courte, 3 ans.

Tableau XIII. Résumé de quelques études sur les bactériémies à *Clostridium* spp.

Auteurs (référence)	Durée de l'étude (années)	Nombre de patients	Age moyen	Malignité (%)	Mortalité (%)	Particularité(s) de l'étude
Pietrafitta 1982 (73)	5	27	67,4	66	60 (1)	(1) si bactériémie polymicrobienne; 42% si monobactérienne
Ingram 1989 (29)	10	25	58,5	42	48	
Tanabe 1989 (75)	8	23	65	52,2	43	service de chirurgie
Bodey 1991 (32)	12	135	52	100	45	patients cancéreux
Myers 1992 (13)	19	56	53	50	41	
Caya 1998 (88)	16	63	10	57	54	population pédiatrique
Rechner 2000 (79)	7	46	NR	47,8	46	67,4% des patients ≥ 65 ans; population rurale
Haddy 2000 (14)	2	42	72	31	23,8	cinq hôpitaux recensés
Chen 2001(12)	11	73	60	15	30	mortalité élevée chez les patients cirrhotiques
Woo 2005 (16)	4	38	74	29	29	
Benjamin 2006 (11)	4	80	70	31	28	groupe comparatif (<i>Bacillus</i> spp.)
Etude actuelle	2,9	41	61,7	51,2	26,8	

NR = non renseigné

2. Analyse de la population de l'étude et des caractéristiques des bactériémies

Pour 68,3% d'entre elles, ces infections bactériémiques étaient communautaires ; Benjamin et al. (11) retrouve un chiffre similaire de 69% dans une étude récente comparant des bactériémies à *Clostridium* spp. à un groupe de bactériémies à *Bacillus* spp. Chen et al. (12) ont observé un taux plus élevé de bactériémies communautaires (96%) en considérant un épisode comme nosocomial à partir de la 72^{ème} heure d'hospitalisation.

L'âge moyen des patients était de 61,7 ans ce qui reste comparable aux données de la littérature, rappelant le fait que ces bactériémies apparaissent le plus fréquemment chez des personnes âgées. Leibovici et al. (77) ont montré qu'il existe en effet une prédilection aux bactériémies à anaérobies chez les patients âgés. Dans son étude, il retrouvait jusqu'à 5% d'anaérobies dans les bactériémies chez les patients âgés de plus de 80 ans versus 1% chez les patients de 60 à 80 ans.

Le score ASA à l'entrée était supérieur ou égal à 3 chez 75,6% des patients. On constatait logiquement que l'issue clinique était plus fréquemment défavorable à 10 jours chez ces patients.

Plus de la moitié des patients avaient une pathologie maligne sous-jacente, pourcentage similaire à la littérature (Tableau XIII) ; l'issue clinique n'était pas significativement différente dans le groupe des patients ayant une pathologie maligne sous-jacente par rapport au groupe sans antécédent néoplasique ($p=0,87$).

Hung et al. (78) ont montré au contraire sur 52 patients présentant des bactériémies anaérobies d'acquisition non nosocomiale (dont seulement 11 à *Clostridium* spp.) qu'une pathologie maligne sous-jacente était un facteur de risque de mortalité ($p=0,007$). Cependant, il s'agissait de la mortalité globale et non de la mortalité attribuable uniquement à la bactériémie anaérobie, élément difficile à préciser du fait d'infections polymicrobiennes chez des patients sévèrement malades.

On retrouvait dans notre étude principalement des cancers d'origine digestive (7 cas), uro-gynécologique (5 cas) et des pathologies hématologiques (6 cas). Ces constatations sont aussi faites par d'autres auteurs (13, 14, 79, 80).

A ces pathologies sous-jacentes lourdes s'ajoute l'immunosuppression induite par la chimiothérapie et la corticothérapie au long cours. Comme le rappellent Myers et al. (13), la pathogénicité des sepsis à *Clostridium* spp. chez ces patients résulte probablement d'une translocation bactérienne. La nécrose locale dans les tumeurs d'origine digestive et l'érosion de la muqueuse gastro-intestinale secondaire aux toxicités des chimiothérapies induisant parfois une entérocolite sont des facteurs favorisant la germination des spores des *Clostridium* spp. et leur passage systémique. Lark et al. (81) rapportent une augmentation du nombre de bactériémies à anaérobies chez des patients transplantés médullaires de 1995 à 1998 ; la sévérité de la mucite y est retrouvée comme facteur prédictif de ces bactériémies.

Une hypoperfusion secondaire à un état de choc peut également induire des dommages ischémiques facilitant la translocation bactérienne (73) ; ce pourrait être une théorie pour expliquer les bactériémies à *Clostridium* spp. dans nos 3 cas rapportés d'ischémie mésentérique.

Parmi les autres antécédents notables de nos patients, on retrouvait 8 cas d'alcoolisme chronique et 5 cas de diabète ; ce sont encore des facteurs d'immunosuppression bien connus qui, comme la malnutrition peuvent contribuer au développement d'infections systémiques (68).

On recensait 3 cas de cirrhose avec insuffisance hépato-cellulaire ; ces 3 patients concernés cumulaient d'autres antécédents (cancer, diabète et/ou alcoolisme chronique) et sont décédés à J1, J2 ou J6. Chen et al. (12) ont montré un taux de mortalité significativement plus élevé chez les patients cirrhotiques présentant une bactériémie monobactérienne à *Clostridium* spp. que chez les non-cirrhotiques (54% vs 19%).

Dans 58,5% des cas, la bactériémie était d'origine digestive ; les autres études ont rapporté des pourcentages variables mais la cause digestive était toujours la première cause (27% (11), 52% (79), 76,7% (13)). C'est aussi cette même origine digestive qui est décrite dans la plupart des bactériémies à anaérobies (78).

La présentation clinique des patients restait concordante avec l'origine de la bactériémie (Tableau V et Figure 1). On ne pouvait pas présager de l'évolution clinique d'après l'origine de l'infection ($p=0,48$).

Les autres portes d'entrée répertoriées étaient cutanées et uro-gynécologiques, ce qui restent cohérents avec les données de la littérature et l'habitat naturel des *Clostridium spp.* On ne répertorié que 2 cas de fasciites nécrosantes, une à *Clostridium sordellii* (associé à un streptocoque du groupe G) et une à *Clostridium septicum*, toutes les deux mortelles, pour lesquelles on pouvait s'interroger sur une infection toxinique. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'hémolyse intravasculaire associée à des gangrènes gazeuses du post-partum, ni de colite pseudo-membraneuse associée à *Clostridium difficile*. Les bactériémies à *Clostridium perfringens* associées à ces tableaux sévères d'hémolyse intravasculaire ne sont plus qu'exceptionnellement décrites dans les pays développés. Quant aux bactériémies à *Clostridium difficile*, elles sont rares et souvent associées à une pathologie sous-jacente immunosuppressive, une antibiothérapie récente et un foyer infectieux intestinal évident (82). Notre cas de bactériémie à *Clostridium difficile* concernait une patiente de 58 ans hospitalisée en chirurgie digestive dans les suites d'une perforation colique ischémique sur thrombose portale dans le cadre d'une maladie de Vaquez. La patiente devait être hospitalisée en réanimation pour état convulsif fébrile à J43, la ponction lombaire était stérile. Un prélèvement d'une collection abdominale et un flacon anaérobie d'hémoculture retrouvaient *Clostridium difficile* (toxines A et B positives) et les selles étaient colonisées à *Enterobacter cloacae* uniquement. L'évolution était favorable sous Claforan* et Vancomycine*. La responsabilité de *Clostridium difficile* dans ce tableau clinique est difficile à préciser ; d'après nos critères de signification clinique (méthode 1), la bactériémie était significative. D'après ceux de Benjamin et al. (11), elle ne l'était pas puisqu'il n'y avait qu'un seul flacon positif.

Soixante et un pour cent des bactériémies étaient polymicrobiennes alors que les auteurs recensent des chiffres globalement plus faibles : 12% (12), 23% (79), 32% (13), 33% (14), 39% (32), 55% (73). Il devient donc plus difficile d'analyser la pathogénicité de l'espèce *Clostridium* dans ces épisodes polybactériens. Les entérobactéries étaient les bactéries aérobies les plus souvent associées suivies par les bactéries anaérobies. Ceci concordait avec l'origine digestive prépondérante des bactériémies.

Clostridium perfringens était l'espèce la plus souvent associée aux épisodes plurimicrobiens et aussi l'espèce la plus répertoriée parmi toutes les bactériémies ; on retrouve ces mêmes conclusions chez la plupart des auteurs (11-14, 16, 79), avec *Clostridium septicum* et *Clostridium ramosum* en seconde position. Même Bodey et al. (32), avec une population essentiellement constituée de patients ayant un cancer, rapportent 77% de *C. perfringens* et 20% de *C. septicum* dans les infections monobactériennes.

Nous n'avons recensé ici que 2 cas de bactériémies à *Clostridium septicum* dont une seule chez un patient porteur d'un cancer ; le second patient décédait d'une fasciite nécrosante. On dénombrait chez les autres patients atteints de pathologie maligne, 7 cas de *C. ramosum*, 6 cas de *C. perfringens*, 2 de *C. tertium*, 2 de *C. orbiscindens*, 1 de *C. sordellii* et 1 de *C. difficile*. Trois bactériémies étaient plurimicrobiennes à *Clostridium* spp.

Comme l'avaient déjà signalé Tanabe et al. (75), d'autres espèces de *Clostridium* que *Clostridium septicum* peuvent être mises en évidence chez les patients porteurs de cancer. Il proposait alors une recherche de néoplasie chez les patients présentant un sepsis à *Clostridium* spp. , quel que soit le genre.

Aujourd'hui, la relation entre cancer colo-rectal ou pathologie hématologique et *Clostridium septicum* est bien décrite ; dans ce cas, la mortalité est plus élevée que celle observée au cours d'infections dues à d'autres *Clostridium* spp. (33, 34, 79, 83). Cependant, il n'a pas été démontré jusqu'à présent d'association aussi forte entre cancer et une autre espèce de *Clostridium* ; on pense que la mise en évidence de cette bactérie serait plutôt une conséquence du cancer et serait liée à une translocation bactérienne favorisée par la nécrose et l'ischémie tumorale (84).

Dans notre travail, parmi les 15 cas de sepsis grave et choc septique, 11 étaient polymicrobiens mais, notre échantillon probablement trop petit ne nous permettait pas de conclure à une association significative entre épisode polymicrobien et sepsis grave ($p=0,22$). Si l'on comparait l'évolution clinique pour les épisodes monobactériens versus polymicrobiens, on ne trouvait pas de différence significative ($p=0,28$). En revanche, Bodey et al. (32), avec un effectif de 136 bactériémies à *Clostridium* spp. recrutées en centre anti-cancéreux, concluent à un taux de mortalité plus élevé (55%) dans les bactériémies polymicrobiennes par rapport aux monobactériennes (34%). Pietrafitta et al. (73) parviennent aux mêmes conclusions.

Bodey et al. signalent aussi un pourcentage de sepsis plus important dans les infections polybactériennes.

Pietrafitta et al. (73) ont montré une mortalité plus élevée (69%) si plus d'un flacon était positif à *Clostridium* spp. (36% si un seul flacon positif). Chen et al. (12) sont parvenus aux mêmes conclusions en ce qui concerne les épisodes monobactériens à *Clostridium* spp. avec 2 flacons positifs. Cette constatation n'était pas faite dans notre étude.

3. Prise en charge thérapeutique des bactériémies à *Clostridium* spp.

Une prise en charge chirurgicale a été nécessaire chez 41,5% de nos patients. D'autres auteurs rapportent des chiffres de 20,6% (Bodey et al. (32)), 34% (Myers et al. (13)) et 45,6% (Rechner et al. (79)). Pour les études sur les bactériémies à anaérobies, Hung et al. (78) répertorient des chiffres identiques, allant de 23 à 50%.

Nous n'avons pas constaté plus de décès parmi les patients n'ayant pas eu recours à la chirurgie ($p=0,51$).

Bodey et al. (32) rappellent l'importance d'un débridement rapide des tissus nécrotiques dans la prise en charge des cellulites à *Clostridium* spp., couplé à une antibiothérapie efficace débutée précocement. Dans les bactériémies à bactéries anaérobies, plusieurs auteurs ont montré une diminution du taux de mortalité chez les patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale (85-87).

Il est difficile de définir, dans notre étude, l'efficacité du traitement antibiotique puisqu'au total, seuls 2 patients n'ont peut-être pas été traités de façon adéquate ; l'un a reçu une C3G seule et l'autre, une association C3G et fluoroquinolone mais leur évolution ultérieure n'en a pas été affectée. La mortalité des 3 patients traités initialement par une C3G semblait liée au terrain sous-jacent et à l'immunodépression.

Les 3 patients non traités (absence de traitement médical et chirurgical) étaient aussi ceux pour lesquels la bactériémie n'avait pas été considérée comme significative d'après les 2 méthodes.

Dans son étude, Rechner et al. (79) ne peuvent pas conclure non plus quant à l'efficacité de l'antibiothérapie sur les bactériémies à *Clostridium* spp., seuls 3 de leurs patients n'ayant pas été traités de façon adéquate. Chen et al. (12) montrent qu'un traitement antibiotique approprié n'améliore pas de façon significative le devenir des patients ayant une infection monobactérienne à *Clostridium* spp.

En revanche, Caya et al. (88), dans une population pédiatrique d'enfants atteints de bactériémies à *Clostridium* spp. , montrent une amélioration de la survie si un traitement antibiotique approprié est débuté précocement. Malgré 50% de patients traités de manière inadéquate, Haddy et al. (14) ne mettent pas en évidence de différence de survie entre les

deux groupes. Pietrafitta et al. (73) parviennent aux mêmes conclusions. Haddy et al. expliquent les décès chez les patients correctement traités du fait d'antécédents très lourds et considèrent alors la bactériémie à *Clostridium* spp. comme un évènement peu significatif.

Dans les bactériémies à anaérobies en général, certains auteurs ont mis en évidence une mortalité plus élevée chez les patients traités de façon inadéquate (65, 80, 89-91). D'autres, comme Gomez et al. (92), n'ont pas mis en évidence de différence de mortalité selon que le traitement antibiotique était adéquat ou pas. Blairon et al. (93) considèrent quant à eux que la mortalité est plus secondaire à une pathologie sous-jacente qu'à l'inefficacité de l'antibiothérapie.

En ce qui concerne la sensibilité des *Clostridium* spp. aux antibiotiques, Rechner et al. (79) trouvent des taux de sensibilité plutôt élevés quelque soit l'espèce de *Clostridium* (excepté *C. difficile*) : 98% à la pénicilline, 99% aux C2G et 94% à la clindamycine. Ceci pourrait être, du moins en partie, expliqué par l'origine rurale de ces patients moins fréquemment hospitalisés et moins souvent exposés à une pression de sélection aux antibiotiques, même si la plupart d'entre eux étaient des sujets âgés et 47,8% d'entre eux porteurs de néoplasie.

Dans notre étude, nous avons observé une sensibilité moindre des *Clostridium* spp. aux antibiotiques (C1G 89%, céfoxitine 80%, clindamycine 75%) à l'instar d'Ingram et al. (29) qui rapportent un taux de sensibilité de 80% pour les C1G ; néanmoins, ces auteurs trouvent un taux de sensibilité à la clindamycine de 20% seulement, ce qui pourrait être expliqué par le faible nombre répertorié de bactériémies à *C. perfringens* (9/25), espèce connue pour sa grande sensibilité à la clindamycine.

La sensibilité aux antibiotiques des souches observées dans notre étude et l'existence de certaines souches résistantes (32, 94, 95) soulignent l'importance de la réalisation systématique d'un antibiogramme lors d'une bactériémie à *Clostridium* spp.

Après analyse des prescriptions d'antibiotiques dans notre étude, on remarquait la part non négligeable de patients placés sous C3G en première intention ; compte tenu de la sensibilité variable des espèces à cette classe d'antibiotiques et malgré l'absence d'échec thérapeutique dans notre étude, on serait tenté de préconiser l'étude systématique de la sensibilité aux C3G lors de la réalisation des antibiogrammes pour les bactériémies à *Clostridium* spp.

4. Signification clinique des bactériémies à *Clostridium* spp.

D'après la méthode 1, toutes bactériémies confondues, le taux de signification clinique était de 92,7% pour notre étude ce qui semble considérable.

Les critères utilisés pour juger de cette signification étaient issus de l'analyse bibliographique des bactériémies à anaérobies (62-66). Ces critères nous semblent cependant discutables car on peut s'interroger sur leur pertinence à définir la signification clinique d'une bactériémie. En effet, de nombreux épisodes sont polybactériens et il est difficile d'attribuer alors les critères choisis (fièvre, hyperleucocytose, examen clinique pathologique) uniquement ou spécifiquement à l'espèce *Clostridium*. C'est pourquoi nous avons recherché la signification uniquement dans le groupe des infections monobactériennes et conclu à l'existence de 34% de bactériémies significatives. Cependant, cette démarche exclut peut-être des bactériémies plurimicrobiennes au sein desquelles l'espèce *Clostridium* joue un rôle prépondérant dans la pathogénicité de l'infection.

Les études concernant la signification clinique des bactériémies à *Clostridium* spp. sont rares dans la littérature. Pietrafitta et al. (73) et Tanabe et al. (75), dans des articles anciens, considèrent la plupart des bactériémies comme significatives cliniquement. Pietrafitta et al. n'utilisent pas de critères particuliers pour présager de la signification clinique mais se base sur l'existence d'un sepsis et sur la mortalité. Tanabe et al. décrivent quant à eux 21 patients sur 23 qui se présentent avec des signes de sepsis (fièvre, hyperleucocytose ou hypotension) et une mortalité de 43%. Dans ces 2 études, le rôle potentiel des microorganismes associés n'a pas été pris en compte.

Woo et al. (16), utilisant les critères de la méthode 1, retrouvent que 56% des bactériémies à *Clostridium* spp. étaient significatives.

Seule l'étude récente de Benjamin et al. (11) nous semble pertinente pour deux raisons. Tout d'abord, c'est la seule étude qui a utilisé un groupe comparatif pour analyser la signification clinique des bactériémies à *Clostridium* spp. (*versus* des bactériémies à *Bacillus* spp.). Ensuite, ses critères utilisés pour considérer un épisode comme cliniquement significatif semblent plus sélectifs et plus puissants. Ces auteurs observent alors 67% de taux de significativité pour les infections à *Clostridium* spp. et, les 2 groupes (*Clostridium* spp. et

Bacillus spp.) n'étant pas comparables, concluent que les bactériémies à *Clostridium* spp. ne sont pas des contaminations et doivent faire rechercher un foyer infectieux.

Utilisant la même méthode, nous avons retrouvé un pourcentage de 29,3% seulement. A noter des patients globalement plus âgés chez Benjamin ce qui pourrait expliquer cette différence, bien que notre étude compte plus de patients porteurs de malignité donc potentiellement plus fragiles également.

Si l'on compare nos patients pour lesquelles les bactériémies sont considérées significatives dans les méthodes 1 (seulement les bactériémies monomicrobiennes) et 2, on est étonné de ne retrouver que 3 cas qui répondent aux critères à la fois de la méthode 1 et 2. En effet, les bactériémies de la méthode 1 sont majoritairement connues positives sur un seul flacon et les bactériémies de la méthode 2 sont surtout polymicrobiennes.

On se demande alors, après ces comparaisons, si l'on doit considérer comme Benjamin que les bactériémies à *Clostridium* spp. , positives sur un seul flacon ne sont pas à prendre en compte.

Tout d'abord, parfois un seul train d'hémocultures a pu être réalisé et c'est alors le seul positif ; c'est le cas de 13 (32%) patients de notre étude (Tableau VI) et de 6 bactériémies considérées significatives cliniquement par la méthode 1. L'utilisation de la méthode 2 peut alors conduire à sous-estimer le taux de signification clinique des bactériémies à *Clostridium* spp. lorsqu'une seule hémoculture a été prélevée.

De plus, parmi les bactériémies positives sur 1 flacon (27 cas), 2 étaient à l'origine de sepsis grave et 7 de choc septique. Cinq patients sont décédés avant J8, dont 3 présentaient une ischémie mésentérique et 2 autres avaient des hémocultures polymicrobiennes avec des entérobactéries associées. Il est donc difficile d'attribuer le sepsis à l'espèce *Clostridium* uniquement. Parmi les 4 autres cas, la significativité clinique semble évidente dans un cas de sepsis monobactérien à *Clostridium sordellii* et reste discutable dans les autres cas puisqu'il s'agit d'infections polymicrobiennes à entérobactéries ou *Bacteroides* spp.

Il est donc difficile d'exclure totalement de notre prise en compte clinique et thérapeutique les bactériémies à *Clostridium* spp. positives sur un seul flacon, de même qu'il est trop arbitraire de ne s'attarder que sur les bactériémies monomicrobiennes pour préciser la signification clinique des bactériémies à *Clostridium* spp. On met ici en évidence la difficulté à établir des critères fiables pour juger de cette signification clinique. Une concertation pluridisciplinaire entre bactériologistes, médecins et chirurgiens aurait peut-être permis une meilleure sélection

de ces bactériémies significatives. L'analyse du tableau clinique, de la source infectieuse et des éventuelles pathologies sous-jacentes reste primordiale pour faire la part des choses.

Si l'on considère les patients décédés avant J10, il est difficile d'affirmer que le décès était attribuable à la bactériémie à *Clostridium* spp. En effet, dans 8 cas sur 11, les infections étaient polymicrobiennes, 3 patients sont décédés dans le cadre d'ischémie mésentérique, 6 patients étaient atteints d'un cancer et 8 patients avaient un score ASA supérieur ou égal à 4. La mortalité semble plutôt liée à un état d'immunodépression sous-jacente et l'infection à *Clostridium* spp. le témoin d'un terrain débilisé. Certains auteurs sont parvenus aux mêmes conclusions (12, 13, 79).

Il devient donc difficile d'interpréter les taux de mortalité obtenus d'après les méthodes 1 et 2 (respectivement 21 et 41%). Les 3 patients décédés qui sont pris en compte dans la méthode 2 et non dans la méthode 1, ont tous présenté des épisodes bactériémiques polybactériens et étaient porteurs d'un cancer métastasé pour 2 d'entre eux ; le dernier patient, diabétique et alcoolique chronique, décédait d'une fasciite nécrosante (bactériémie à *C. sordellii* et streptocoque du groupe G). D'après ces constatations, la méthode de Benjamin et al. permettrait peut-être une meilleure détection des décès imputables à la bactériémie mais seul un cas pourrait nous faire avancer cette hypothèse.

5. Description des 3 cas de bactériémies et des 4 autres cas d'infections à *C. orbiscindens*

Parmi les différentes espèces de *Clostridium* isolées dans notre étude, nous avons mis en évidence 3 cas de bactériémies à *C. orbiscindens*.

A notre connaissance, seuls Woo et al. (16) retrouvent cette espèce dans une bactériémie qui n'est pas jugée cliniquement significative. Dans cette étude, comme pour nos 3 cas, l'identification au rang d'espèce a été réalisée après séquençage des gènes codant l'ARN ribosomal 16S. En effet, lorsque l'identification de routine des *Clostridium* spp. s'avère fastidieuse, on a recours depuis quelques années à cette méthode de biologie moléculaire qui a permis ainsi de mettre en évidence dans des bactériémies des sous-espèces jusqu'alors non identifiées.

C. orbiscindens était connu jusqu'à présent comme une bactérie commensale de la flore intestinale à qui on a attribué des propriétés de clivage de certains flavanoïdes, comme la quercétine (15, 96-98). Ce flavanoïde ayant montré des propriétés anti-oncogènes, un possible rôle pro-oncogène de *C. orbiscindens* a été suggéré par Winter et al. (96) ; jusqu'à ce jour, aucune étude récente n'a confirmé ce fait.

Les 3 bactériémies étaient toutes jugées comme significatives cliniquement par la méthode 1. Seule une bactériémie sur les 3 était considérée comme significative par les 2 méthodes ; il s'agissait du cas de Mme B. dont l'origine de la bactériémie a été jugée comme étant abdominale du fait de la collection péri-splénique qui a pu être à l'origine d'un passage systémique de la bactérie. L'absence de documentation bactériologique au niveau de cette collection ne nous permet pas d'étayer notre hypothèse.

Pour cette bactériémie, la sensibilité des C3G a été testée par le laboratoire de bactériologie et ces dernières étaient actives sur *C. orbiscindens*. En revanche, l'ofloxacine était intermédiaire. Il est donc difficile de dire si la patiente ne s'est pas dégradée du fait d'une association d'antibiotiques partiellement efficace ou si son état ne se serait de toute façon pas aggravé, l'hypothèse d'une bactériémie transitoire pouvant aussi être émise, d'autant plus qu'aucun geste chirurgical n'a été nécessaire.

Pour Mr C., il est également difficile de définir de façon certaine l'origine de la bactériémie et de préciser si celle-ci était transitoire ou réellement significative. On note comme dans les autres bactériémies à *C. orbiscindens* l'existence de signes digestifs lors de l'évènement fébrile. On peut s'interroger sur une possible implication de l'abcès ischio-rectal comme porte d'entrée de la bactériémie ; cependant, cliniquement, l'abcès semblait guéri et n'a pas nécessité de nouvelle intervention chirurgicale.

On constate ici, la porte d'entrée de la bactériémie n'étant pas évidente, qu'une antibiothérapie adaptée n'a été prescrite qu'après connaissance d'un BG+ par le service d'origine, soit 9 jours plus tard. Cependant, il n'est pas mis en évidence d'échec thérapeutique pour autant. La C3G a-t-elle été efficace ou la bactériémie était-elle non significative ? L'amélioration du syndrome inflammatoire sous une antibiothérapie adaptée à *C. orbiscindens* ne nous permet pas non plus d'attribuer l'inflammation de façon certaine à cette bactériémie d'autant plus que la fièvre a persisté.

Tout comme Mme B., Mr C. avait de lourds antécédents avec une immunodépression sous-jacente et l'on peut se demander si la persistance de cette fièvre n'était pas due à une fièvre d'origine néoplasique.

L'origine digestive de la bactériémie semble évidente pour Mme G. La signification clinique de *C. orbiscindens* est cependant difficile à affirmer car la bactérie est associée à *Bacteroides splanchnicus* et non mise en évidence dans le liquide péritonéal. On peut se demander si *C. orbiscindens* est ici un véritable pathogène ou l'objet seulement d'un passage systémique transitoire du fait d'une translocation bactérienne facilitée par l'ischémie et la rupture de la barrière intestinale.

L'étude des profils de sensibilité aux antibiotiques disponible pour les différents *C. orbiscindens* dans les bactériémies n'a pas mis en évidence de résistance particulière pour cette espèce.

Clostridium orbiscindens a également été identifié au Laboratoire de Bactériologie dans des prélèvements divers, tous d'origine digestive, mais où l'implication de la bactérie est tout aussi difficile à préciser que dans les infections bactériémiques décrites dans notre étude. L'infection était polymicrobienne chez 3 des 4 patients concernés. On note que dans 3 cas sur 4, les patients étaient porteurs d'une néoplasie, élément déjà retrouvé chez 2 des patients bactériémiques. Dans 1 cas, le diagnostic de cancer colique n'était pas connu lorsque le prélèvement per-opératoire était réalisé.

S'agit-il d'une coïncidence ou bien *C. orbiscindens* est-il, tout comme *C. septicum* une bactérie pouvant être associée au cancer?

Alors que *C. septicum* est décrit dans les cancers colo-rectaux et les pathologies hématologiques, on rapporte ici pour *C. orbiscindens* un cancer d'origine pulmonaire et un cancer d'origine mammaire, tous deux métastasés.

La pathogénicité et la signification clinique de *C. orbiscindens* restent donc difficiles à préciser. Une possible association avec une pathologie néoplasique sous-jacente reste totalement hypothétique puisque fondée sur l'observation de 7 cas dont uniquement 2 cas de bactériémie. Cependant, cette hypothèse nous semble importante à ne pas écarter du fait de l'implication de *C. orbiscindens* dans la dégradation des flavanoïdes et donc d'un possible rôle pro-oncogène, comme rappelé précédemment.

Il faudra d'autres études et des analyses plus approfondies pour confirmer et préciser un éventuel lien entre *C. orbiscindens* et cancer. On peut néanmoins, comme le préconisaient Tanabe et al. (75) il y a bientôt 20 ans, pour toute bactériémie à *Clostridium* spp., rester vigilant face à une bactériémie à *C. orbiscindens* et rechercher selon la clinique et les antécédents du patient une éventuelle néoplasie associée.

Conclusion

Les bactériémies à *Clostridium* spp. sont des événements peu fréquents et dont la signification clinique n'est parfois pas évidente à affirmer comme on a pu le voir dans notre étude.

Elles surviennent dans la plupart des cas chez des patients âgés ou immunodéprimés et une pathologie néoplasique sous-jacente est souvent associée dans ce contexte.

L'origine de ces bactériémies est digestive, cutanée ou uro-gynécologique, tout comme l'habitat naturel des *Clostridium* spp. le laisse pressentir et ces infections sont fréquemment polymicrobiennes. Ainsi, la porte d'entrée étant identifiée et l'implication de bactéries anaérobies supposées, un traitement est débuté précocement et s'avère souvent efficace.

D'après notre étude, on préconise de tester en systématique dans notre laboratoire, au vu des prescriptions de C3G dans notre hôpital, la sensibilité des *Clostridium* spp. aux C3G.

La signification clinique et la pathogénicité de ces bactériémies à *Clostridium* spp. non toxiques restent cependant discutées. On a pu constater que le décès était rarement imputable uniquement à l'espèce *Clostridium* mais souvent le fait d'un terrain particulier et d'antécédents très lourds.

Le principal intérêt à évaluer cette signification clinique reste la prise en charge thérapeutique du patient : faut-il ou non prescrire des antibiotiques lors d'une bactériémie à *Clostridium* spp. non toxique ? A l'heure où le contrôle des dépenses de santé est devenu indispensable et l'apparition de résistance aux antibiotiques de plus en plus préoccupante, la question reste d'actualité.

Nous avons tenté d'après la littérature, d'établir des critères pour évaluer au mieux cette signification clinique mais les chiffres retrouvés sont très variables selon les méthodes choisies. Cependant, si l'on se base sur la méthode élaborée par Benjamin et al. et qui nous semble la plus pertinente, on met en évidence près de 30% de bactériémies significatives dans notre étude ce qui est loin d'être négligeable.

Alors que l'on a pu souligner ici les limites de ces critères d'évaluation de la signification clinique, on se demande si l'on ne devrait pas privilégier une concertation multidisciplinaire, au cas par cas entre bactériologistes, médecins, infectiologues et chirurgiens pour décider de la prise en charge thérapeutique la mieux adaptée.

Les progrès en matière de biologie moléculaire permettent d'identifier certaines espèces de *Clostridium* jusqu'alors mal ou peu connues.

Notre étude nous a ainsi permis de décrire quelques cas de bactériémies à *C. orbiscindens* et de souligner la présence de cette bactérie dans des prélèvements d'origine digestive. La signification clinique et la pathogénicité de cette bactérie restent difficiles à préciser et, si une possible association entre *C. orbiscindens* et cancer a été avancée ici, elle reste du domaine de l'hypothétique.

D'autres études, incluant des populations plus importantes, seront nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse qui devra être vérifiée ensuite à l'aide de modèles expérimentaux animaux.

Bibliographie

1. Lorber B. Gas gangrene and others *Clostridium*-associated diseases. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5 ed. Philadelphia: PA: Churchill Livingstone; 2000. p. 2549-2559.
2. Gorbach SL, Thadpalli H. Isolation of *Clostridium* in humans infections: evaluation of 114 cases. J Infect Dis 1975;131(suppl):81-85.
3. Ramsay AM. The significance of *Clostridium welchii* in the cervical swab and blood-stream in postpartum and postpartum sepsis. J Obstet Gynecol Br Commonw 1949;56:247-258.
4. Fry DE, Klamer TW, Garrison RN, Polk HC. Atypical clostridial bacteremia. Surg Gynecol Obstet 1981;153:28-30.
5. Nelson RM, Wilson RF, Osmer R. *Clostridium perfringens* bacteremia: opportunist or killer? Am Surg 1985(6):301-303.
6. Saito T, Senda K, Takakura S, Fujihara N, Kudo T, Linuma Y, et al. Anaerobic bacteremia: the yield of positive anaerobic blood cultures: patient characteristics and potential risk factors. Clin Chem Lab Med 2003;41(3):293-7.
7. Ortiz E, Sande MA. Routine use of anaerobic blood cultures: are they still indicated. Am J Med 2000;108:445-447.
8. Dorsher CW, Rosenblatt JE, Wilson WR, Iltrup DM. Anaerobic bacteremia: decreasing rate over a 15-year period. Rev Infect Dis 1991;13:633-636.
9. Murray PR, Traynor P, Hopson D. Critical assessment of blood culture techniques: analysis of recovery of obligate and facultative anaerobes, strict aerobic bacteria, and fungi in aerobic and anaerobic blood culture bottles. J Clin Microbiol 1992;1462-1468.
10. Morris AJ, Wilson ML, Mirrett S, Reller LB. Rationale for selective use of anaerobic blood cultures. J Clin Microbiol 1993;2110-2113.
11. Benjamin B, Kan M, Schwartz D, Siegman-Igra Y. The possible significance of *Clostridium* spp. in blood cultures. Clin Microbiol Infect 2006;12(10):1006-12.
12. Chen YM, Lee HC, Chang CM, Chuang YC, Ko WC. *Clostridium* bacteremia: emphasis on the poor prognosis in cirrhotic patients. J Microbiol Immunol Infect 2001;34(2):113-8.
13. Myers G, Ngoi SS, Cennerazzo W, Harris L, DeCosse JJ. Clostridial septicemia in an urban hospital. Surg Gynecol Obstet 1992;174(4):291-6.
14. Haddy RI, Nadkarni DD, Mann BL, Little DR, Domers TD, Clover RD, et al. Clostridial bacteremia in the community hospital. Scand J Infect Dis 2000;32(1):27-30.
15. Song Y, Liu C, Molitoris D, Tomzynski TJ. Use of 16S-23S rRNA spacer-region (SR)-PCR for identification of intestinal clostridia. Syst Appl Microbiol 2002;25(4):528-35.
16. Woo PC, Lau SK, Chan KM, Fung AM, Tang BS, Yuen KY. *Clostridium* bacteraemia characterised by 16S ribosomal RNA gene sequencing. J Clin Pathol 2005;58(3):301-7.
17. Allen SD. *Clostridium*. In: Murray, P.R. Baron, E.J.O Jorgensen, J.H. Manual of clinical microbiology. 8 ed; 2003. p. 835-856.
18. Hatheway CL. Toxigenic clostridia. Clin Microbiol Rev 1990;3:66-98.
19. Collins MD, Lawson PA, Willems A, Cordoba JJ. The phylogeny of the genus *Clostridium* : proposal of five new genera and eleven new species combinations. Int J Syst Bacteriol 1994;44(4):812-826.

20. Prazmowski A. Untersuchung über die entwicklungsgeschichte und fermentwirkung einiger Bakterien. In: Arten HV, editor. Leipzig, Germany; 1880.
21. Cato EP, Stackebrandt. Taxonomy and phylogeny. In: N.P. Minton and D.J. Clark. Clostridia. Plenum Press ed. New York; 1989. p. 1-26.
22. Sedallian A. *Clostridium* autres que *C. difficile*. In: Freney, J. Renaud, F. Hansen, W. et al. Manuel de bactériologie clinique. 2 ed; 1994. p. 1589-1600.
23. Sebald M. *Clostridium*. In: Flammarion, editor. Bactériologie Médicale. Paris; 1989. p. 887-931.
24. Bartlett J. Antibiotic associated colitis. Clin Gastroenterol 1979;8:783-801.
25. Hawkins C, Riley JL. Spontaneous gas gangrene: an unusual complication of colonic carcinoma. Clin Oncol 1997;9:184-5.
26. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev 2001;14(1):177-207.
27. Kolander SA, Cosgrove EM, Molavi A. Clostridial endocarditis. Report of a case caused by *Clostridium bifermentans* and review of the literature. Arch Intern Med 1989;149(2):455-6.
28. Zenati MA, Bonanomi G. Images in cardiovascular medicine. Fulminant *Clostridium septicum* aortitis. Circulation 2002;105:1871.
29. Ingram CW, Cooper JN. Clostridial bloodstream infections. South Med J 1989;82(1):29-31.
30. Popoff MR. *Clostridium*. In: Eyquem, A. Alouf, J. Montagnier, L. Traité de microbiologie; 1998. p. 631-650.
31. Pelletier JP, Plumbley JA, Rouse EA, Cina SJ. The role of *Clostridium septicum* in paraneoplastic sepsis. Arch Pathol Lab Med 2000;124(3):353-6.
32. Bodey GP, Rodriguez S, Fainstein V, Elting LS. Clostridial bacteremia in cancer patients. A 12-year experience. Cancer 1991;67(7):1928-42.
33. Larson CM, Bubrick MP, Jacobs DM, West MA. Malignancy, mortality, and medicosurgical management of *Clostridium septicum* infection. Surgery 1995;118(4):592-7.
34. Chew SSB, Lubowski DZ. *Clostridium septicum* and malignancy. Anz J Surg 2001;71:647-649.
35. Pouwells MJM, Donnelly JP, Raemaekers JMM, Verweij PE. *Clostridium septicum* sepsis and neutropenic enterocolitis in a patient treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia. Ann Hematol 1997;74:143-147.
36. Abdulla A, Yee L. The clinical spectrum of *Clostridium sordellii* bacteraemia: two case reports and a review of the literature. J Clin Pathol 2000;53(9):709-12.
37. Aldape MJ, Bryant AE, Stevens DL. *Clostridium sordellii* infection: epidemiology, clinical findings, and current perspectives on diagnosis and treatment. Clin Infect Dis 2006;43:1436-1446.
38. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. N Engl J Med 2005;353:2352-2360.
39. Mory F, Lozniewsky A, Guirlet MN, Guidat D. Severe sepsis caused by *Clostridium sordellii* following liver biopsy in a liver transplant recipient. Clin Infect Dis 1995;21:1522-1523.
40. Miller DL, Brazer S, Murdoch D, Reller LB, Corey GR. Significance of *Clostridium tertium* bacteremia in neutropenic and nonneutropenic patients: review of 32 cases. Clin Infect Dis 2001;32(6):975-8.
41. Leegaard TM, Sandven P, Gaustad P. *Clostridium tertium*: 3 case reports. Scand J Infect Dis 2005;37(3):230-2.

42. Woo PC, Lau SK, Woo GK, Fung AM, Yiu VP, Yuen KY. Bacteremia due to *Clostridium hathewayi* in a patient with acute appendicitis. *J Clin Microbiol* 2004;42(12):5947-9.
43. Elsayed S, Zhang K. Bacteremia caused by *Clostridium symbiosum*. *J Clin Microbiol* 2004;42(9):4390-2.
44. Elsayed S, Zhang K. Bacteremia caused by *Clostridium intestinale*. *J Clin Microbiol* 2005;43(4):2018-20.
45. Schade RP, Van Rijn M, Timmers HJ, Dofferhoff AS, Klaassen CH, Meis JF. *Clostridium cadaveris* bacteraemia: two cases and review. *Scand J Infect Dis* 2006;38(1):59-62.
46. Sebald M, Petit JC. Institut Pasteur. Méthodes de laboratoire . Bactéries anaérobies et leur identification. 2 ed; 1997.
47. Baron EJO, Peterson LR, Finegold SM. Anaerobic gram positive bacilli. In: *Diagnostic microbiology*. 9 ed; 1994. p. 504-523.
48. Alexander CJ, Citron DM, Brazier JS, Goldstein EJ. Identification and antimicrobial resistance patterns of clinical isolates of *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium innocuum*, and *Clostridium ramosum* compared with those of clinical isolates of *Clostridium perfringens*. *J Clin Microbiol* 1995;3209-3215.
49. Gurtler V. Classification of medically important clostridia using restriction endonuclease site differences of PCR-amplified 16S rDNA. *J Gen Microbiol* 1991;137(11):2673-2679.
50. Jousimies-Somer H. Recently described clinically important anaerobic bacteria: Taxonomic aspects and update. *Clin Infect Dis* 1997;25(suppl 2):S78-87.
51. Brook I. Management of anaerobic infection. *Expert Rev. Anti-infect* 2004;2(1):153-158.
52. Pons JL. Anaérobies à gram positif. In: *Antibiogramme*. 2 ed. Paris: Eska; 2006. p. 537-545.
53. Wexler HM, Molitoris E, Molitoris D. Susceptibility testing of anaerobes: old problems, new options? *Clin Infect Dis* 1997;25(Suppl 2):S275-278.
54. Hecht DW. Anaerobes: Antibiotic resistance, clinical significance, and the role of susceptibility testing. *Anaerobe* 2006;12:115-121.
55. Freeman J, Stott J, Baines SD, Fawley WN. Surveillance for resistance to metronidazole and vancomycin in genotypically distinct and UK epidemic *Clostridium difficile* isolates in a large teaching hospital. *J AC* 2005;988-989.
56. Pelaez T, Alcalá L, Alonso R. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1647-1650.
57. Mory F, Lozniewsky A, David D, Carlier JP. Low-level vancomycin resistance in *Clostridium innocuum*. *J Clin Microbiol* 1998;36:1767-1768.
58. Stinear TP, Olden DC, Johnson PDR, Davies JK. Enterococcal *vanB* resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces. *Lancet* 2001;357:855-856.
59. Domingo MC, Huletsky A, Bernal A, Giroux R. Characterization of Tn5382-like transposon containing the *vanB2* gene cluster in a *Clostridium* strain isolated from human feces. *J AC* 2005;55(4):466-474.
60. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA* 1961;1978:261-66.
61. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-140.
62. Wilson JR, Limaye AP. Risk factors for mortality in patients with anaerobic bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(4):310-6.

63. Peraino VA, Cross SA, Goldstein EJ. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteremia in a community hospital. *Clin Infect Dis* 1993;16 Suppl 4:S288-91.
64. Lombardi DP, Engleberg NC. Anaerobic bacteremia: incidence, patient characteristics, and clinical significance. *Am J Med* 1992;92(1):53-60.
65. Salonen JH, Eerola E, Meurman O. Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1413-7.
66. Weinstein MP, Barth Reller L, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;5(1):35-53.
67. Arzese A, Trevisan R, Menozzi MG. Anaerobe-induced bacteremia in Italy: a nationwide survey. The Italian Anaerobe Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;20 Suppl 2:S230-2.
68. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt JE. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;44(7):895-900.
69. Cockerill FR, 3rd, Hughes JG, Vetter EA, Mueller RA, Weaver AL, Ilstrup DM, et al. Analysis of 281,797 consecutive blood cultures performed over an eight-year period: trends in microorganisms isolated and the value of anaerobic culture of blood. *Clin Infect Dis* 1997;24(3):403-18.
70. Riley TV, Aravena MA. Anaerobic bacteraemia in an Australian teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(1):73-5.
71. Haug JB, Harthug S, Kalager T, Digranes A. Bloodstream infections at a norwegian university hospital, 1974-1979 and 1988-1989: changing etiology, clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994;19:246-256.
72. Goldstein EJ. Anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 1996;23 Suppl 1:S97-101.
73. Pietrafitta JJ, Deckers PJ. Significance of clostridial bacteremia. *Am J Surg* 1982;143:519-522.
74. Koransky JR, Stargel MD, Dowell VR. *Clostridium septicum* bacteremia: its clinical significance. *Am J Med* 1979;66:63-66.
75. Tanabe KK, Jones WG, Barie PS. Clostridial sepsis and malignant disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:423-428.
76. Jagers RL. The significance of clostridial isolates in intra-abdominal sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 1986;163(4):310-314.
77. Leibovici L. Bacteraemia in the very old. Features and treatment. *Drugs Aging* 1995;6(6):456-64.
78. Hung MN, Chen SY, Wang JL, Chang SC, Hsueh PR, Liao CH, et al. Community-acquired anaerobic bacteremia in adults: one-year experience in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38(6):436-43.
79. Rechner PM, Agger WA, Mruz K, Cogbill TH. Clinical features of clostridial bacteremia: a review from a rural area. *Clin Infect Dis* 2001;33(3):349-53.
80. Zahar JR, Farhat H, Chachaty E, Meshaka P, Antoun S, Nitenberg G. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteraemia in cancer patients: a 6-year retrospective study. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(9):724-9.
81. Lark RL, McNeil SA, VanderHyde K, Noorani Z, Uberti J, Chenoweth C. Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(3):338-43.
82. Duthilly A, Blanckaert K, Thielemans B, Simon M, Cattoen C. [*Clostridium difficile* bacteremia]. *Presse Med* 2001;30(37):1825-6.

83. Wentling GK. Unusual bacterial infections and colorectal carcinoma-*Streptococcus bovis* and *Clostridium septicum*: report of three cases. *Dis Colon Rectum* 2006;49(8):1223-1227.
84. Beebe JL. Recovery of uncommon bacteria from blood: association with neoplastic disease. *Clin Microbiol Infect* 1995(July):336-356.
85. Chandler MT, Morton ES, Byrd RP, Jr., Fields C, Roy MT. Reevaluation of anaerobic blood cultures in a Veteran population. *South Med J* 2000;93(10):986-8.
86. Bouza E, Reig M, Garcia de la Torre M, Rodriguez-Creixems M, Romero J, Cercenado E, et al. Retrospective analysis of two hundred and twelve cases of bacteremia due to anaerobic microorganisms. *Eur J Clin Microbiol* 1985;4(3):262-7.
87. Vazquez F, Mendez FJ, Perez F, Mendoza MC. Anaerobic bacteremia in a general hospital: retrospective five-year analysis. *Rev Infect Dis* 1987;9(5):1038-43.
88. Caya JG, Truant AL. Clostridial bacteremia in the non-infant pediatric population: a report of two cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(3):291-8.
89. Kornowski R, Schwartz D, Averbuch M, Levo Y, Berger S, Giladi M. Anaerobic bacteremia: a retrospective four-year analysis in general medicine and cancer patients. *Infection* 1993;21(4):241-4.
90. Noriega LM, Van der Auwera P, Phan M, Daneau D, Meunier F, Gerain J, et al. Anaerobic bacteremia in a cancer center. *Support Care Cancer* 1993;1(5):250-5.
91. Brook I. Clinical review: bacteremia caused by anaerobic bacteria in children. *Crit Care* 2002;6(3):205-11.
92. Gomez J, Banos V, Ruiz J, Herrero F, Perez M, Pretel L, et al. Clinical significance of anaerobic bacteremias in a general hospital. A prospective study from 1988 to 1992. *Clin Investig* 1993;71(8):595-9.
93. Blairon L, De Gheldre Y, Delaere B, Sonet A, Bosly A, Glupczynski Y. A 62-month retrospective epidemiological survey of anaerobic bacteraemia in a university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(6):527-32.
94. Finegold SM. Anaerobes: Problems and controversies in bacteriology, infections, and susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 1990;12(suppl 2):S223-230.
95. Weinstein MP, Murphy AM, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5(1):54-70.
96. Winter J, Popoff MR, Grimont P, Bokkenheuser VD. *Clostridium orbiscindens* sp. nov., a human intestinal bacterium capable of cleaving the flavanoid C-ring. *Int J Syst Bacteriol* 1991;41(3):355-357.
97. Braune A, Engst W, Blaut M. Degradation of neohesperidin dihydrochalcone by human intestinal bacteria. *J Agric Food Chem* 2005;53(5):1782-1790.
98. Schoefer L, Mohan R, Schwiertz A, Braune A. Anaerobic degradation of flavanoids by *Clostridium orbiscindens*. *Appl Environ Microbiol* 2003;69(10):5849-5854.

Annexe 1

CHARACTERISTICS OF CLOSTRIDIUM SP.

SPECIES	AEROBIC GROWTH	GELATIN HYDROLYSIS	LECITHINASE	NAGLER TEST	LIPASE	INDOLE	UREASE	ESCULIN HYDROLYSIS	FERMENTATION OF								SPORE LOCATION	MOTILITY	FATTY ACID END PRODUCTS FROM PEPTONE-YEAST-GLUCOSE BROTH	
									GLUCOSE	LACTOSE	MALTOSE	MANNITOL	MANNOSE	MELIBIOSE	STARCH	SUCROSE				XYLOSE
<i>Saccharolytic, proteolytic</i>																				
<i>C. bifementans</i>	-	+	+	+	-	+	-	†	+	-	†	-	-	-	-	-	ST	+	A (p ib b iv ic l s)	
<i>C. botulinum</i> *	-	√	-	-	+	+	-	√	+	-	√	-	√	√	-	-	ST	†	AB (p ib iv v ic l s)	
<i>C. cadaveris</i>	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	T	†	A p B (l s)	
<i>C. difficile</i>	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	†	†	-	-	-	-	ST	†	A p ib B iv IC (l)	
<i>C. novyi</i> type A	-	+	+	+	+	-	-	+	+	√	-	-	-	-	-	-	ST	†	A P B	
<i>C. perfringens</i> †,§	-	+	+	+	-	-	-	†	+	+	+	+	V	†	+	-	ST	-	A B L	
<i>C. putrificum</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	- ^w	-	-	-	-	-	T, ST	+	A ib B iv (p ic v l s)	
<i>C. septicum</i>	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	ST	†	A B (l)	
<i>C. sordellii</i>	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+ ^w	-	- ^w	-	-	-	ST	†	A (p ib iv ic l)	
<i>C. sporogenes</i> ‡	-	+	-	-	+	-	-	+	V	-	- ^w	-	-	-	-	-	ST	†	A ib B iv v ic	
<i>Saccharolytic, nonproteolytic</i>																				
<i>C. baratii</i>	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+ ^w	+ ^w	-	+	- ^w	V	+	-	ST	-	A B L (s)
<i>C. butyricum</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-†	+	+	+	+	ST	†	A B (ls)	
<i>C. clostridioforme</i> †,§	-	-	-	-	-	†	-	+	+ ^w	V	+ ^w	-	+	†	-	+ ^w	+ ^w	ST	†	A (Ls)
<i>C. innocuum</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	- ^w	T	-	A B L (s)
<i>C. paraputrificum</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	T, ST	†	A B (s)
<i>C. ramosum</i> †,§	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	†	†	- ^w	+	- ^w	T	-	A l (s)	
<i>C. tertium</i>	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+ ^w	+	+	V	T	†	A b L (s)
<i>Asaccharolytic, proteolytic</i>																				
<i>C. hastiforme</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ST, T	†	A p ib B iv (ic s)	
<i>C. histolyticum</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ST	†	A (ls)	
<i>C. subterminale</i>	-	+	†	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ST	†	A ib b iv (ls)	
<i>C. tetani</i>	-	+	-	-	-†	†	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	-†	A p B (s)	

Reactions: -, Negative; +, positive; w, weakly positive; V, variable. Superscripts represent rare strain reactions.

Prereduced anaerobically sterilized (PRAS) carbohydrate reactions: +, pH <5.5; w, pH 5.5-5.9; -, pH > 5.9.

Spore location: ST, subterminal; T, terminal.

Fatty acid end products: A, acetic; P, propionic; IB, isobutyric; B, butyric; IV, isovaleric; V, valeric; IC, isocaproic; L, lactic; S, succinic. Capital letters indicate major amount of end product; lower-case letters indicate minor amount. Parentheses indicate variable reaction.

**C. botulinum* types vary in saccharolytic and proteolytic activity. Send suspected organisms or specimens to local or state public health laboratory.

†Spores rarely observed.

‡*C. sporogenes* and *C. botulinum* types A, B, and F are biochemically similar. Toxin neutralization tests are recommended for definitive differentiation.

§Cell morphology distinctive. (See earlier discussion.)

Score ASA

Patient en bonne santé **Score 1**

C'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique

Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction **Score 2**

Par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère

Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité **Score 3**

Par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante

Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital **Score 4**

Par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)

Patient moribond **Score 5**

Dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24h, avec ou sans intervention chirurgicale

VU

NANCY, le 28 février 2007

Le Président de Thèse

Professeur Th. MAY

NANCY, le 15 mai 2007

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 21 mai 2007

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME

Les bactériémies à *Clostridium* spp. sont des évènements peu fréquents mais dont l'incidence reste stable. Elles surviennent le plus souvent chez des patients immunodéprimés ou âgés présentant une pathologie néoplasique. La signification clinique de ces bactériémies reste très discutée lorsqu'il ne s'agit pas d'infections toxiques.

Les avancées dans le domaine de la biologie moléculaire ont permis d'identifier dans des hémocultures des sous-espèces de *Clostridium* spp. jusqu'alors isolées uniquement au niveau du tractus digestif et pour lesquelles la question de la pathogénicité reste entière.

Suite à la découverte de 3 cas de bactériémies à *Clostridium orbiscindens* au CHU de Nancy entre 2004 et 2006 et l'identification de cette bactérie dans d'autres prélèvements, nous avons réalisé, sur cette même période, une étude rétrospective sur 41 bactériémies à *Clostridium* spp. survenues dans notre CHU.

Après une présentation de l'espèce *Clostridium*, nous rapportons les résultats de cette étude rétrospective et détaillons les cas de bactériémies à *Clostridium orbiscindens*.

Nous discutons enfin la signification clinique de ces infections tout en comparant nos résultats aux données de la littérature.

.....

Clostridial bacteremia are infrequent but their incidence remains stable. Their occurrence is more frequent in immunocompromised or elderly patients and there is often a malignancy as an underlying disease. The clinical significance of these bacteremia is still controversial and is not easy to specify in non-toxic infections.

The progress in molecular biology permit us to identify in blood cultures new species of *Clostridium* whose pathogenicity remains unclear.

After the discovery of 3 cases of *Clostridium orbiscindens* bacteremia in Nancy Hospital between 2004 and 2006, we make a retrospective study on 41 *Clostridium* spp. bacteremia.

First we give some generalities on Clostridial species, then we develop the results of our study and detail the *Clostridium orbiscindens* bacteremia. The aim of the study is to compare our results with literature and to discuss clinical significance of Clostridial bacteremia.

TITRE EN ANGLAIS

Clinical significance of Clostridial bacteremia. Retrospective study of 41 cases whose 3 cases of *Clostridium orbiscindens* bacteremia.

THESE de MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2007

MOTS CLEFS: bactériémies à *Clostridium* spp., *Clostridium orbiscindens*

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex
