

Point sur une maladie oubliée : le syndrome de Lemierre

Jean-Philippe Carlier (jcarlier@pasteur.fr), Maria Manich, Guylène K'ouas, Marie Bedora-Faure, Michel Robert Popoff

Centre national de référence des bactéries anaérobies et du botulisme. Institut Pasteur, Paris

Introduction

En 1936, Lemierre décrit une série de décès suite à une septicémie due à une bactérie anaérobie Gram négatif : « *Bacillus funduliformis* » [1]. Cette maladie affecte essentiellement les jeunes adultes ou les adolescents en bonne santé sans distinction de sexe. Elle est initiée par un abcès amygdalien ou péri-amygdalien non traité ou insuffisamment traité. Selon Lemierre la septicémie résulte d'une thrombophlébite des veines des amygdales qui s'étend à la veine jugulaire interne ou même aux veines faciales. Cette pathologie appelée depuis syndrome de Lemierre mais souvent désigné dans les documents cliniques sous le nom de « Syndrome angine phlébite jugulaire - Abcès du poumon » est rarement diagnostiquée depuis l'avènement des antibiotiques. Cependant, elle reste une infection grave, mettant en jeu le pronostic vital. Depuis les années 1990, il est signalé à travers le monde et particulièrement en Europe, une résurgence de ce syndrome. Sa réapparition est probablement due à plusieurs facteurs, tels que la réduction de l'usage des antibiotiques dans les infections oropharyngées, l'amélioration des techniques de cultures et des méthodes d'identification des bactéries anaérobies.

Après un rappel clinique, bactériologique et thérapeutique sur le syndrome de Lemierre, sera présentée l'analyse des souches bactériennes reçues au CNR entre 1998 et 2005.

Rappel clinique, bactériologique et thérapeutique

Tableau clinique

- Absence de facteur prédisposant.
- Début par une infection oropharyngée aiguë.

Une semaine après l'infection initiale : hyperthermie à 39-40 °C, syndrome inflammatoire, amygdales hypertrophiées et irritées, adénopathies sous mandibulaires, symptômes pulmonaires, arthralgies, formation d'abcès amygdaliens ou péri-amygdaliens, formation d'abcès secondaires métastatiques (poumons, foie, rate, muscles, etc.).

Ce tableau clinique n'est pas toujours complet.

Examens para-cliniques

Hémocultures anaérobies positives à bacilles Gram négatif.
Echographie Doppler des vaisseaux du cou : mise en évidence de thromboses.
Tomodensitométrie cérébrale et thoracique : présence de thromboses, d'embolies pulmonaires.

La bactérie

L'agent causal infectieux est *Fusobacterium necrophorum*. D'autres espèces de *Fusobacterium* voire d'autres bactéries sont parfois impliquées.

Fusobacterium necrophorum fait partie de la flore commensale oropharyngée, gastro-intestinale et urogénitale. Il comprend deux sous-espèces *F. necrophorum* subsp. *necrophorum* (synonyme *F. necrophorum* biovar A) et *F. necrophorum* subsp. *funduliformis* (synonyme *F. necrophorum* biovar B). Un biovar AB isolé chez des ovins ayant des caractéristiques similaires au biovar A a été décrit, mais sa classification taxonomique n'est pas établie.

Lemierre et d'autres auteurs [2,3] ont identifié *F. necrophorum* subsp. *funduliformis* comme étant l'agent infectieux des thrombophlébitis septiques post-angineuses. L'autre sous espèce serait à l'origine d'infections animales. En fait il semble que la situation soit plus complexe et que les deux sous espèces se rencontrent aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Selon Nicholson *et al.* [4] quelques caractères culturels et phénotypiques permettent de différencier les deux sous espèces (tableau 1). En particulier, il considère avec plusieurs autres auteurs que l'espèce *F. necrophorum* subsp. *necrophorum* se distingue de *F. necrophorum* subsp. *funduliformis* par la présence d'une lipase. Cependant, d'autres études mentionnent des souches de *F. necrophorum* subsp. *funduliformis* lipase positive. Ainsi, les deux sous-espèces étant phénotypiquement difficilement distinguables, les isolats sont généralement désignés sous le terme générique de *Fusobacterium necrophorum*.

Tableau 1

Caractères différentiels des sous-espèces de *Fusobacterium necrophorum* d'après Nicholson

Caractères	<i>F. necrophorum</i> subsp. <i>necrophorum</i> biovar A	<i>F. necrophorum</i> subsp. <i>funduliformis</i> biovar B	<i>F. necrophorum</i> biovar AB
Morphologie	Bacilles longs, filaments	Bacilles courts, nombreux sphaeroplastes	Bacilles longs, filaments
Lipase	+	-	+
Croissance en bouillon	Trouble	Sédiment	Trouble
Hémagglutinine	+	-	+
Activité hémolytique	Forte	Faible ou absente	Forte

Fusobacterium necrophorum est un bacille anaérobie strict, Gram négatif, non mobile. Il n'a pas la morphologie effilée typique de *Fusobacterium nucleatum*. C'est une bactérie très polymorphe, présentant à l'examen direct des petits bacilles ou des éléments coccoides pouvant faire penser à un streptocoque. En culture, il produit du gaz et une odeur butyrique très caractéristique. Ces caractères morphologiques et culturels doivent immédiatement suggérer une nécrobacillose.

Le mécanisme infectieux est complexe et mal défini. Plusieurs facteurs de virulence ont été décrits tels que : leucotoxine, endotoxine (lipopolysaccharide), lipase, hémolysine, hémagglutinine, toxine dermonécrotique, protéases, etc. La leucotoxine serait le facteur de virulence majeur [3]. C'est une protéine sécrétée de 336 kDa qui a un effet cytotoxique sur les polymorphonucléaires neutrophiles (PMNs), les macrophages, les hépatocytes. Elle est plus active sur les PMNs que sur les lymphocytes. Son activité est plus faible chez *F. necrophorum* subsp. *funduliformis* qui, en outre ne possède pas d'hémagglutinine. La séquence nucléotidique de l'opéron de la leucotoxine a été déterminée et consiste en trois gènes *iktA*, *iktB* et *iktC*. Le gène *iktA* est le gène de structure de la leucotoxine et code pour une protéine de 3241 acides aminés. Une étude récente a montré que les régions promotrices des opérons de la leucotoxine des deux sous espèces sont différentes. Ces différences pourraient expliquer l'expression plus faible de la leucotoxine chez *F. necrophorum* subsp. *funduliformis* et sa moindre virulence.

Cependant, il faut remarquer que ces travaux ont été menés uniquement sur des souches d'origine animale et qu'aucune souche humaine n'a été étudiée. Or, les nécrobacilloses humaines ou vétérinaires sont des maladies très différentes par de nombreux aspects. En particulier, chez l'homme il s'agit essentiellement d'abcès du cerveau et autres tissus mous, d'ostéites, d'infections abdominales ou génito-urinaires. Les infections de la sphère oro-pharyngée et plus particulièrement le SL semble être des pathologies spécifiquement humaines. On peut noter également que *Fusobacterium necrophorum* est un des microorganismes majeurs impliqués dans les gangrènes oro-faciales appelées Noma ou *Cancrum oris*. Cette maladie est caractérisée par une destruction massive des tissus de la face. Elle survient principalement chez les enfants de 2 à 16 ans souffrant de malnutrition dans les pays en voie de développement, particulièrement en Afrique sub-saharienne ou les conditions d'hygiène sont très précaires.

Chez l'animal, *F. necrophorum* induit des abcès hépatiques, des nécroses interdigitales ou de la peau, et plus rarement des infections oropharyngées (diphthérie des veaux). Chez le wallabies, il existe des lésions similaires à celles observées dans les cas de *Cancrum oris*.

Traitement

La plupart des auteurs recommandent un traitement combiné de hautes doses de pénicilline plus métronidazole ou la clindamycine en monothérapie pendant 2 à 6 semaines [2]. Cependant, bien que *F. necrophorum* soit considéré comme sensible aux pénicillines, il doit être noté que de rares souches ainsi que d'autres espèces de *Fusobacterium* peuvent produire une bêta-lactamase. Un drainage chirurgical des abcès peut être nécessaire.

Analyse des souches bactériennes reçues au CNR

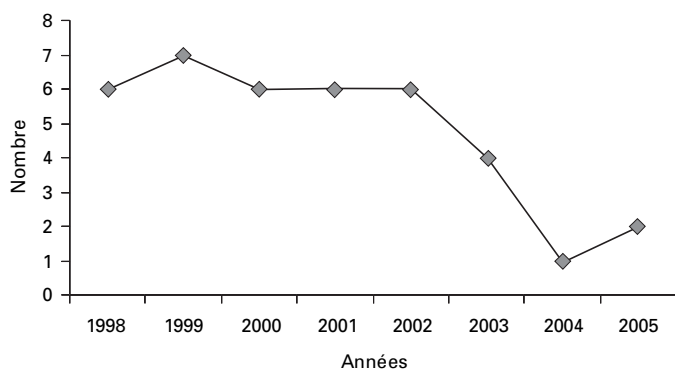
Le CNR Anaérobies a reçu 48 souches de *F. necrophorum* sur la période 1998–2005. Parmi elles, ont été analysées 38 souches dont l'origine pouvait être associée à un SL soit : 29 hémocultures (incluant 2 SL cliniquement avérés chez des patientes âgées de 18 ans), 5 infections ORL, 2 infections pulmonaires non cancéreuses, 2 système nerveux central (infections méningées), les autres d'origines diverses (gastro-intestinale, dermatologique) ou inconnues non pas été retenues.

Les souches sélectionnées représentent 6 cas par an entre 1998 et 2002 (7 en 1999), puis ce nombre diminue progressivement jusqu'à 2 cas en 2005 (figure 1).

La répartition de chaque espèce selon l'âge et le sexe des patients

Figure 1

Nombre de souches susceptibles d'être associées à un syndrome de Lemierre. Distribution sur la période 1998-2005



montre que la majorité des souches (55 %) a été isolée chez des sujets de moins de 25 ans, et 29 % dans la tranche d'âge 15-23 ans (tableau 2). Ces infections à *F. necrophorum* sont prédominantes chez les sujets masculins qui représentent 66 % des cas. Ces chiffres sont comparables à celles d'une étude faite en Angleterre sur la période 1990-2000 et comportant un plus grand nombre de cas. Celle-ci rapporte que ces infections surviennent chez les jeunes de 16-23 ans dans 30 % des cas, avec 68 % de sujets masculins. Cette étude signale une recrudescence d'infections à *F. necrophorum* en 1999 [5].

L'étude phénotypique de l'ensemble des souches selon les critères de Nicholson a permis d'identifier 24 *F. necrophorum* subsp. *necrophorum* et 10 *F. necrophorum* subsp. *funduliformis*, 4 souches n'ont pas été identifiées au niveau de la sous espèce (tableau 2). La sous-espèce *necrophorum* serait donc la plus fréquente dans les infections humaines.

Tableau 2

Distribution des sous espèces de <i>F. necrophorum</i> par âge et sexe des patients						
Tranche d'âge moyenne : 27,8	0 - 25	26 - 50	51 - 75	> 75	non précisé	Total
Nombre	21	2	7	1	7	38
M/F	12/9	1/1	5/2	1/0	6/1	25/13
<i>F. necrophorum</i>	12	1	4	1	6	24
<i>F. funduliformis</i>	5	1	3	-	1	10
Non déterminée	4	-	-	-	-	4

Mais l'étude phénotypique des souches n'est pas toujours confirmée par leur étude génotypique. Les deux souches à l'origine d'un SL cliniquement avéré, identifiées phénotypiquement comme *F. necrophorum* subsp. *necrophorum*, ont été soumises à une analyse du gène de l'ARN ribosomal 16S. La séquence (1 366 nucléotides) d'une des deux souche présente 99,8 % d'identité avec une

souche de *Fusobacterium necrophorum* d'origine bovine, puis suivent les biovars B et AB avec 98,9 et 98,6 % d'identité, respectivement. Cette souche est également très apparentée à une espèce d'origine équine *Fusobacterium equinum* (98,5 % d'identité). Par contre avec 98 % d'identité elle est clairement plus distante de la souche type de *F. necrophorum* subsp. *necrophorum* (biovar A). La séquence (1 406 nucléotides) de la seconde souche présente un résultat similaire : 98 % d'identité avec la souche bovine puis suivent dans l'ordre le biovar B (97 %), la souche équine (96,8 %), le biovar AB et le biovar A (96 %).

Ceci illustre l'ambiguïté qu'il peut y avoir à tenter d'attribuer le SL à une sous espèce particulière de *F. necrophorum* sur la seule base des caractères phénotypiques et génétiques.

Conclusion

Le syndrome de Lemierre est une affection rare qui doit être connue à cause de son risque élevé de décès en cas de diagnostic tardif. Le taux de létalité est encore estimé à 8-15 %, même en présence d'une antibiothérapie.

Une étude rétrospective danoise a estimé la prévalence de la maladie à 0,8 cas par million de personnes et par an [6] mais celle-ci est probablement plus élevée. Cette sous-estimation peut être due au fait que le tableau clinique, bien que très caractéristique, est mal connu de nombreux cliniciens. Par exemple, une septicémie à bactérie anaérobie en absence d'une identification microbiologique précise, évoque plutôt un foyer infectieux intra-abdominal qu'une origine oropharyngée. Par ailleurs, certains cas bénins peuvent être traités empiriquement avec succès sans hospitalisation et passer ainsi inaperçus. Enfin, la difficulté d'isolement et d'identification des bactéries du genre *Fusobacterium* peut également poser un problème de diagnostic aux laboratoires.

Cependant, si l'on veut déterminer l'incidence exacte de cette pathologie et mieux définir les espèces bactériennes en cause, ainsi que leur mécanisme infectieux, il serait utile de :

- réaliser systématiquement une hémoculture anaérobie dans tous les cas suspects rassemblant plusieurs des critères définis plus haut ;
- identifier avec précision les bactéries anaérobies isolées ;
- faire un examen clinique approfondi devant toute bactériémie à *Fusobacterium* survenant chez un sujet jeune (en particulier, examen attentif de la gorge et du cou).

Les laboratoires et cliniciens confrontés à ce type de pathologie sont invités à prendre contact avec le Centre national de référence des Bactéries anaérobies et du botulisme pour une analyse plus approfondie de ces cas.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr. Richard Sanchez du Centre hospitalier de Périgueux et le Dr. Serge Haunaye du Centre hospitalier de Beauvais qui nous ont transmis les deux cas documentés de Syndrome de Lemierre.

RÉFÉRENCES

- [1] Lemierre A. On certain septicæmias due to anaerobic organisms. The Lancet 1936; 227, (5874):701-3.
- [2] Hagelskjær Kristensen L, Prag J. Lemierre's syndrome: Diagnosis and management. Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter. 2000; 18:17-20.
- [3] Nagaraja TG, Narayanan SK, Stewart GC, Chengappa MM. *Fusobacterium necrophorum* infections in animals: Pathogenesis and pathogenic mechanisms. Anaerobe 2005; 11:239-46.
- [4] Nicholson LA, Morrow CJ, Corner LA, Hodgson ALM. Phylogenetic Relationship of *Fusobacterium necrophorum* A, Ab, and B Biotypes Based upon 16S rRNA Gene Sequence Analysis. Int. J. Syst. Bacteriol. 1994; 44:315-9.
- [5] Brazier JS, Hall V, Yusuf E, Duerden BI. *Fusobacterium necrophorum* infections in England and Wales 1990-2000. J. Med. Microbiol. 2002; 51:269-72.
- [6] Hagelskjær LH, Prag J, Malczynski J, Kristensen JH. Incidence and Clinical Epidemiology of Necrobacillosis, including Lemierre's Syndrome, in Denmark 1990-1995. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998; 17:561-5.