

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14/06/2016
Par Mr. Smaoui Omar**

Syndrome de Lemierre : une pathologie toujours d'actualité.

Membres du jury :

Président : (Neut, Christel, Maître de conférences en bactériologie à Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille)

Assesseur : (Gressier, Bernard, Professeur des universités en pharmacologie et praticien hospitalier à Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille)

Membre extérieur : (Mitoumba, Fabrice, Pharmacien Titulaire de la pharmacie du faubourg d'Arras)



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme		Béatrice	Toxicologie

1 GRAVE

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Pour Mme Neut Christel :

Maitre de conférences en Bactériologie à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, université de droit et santé Lille 2.

*Merci pour tout, vous m'avez beaucoup aidé pour les recherches,
vous vous êtes toujours montrée disponible, professionnelle,
sympathique et bien aimable et c'est ce qui m'a permis
D'avancer dans ma thèse.
Vous m'avez consacré tant d'heures de travail,
Veuillez trouver ci-joint le témoignage de ma gratitude.*

Pour Mr. Gressier Bernard :

Professeur universitaire à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, université Lille2 et Praticien hospitalier.

*J'ai vraiment adoré vos cours de pharmacologie,
vous êtes quelqu'un de pédagogue, calme et patient
ce sont des qualités que j'admire beaucoup chez vous.
C'est un immense honneur de vous voir siéger dans ce jury.*

Pour Mr. Mitoumba Fabrice :

Docteur en pharmacie diplômé de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, université droit et santé Lille2.

*Vous m'avez accueilli pour faire mon stage de 6^{ème} année,
je vous remercie de m'avoir accepté avec
votre bonne humeur, et d'avoir partagé vos connaissances,
motivation et votre enthousiasme avec moi.
Je vous considère comme un mentor merci pour
l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury.*

A mes parents :

Je vous remercie pour votre soutien, amour et pour toute l'aide que vous m'avez fournis pendant toutes ces années.

Je n'aurais rien accompli de tout ça si vous n'aviez pas été là pour moi, je serai toujours là pour vous, je vous aime.

A mes sœurs :

Merci pour votre soutien, aide précieuse et vos encouragements.

A ma chérie Cheimae :

Merci pour ton soutien morale et de m'avoir poussé à avancer dans ma thèse.

A mes amis :

Merci d'avoir tous rendu ma vie plus agréable au ch'nord, un grand merci à Marc, Germain, Maxime, Thomas, Simon, Mehdi, Djavad, Hashme, Raza, Yan, Danny, Rapha, Alex et César sans vous la vie aurait été monotone à Lille.

Pardonnez-moi pour ceux que je n'ai pas cités, mais durant mon parcours universitaire j'ai eu la chance de rencontrer tellement de personnes aussi fabuleuses que fantastiques, que la liste aurait été longue.

A tous encore merci.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction :	13
2. Rappels sur la maladie :	14
2.1. Evolution de l'histoire de la maladie :	15
2.2. Les signes caractéristiques du syndrome de Lemierre :	16
2.3 Porte d'entrée du syndrome de Lemierre :	17
2.4.Thrombose septique de la veine jugulaire interne :	17
2.4.1. Anatomie de la veine jugulaire interne :	17
2.4.2. Hypothèse de formation du thrombus :	21
2.4.3. Plasminogène et thrombose de la veine jugulaire interne :	22
2.4.4. Méthodes de détection de thrombose de veine jugulaire interne :	22
2.5.Le genre <i>Fusobacterium</i> :	26
2.5.1. Microbiologie :	26
2.5.2.Epidémiologie :	31
2.5.3.Taxonomie de <i>Fusobacterium necrophorum</i> (42) :	31
2.5.4. Habitat normal de <i>Fusobacterium necrophorum</i> :	33
2.5.5. Rôle spécifique de <i>Fusobacterium necrophorum</i> dans le syndrome de Lemierre:	33
2.5.6. Le pouvoir pathogène de <i>Fusobactérium necrophorum</i> :	33
2.6. Rôle du plasminogène (31):	35
2.7. Incidence de <i>Fusobacterium</i> (42) :	36
2.8. Traitement et thérapie :	37
2.8.1 Antibiothérapie :	37
2.8.2. La chirurgie :	39
2.8.3. Traitement par les anticoagulants :	39
3.Quelques cas cliniques :	40
3.1.Cas n° 1 :(61)	40
3.2.Cas n°2 :(62)	41
3.3. Cas n°3 :(63)	42
3.4. Cas n° 4 : (64).....	44
4. Résultats de l'étude de certains cas cliniques :	46
4.1.Caractéristiques de la population touchée :	52
4.1.1.Sexe :	52
4.1.2.Age :	52
4.1.3. Antécédents :	53

4.1.4. Evénements précédents l'infection :	53
4.2. Prise en charge :	54
4.2 .1. Observation au moment de l'hospitalisation :	54
4.2.2.Traitement donné :	54
4.2.2.1. Antibiothérapie de 1 ère intension :	54
4.2.2.2. Traitement de 2ème intension :	58
4.3. Evolution :	61
4.4. Les anticoagulants :	61
4.5. Documentation bactériologique :	62
4.5.1. Bactéries isolées :	62
4.5 .2. Culture de <i>Fusobacterium</i> :	63
4.5.3. Mise en culture :	63
4.6. Bilan finale :	63
4.6.1. Longueur du séjour à l'hôpital :	63
4.6.2. Séquelles :	64
4.6.3. Décès :	64
5.Conclusion :	66
6.Bibliographie :	67

1. Introduction :

Pendant longtemps le syndrome de Lemierre (syndrome de thrombophlébite de la veine jugulaire interne et embolie septique pulmonaire) fût considéré comme une maladie oubliée. Son diagnostic était devenu presque inconnu des médecins, pourtant Lemierre disait qu'il est impossible de passer à côté de cette maladie (1).

Le syndrome de Lemierre est caractérisé par un tableau de sepsis sévère qui engage le pronostic vital et qui nécessite une prise en charge rapide et donc un diagnostic rapide. Ce syndrome affecte surtout les enfants et les adultes jeunes entre 15 et 24 ans sans antécédents particuliers et sans problèmes de santé antérieurs.

La bactérie le plus souvent incriminée et précédemment décrite par Lemierre est *Bacteroides funduliformis* appelée plus tard *Fusobacterium necrophorum* qui est une bactérie Gram(-) strictement anaérobie, mais de plus en plus de cas de syndrome de Lemierre sont décrits avec d'autres bactéries.

Le syndrome de Lemierre, d'un point de vue classique, est une complication de l'angine qui va s'étendre vers les amygdales puis vers la veine jugulaire interne provoquant une thrombose.

En France et dans beaucoup d'autres pays, il existe le test de dépistage rapide (TDR) qui va détecter seulement les angines à streptocoques β -hémolytique groupe A. Si le test est négatif on met les patients seulement sous traitement antipyrétique et antalgique, en pensant que c'est viral et on passe ainsi à côté du diagnostic du syndrome de Lemierre. Dans la majorité des cas décrits les médecins pensent initialement qu'il s'agit d'une cause virale à tort. Pourtant, une prise en charge précoce pourrait éviter bien des complications(2).

On note depuis quelques années une résurgence du syndrome de Lemierre. Elle serait non seulement due à une diminution de l'utilisation des antibiotiques, mais aussi à une augmentation de la résistance des bactéries(3). Face à cette résurgence notée dans plusieurs études (4,5), peut-on toujours considérer aujourd'hui, que le syndrome de Lemierre est une maladie oubliée ?

2. Rappels sur la maladie :



Le syndrome de Lemierre fut décrit pour la première fois par Courmont et Cade en 1900 (6), mais ce n'est qu'en 1936 que André Lemierre a clairement défini les paramètres qui permettent de reconnaître la maladie et ses manifestations bien caractéristiques .

Dr. Lemierre a publié ses travaux dans un journal Anglo-Saxon de médecine appelé Lancet sous le nom « ***On certain septicaemias due to anaerobic organisms*** »(1)

Dans sa publication, André Lemierre a décrit les différents symptômes caractérisant la maladie qui étaient souvent d'issue fatale à l'époque.

Il a aussi décrit la bactérie en cause et la méthode d'isolement. La bactérie décrite à l'époque est *Bacillus funduliformis* qui n'est autre que *Fusobacterium necrophorum*. *Fusobacterium necrophorum* avait reçu d'autres noms dans la littérature comme *Sphaerophorus necrophorus* et *Bacteroides necrophorus*(7).

Dr. Lemierre avait aussi fait une étude clinique de 20 cas. Sur les 20 patients, il n'y avait que 2 survivants, donc cette maladie était mortelle au bout de quelques semaines. Il disait aussi que les signes sont tellement caractéristiques que l'erreur ou la confusion sont impossibles(1).

2.1. Evolution de l'histoire de la maladie :

Deux évènements majeurs ont marqué l'évolution de la maladie :

Avec l'ère des antibiotiques le syndrome était si rare qu'il est devenu une maladie oubliée comme l'ont décrit certains auteurs(8).

Entre les années 1950 et 1990 la diminution du nombre de cas est si forte que les médecins méconnaissent les signes de la maladie, et la confondent avec des pathologies plus communes. La reconnaissance est pourtant primordiale pour une bonne prise en charge sinon les conséquences peuvent être désastreuses pour le patient.

Dans les années 2000 la campagne universelle « Les antibiotiques c'est pas automatique », menée en France par l'assurance maladie, a montré une augmentation des nombres de cas observés.

Cette campagne organisée au départ par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) visait à diminuer la consommation abusive des antibiotiques suite à l'apparition de bactéries multi-résistantes(9).

Ainsi il y avait une résurgence de la maladie, et de plus en plus de cas ont été déclarés(4) dans le monde entier.

L'une des hypothèses est que, suite à la campagne, les médecins généralistes sont découragés de prescrire des antibiotiques en cas de maux de gorges alors qu'avant ils les prescrivaient plus facilement. De ce fait, le syndrome était peut être interrompu, avec l'utilisation abusive des antibiotiques, avant même qu'il ne se manifeste(4).

Un autre facteur déterminant est que *Fusobacterium necrophorum* est maintenant signalé comme résistant à l'érythromycine (10) qui était un macrolide largement utilisé pour traiter les angines.

Toutefois, il est erroné de penser que donner des antibiotiques avant l'admission des patients à l'hôpital peut interrompre l'histoire naturelle de la maladie, c'est ce qui a été démontré par une étude Danoise faite par Hagelskjaeret al. (11). Cette étude impute l'augmentation des cas de syndrome de Lemierre à l'amélioration des techniques des hémocultures des bactéries anaérobies dont les *Fusobacterium* spp.

2.2. Les signes caractéristiques du syndrome de Lemierre :

André Lemierre a pu tirer des observations à partir des 20 patients hospitalisés à l'hôpital Claude Bernard à Paris :

- C'était soit des adultes jeunes soit des adolescents des deux sexes.
- Une thrombophlébite tonsillaire (amygdalienne) ou péri-tonsillaire (péri-amygdalienne) pouvant se propager au niveau de la veine jugulaire interne.
- Une élévation de la température accompagnée par des frissons plus ou moins intenses.
- L'infection initiale est souvent oro-pharyngée mal soignée, faisant apparaître des abcès tonsillaires ou péri-tonsillaires.
- Il y a un gonflement au niveau des cervicales et des douleurs au niveau du muscle sterno-cléido-mastoïdien.
- Formation d'abcès métastatiques distants souvent localisés au niveau des poumons, se traduisant par l'apparition soudaine d'une douleur intense thoracique, d'une dyspnée, d'hémoptysies ou de méléna, de frictions pleurales, et de râles sub-crépitants dans des zones localisées.

- L'infarctus pulmonaire se traduit par une effusion pleurale purulente qui peut s'ouvrir occasionnellement au niveau d'une bronche et avoir comme conséquence un pyopneumothorax.
- Apparition très fréquente d'arthrites suppuratives au niveau des épaules, coudes, genoux, des articulations sternoclaviculaires et sacro iliaques.
- Des cas d'ictère et sub-ictère rapportés. Une albuminurie et une urémie qui sont augmentées.

2.3 Porte d'entrée du syndrome de Lemierre :

Il existe plusieurs portes d'entrées pour le syndrome de Lemierre mais la principale est la voie pharyngienne au niveau des glandes toncillaires (amygdales) et péri-toncillaires (périamygdales) suite à la formation d'un abcès où va s'accumuler l'agent pathogène principal, à savoir *Fusobacterium necrophorum*(1,12,13). Parfois, c'est l'ablation d'une dent mal soignée(14) ou une blessure gingivale qui constitue la porte d'entrée du syndrome de Lemierre (15–17). Dans un cas clinique, il y a eu des répercussions au niveau cardiaque avec une issue fatale chez un patient de 34 ans (17).

Très rarement, le syndrome de Lemierre peut survenir suite à un curetage endométriale, lors d'une interruption volontaire de grossesse sachant que le *Fusobacterium necrophorum* fait partie de la flore normale de l'appareil génitale féminin(18).

2.4.Thrombose septique de la veine jugulaire interne :

2.4.1. Anatomie de la veine jugulaire interne :

La veine jugulaire interne est la plus grosse veine du cou comme le montre la figure 1.La thrombose septique est une complication rare qui peut apparaître suite à :

- Des septicémies post angineuses.
- L'usage de drogues chez les toxicomanes par des injections (19).

- Un cathétérisme pour disposer d'une voie centrale permettant de perfuser certains médicaments.
- Un curetage sélectif des ganglions lymphatiques au niveau cervicale retrouvé dans 16 à 24% des cas (20).

Figure 1 : Le réseau de la veine jugulaire interne(21)

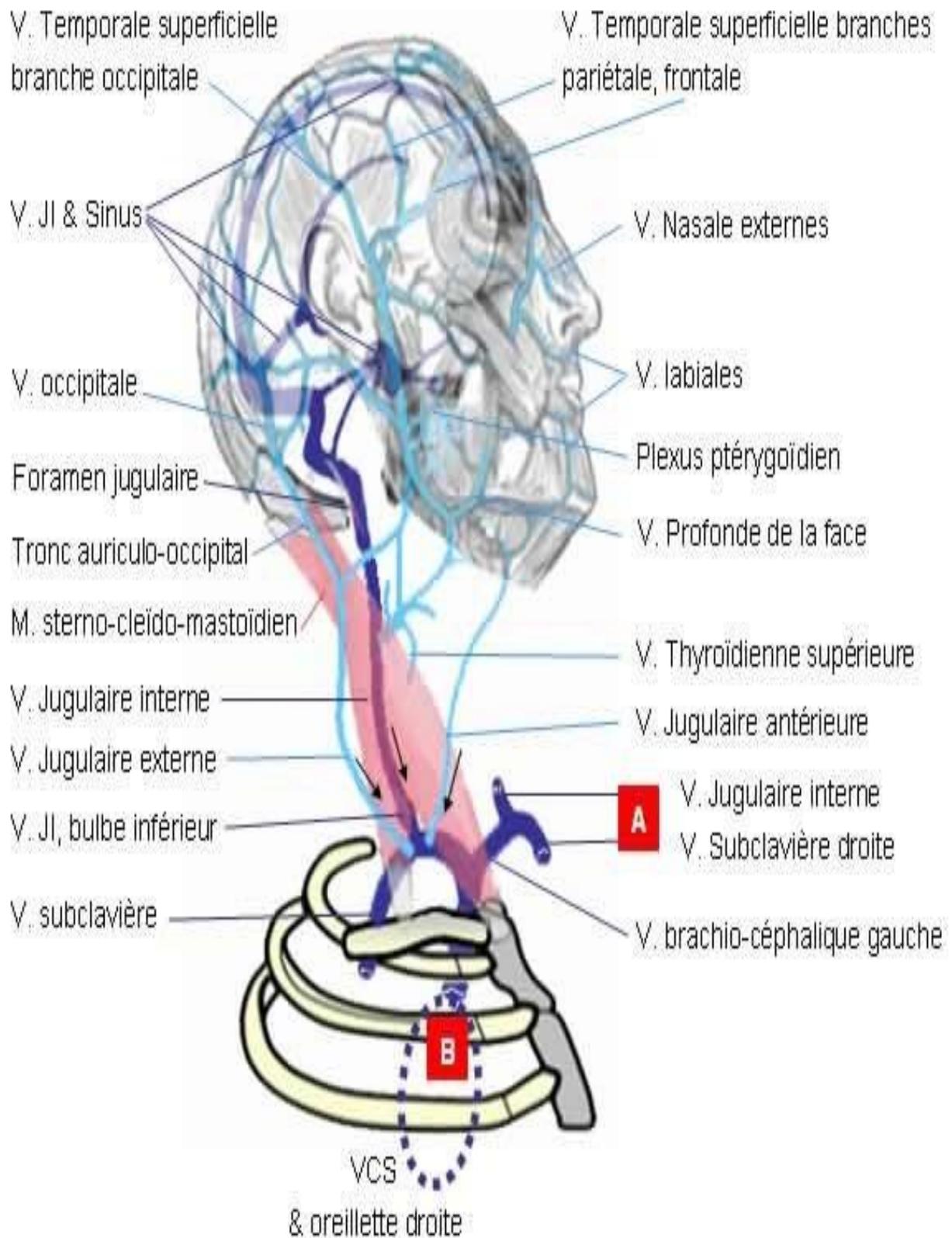
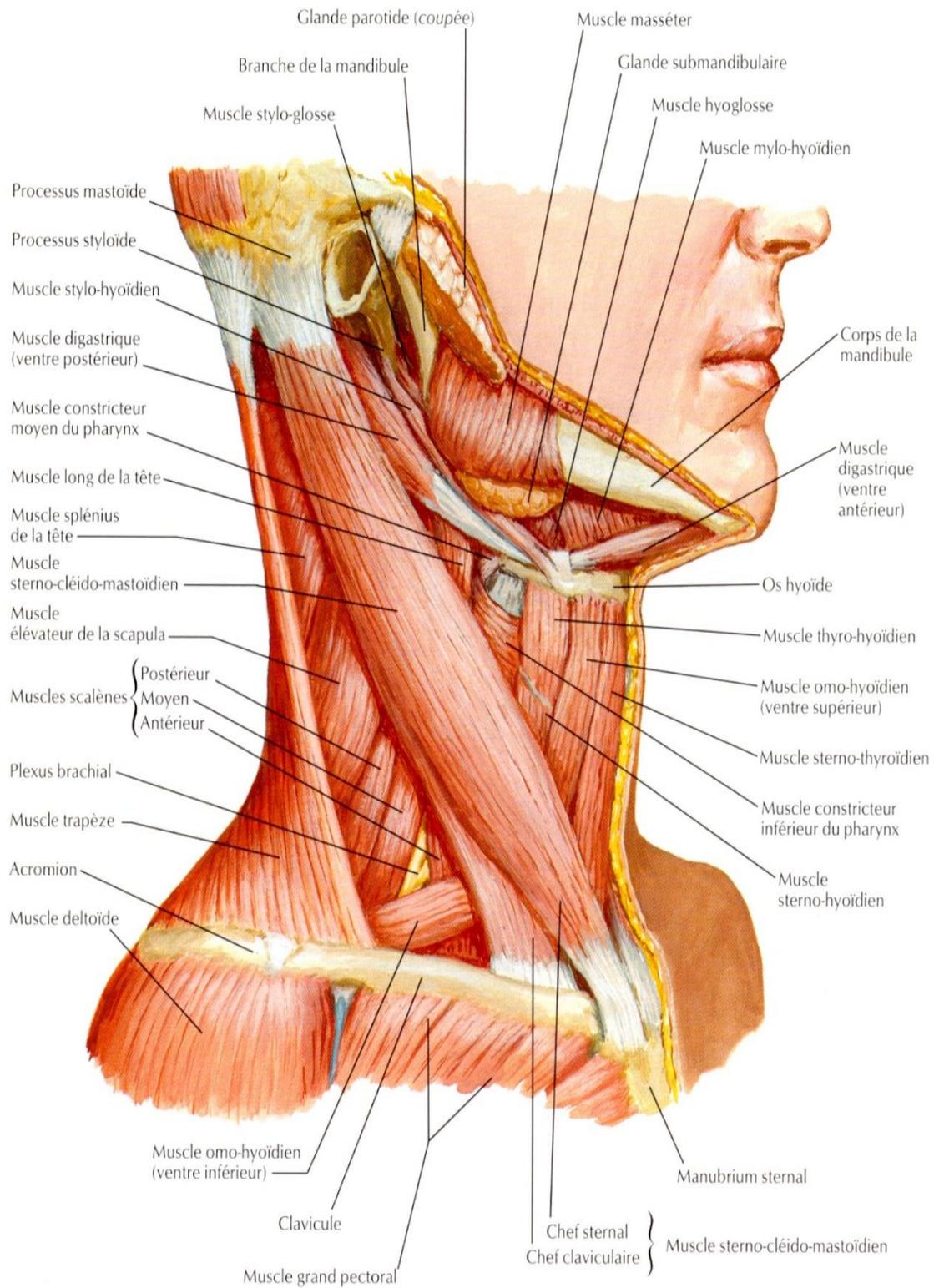


Figure 2 : Coupe superficielle des muscles du cou(22)



La thrombose de la veine jugulaire interne se manifeste par certains symptômes qui sont assez fréquents dans le syndrome de Lemierre :

- Des douleurs cervicales irradiant du bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien (figure 2).
- Douleur pendant la rotation du cou qui se propage de l'angle de la mâchoire vers la clavicule, cette région pouvant parfois abriter des suppurations(1,23).
- Présence d'un syndrome de cave supérieure dans certains cas(23).

Toutefois ces symptômes sont fluctuants (24).

2.4.2. Hypothèse de formation du thrombus :

Le mécanisme de la formation du thrombus n'est pas complètement élucidé (25) mais il existe plusieurs hypothèses qui expliquent sa formation au niveau de la veine jugulaire interne(26) :

Première hypothèse : les germes pourraient se propager par la voie hématogène via la veine des amygdales et provoquer une thrombose, l'infection peut à ce moment envahir le tissu péri-amygdalien et se propager à l'espace latéral adjacent pharyngé par le système lymphatique jugulaire qui sert de réservoir de drainage lymphatique pour la lymphe septique. Ceci provoque alors une inflammation péri-veineuse et la thrombose luminale(27,28).

Deuxième hypothèse : la plupart des cas de septicémie post-angineuse sont originaire d'un abcès à proximité de l'amygdale, provoquant des métastases septiques qui vont se propager dans le tissu conjonctif mou du pharynx. Etant adjacent aux veines, ces métastases septiques conduiraient à une périphlébite et endophlébite purulentes (27).

Dernière hypothèse : la modification des muqueuses pharyngées se produit par des pathogènes bactériens ou viraux pendant les infections primaires(29), permettant à certains germes comme *Fusobacterium necrophorum* de provoquer une

invasion locale qui permet l'extension directe à travers les plans des fascias du cou jusqu'à la veine jugulaire interne (28,30).

2.4.3. Plasminogène et thrombose de la veine jugulaire interne :

Le syndrome de Lemierre a une pathogenèse unique impliquant la migration à travers les parois des vaisseaux, une inflammation massive, une formation de thrombus et des micro-embolies dans les poumons conduisant à la formation d'abcès.

L'activité de la plasmine (protéase de (50 Kda)) à la surface bactérienne pourrait être importante pour le passage de la phase de l'amygdalite localisée à la phase de l'invasion, à travers la paroi du vaisseau, par *Fusobacterium necrophorum*. Une fois à l'intérieur du vaisseau sanguin, la bactérie va s'entourer d'un caillot de sang, ce qui va la protéger contre les conditions aérobies et le système immunitaire de l'hôte.

Le caillot pourrait également faire partie d'un mécanisme de défense permettant à l'hôte de stopper l'infection(14). Le recrutement de l'activité de la plasmine peut faciliter des micro-embolies systémiques et la propagation de l'infection. En effet, la plasmine à la surface des bactéries possède un rôle dans la protection des bactéries de l'emprisonnement dans les caillots de sang grâce à son activité fibrinolytique (31). Mais comme cette dernière est saturable, la bactérie va juste rester à l'intérieur du caillot sanguin qu'elle va utiliser pour se protéger de l'environnement aérobie et de la réaction immunitaire de l'hôte.

2.4.4. Méthodes de détection de thrombose de veine jugulaire interne :

Pour mettre en évidence les thromboses il existe plusieurs méthodes d'imageries exploratoires (32):

Premièrement, le scanner (tomodensitométrie) cervical avec injection de produit de contraste qui permet de mettre en évidence les complications de l'angine comme les abcès au niveau des amygdales ou au niveau des glandes parotides, la

présence et l'extension de la thrombophlébite de la veine jugulaire interne ou des veines collatérales. Cette technique doit être couplée avec un scanner thoracique pour avoir un examen plus complet.

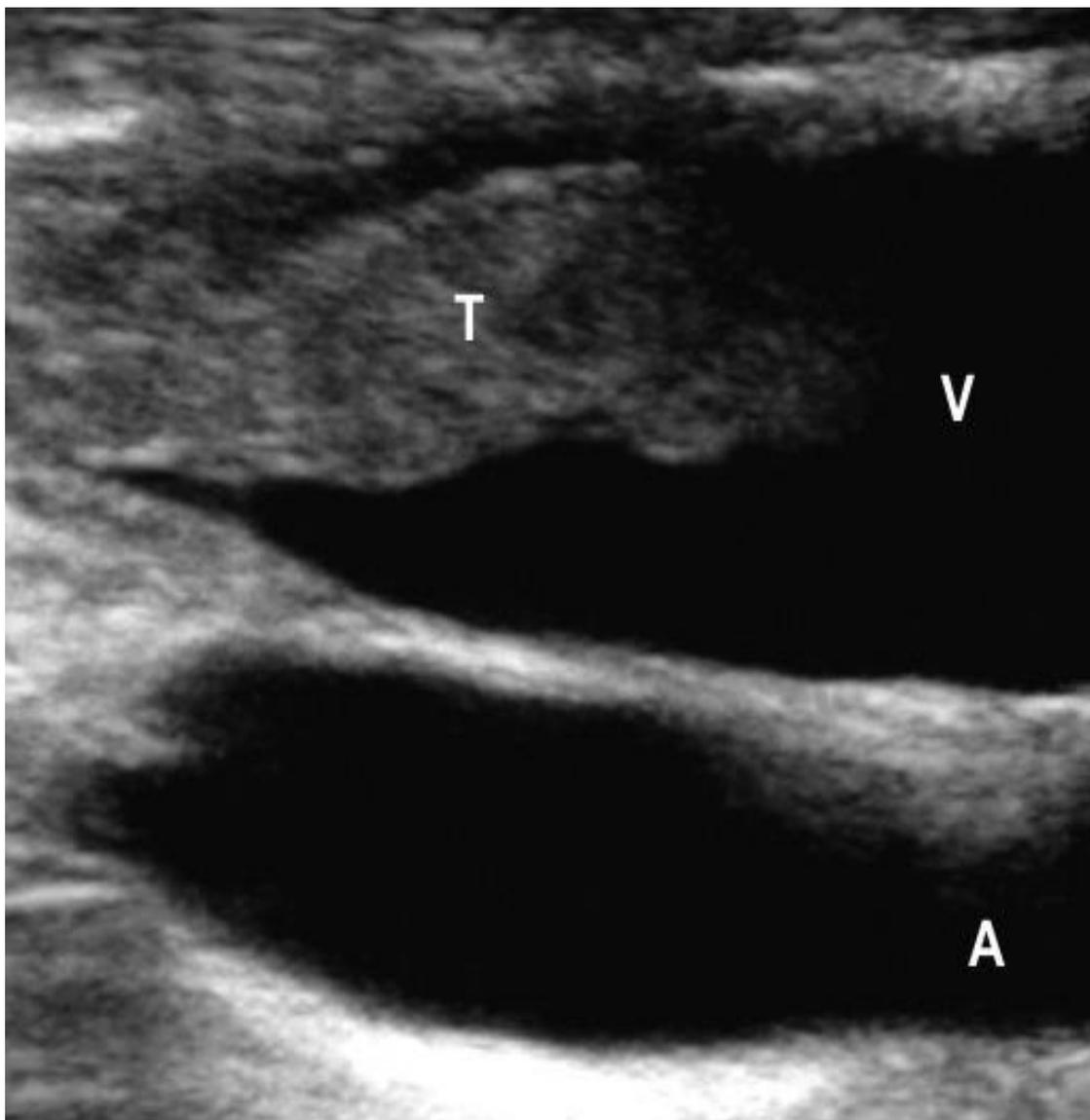
Figure3 : Analyse au niveau de la veine jugulaire interne gauche(V) révélant un thrombus (flèche noire)et l'artère carotidienne gauche (A) (33).



Ensuite, une échographie Doppler permet de visualiser une thrombose de la veine jugulaire interne qui va paraître avec un diamètre plus grand que la normale, incompressible et sans flux. Les points négatifs de cette technique sont :

- ✓ La détection des anomalies est opérateur dépendant.
- ✓ L'ensemble de la veine jugulaire ne peut être exploré (la portion rétro claviculaire et celle à la base du crane).
- ✓ Un thrombus fraîchement formé non organisé peut passer inaperçu.

Figure4 :Image échographique longitudinale montre l'artère carotidienne gauche (A), la veine jugulaire interne gauche (V), et le thrombus (T)(33).



Les radiographies vont permettre de mettre en évidence des embolies septiques pulmonaires, qui seront sous forme de nodules ronds intra-parenchymateux à tendance secondaire à la cavitation, ou sous forme de condensation avec réaction pleurale.

Figure5 :Vue postéro-antérieure du thorax aux rayons X montre de multiples nodules pulmonaires ronds bilatérales (flèches noires)(33).



La technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée rarement car plus coûteuse, elle peut être utilisée s'il y a un risque ou une contre-indication avec l'utilisation du scanner car moins nocive, irradiante ou invasive que les autres techniques(33).

Figure6 :IRM montrant une thrombose de la veine jugulaire interne gauche(34).



2.5.Le genre *Fusobacterium* :

2.5.1. Microbiologie :

Le genre *Fusobacterium* est le plus impliqué dans le syndrome de Lemierre. Ce sont des bactéries anaérobies strictes Gram(-) qui sont fines, longues,filamenteuses, non mobiles et non sporulantes(35).

Il est composé de 13 espèces, celles qui sont importantes au niveau clinique sont :*Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium gonidiaformans*, *Fusobacterium naviforme*, *Fusobacterium mortiferum*,

Fusobacterium varium, sachant que plus de la moitié des infections dûes au *Fusobacterium* sont polymicrobiennes.

Sa spécificité est dûe au fait que c'est un anaérobie Gram (-) qui envahit son hôte (l'être humain) comme pathogène primaire (35).

F. necrophorum a une odeur caractéristique d'acide butyrique et une morphologie pléomorphe avec des filaments, à courtes tiges et éléments coccoïdes qui sont visibles à la coloration de Gram. Ces caractéristiques diffèrent de celles des autres *Fusobacterium* comme *Fusobacterium nucleatum* et *Fusobacterium mortiferum*(36). Cette morphologie caractéristique (figure 7) doit être connue de tous les microbiologistes cliniques et devrait immédiatement évoquer le diagnostic de necrobacillose et guider le traitement(37).

L'identification dépend de quelques réactions positives telles que la formation d'indole, la présence de lipase, la DNase, et la phosphatase alcaline(38,39). *Fusobacterium necrophorum* est la seule espèce de *Fusobacterium* qui fermente le lactate en propionate. Cette méthode est utilisée pour confirmer l'identification de *F. necrophorum* par chromatographie gaz-liquide(38,39). Cependant, la chromatographie gaz-liquide n'est pas couramment disponible. Lorsqu'il est soumis à des kits commerciaux (par exemple, l'API rapide ID 32A; Biomérieux, Marcy l'Etoile, France), seul la phosphatase alcaline et l'indole seront positifs.

Le test à la phosphatase alcaline n'est pas toujours positif et, en cas de négativité, suggère à tort *F. nucleatum*(37). C'est pour cela que la détection et la différenciation des *Fusobacterium* restent difficiles et nécessitent parfois l'aide d'un laboratoire de référence.

On distingue deux sous-espèces : *F. necrophorum fundiliforme* et *necrophorum*

Figure7 :Fusobacterium necrophorum : vue microscopique(40) :

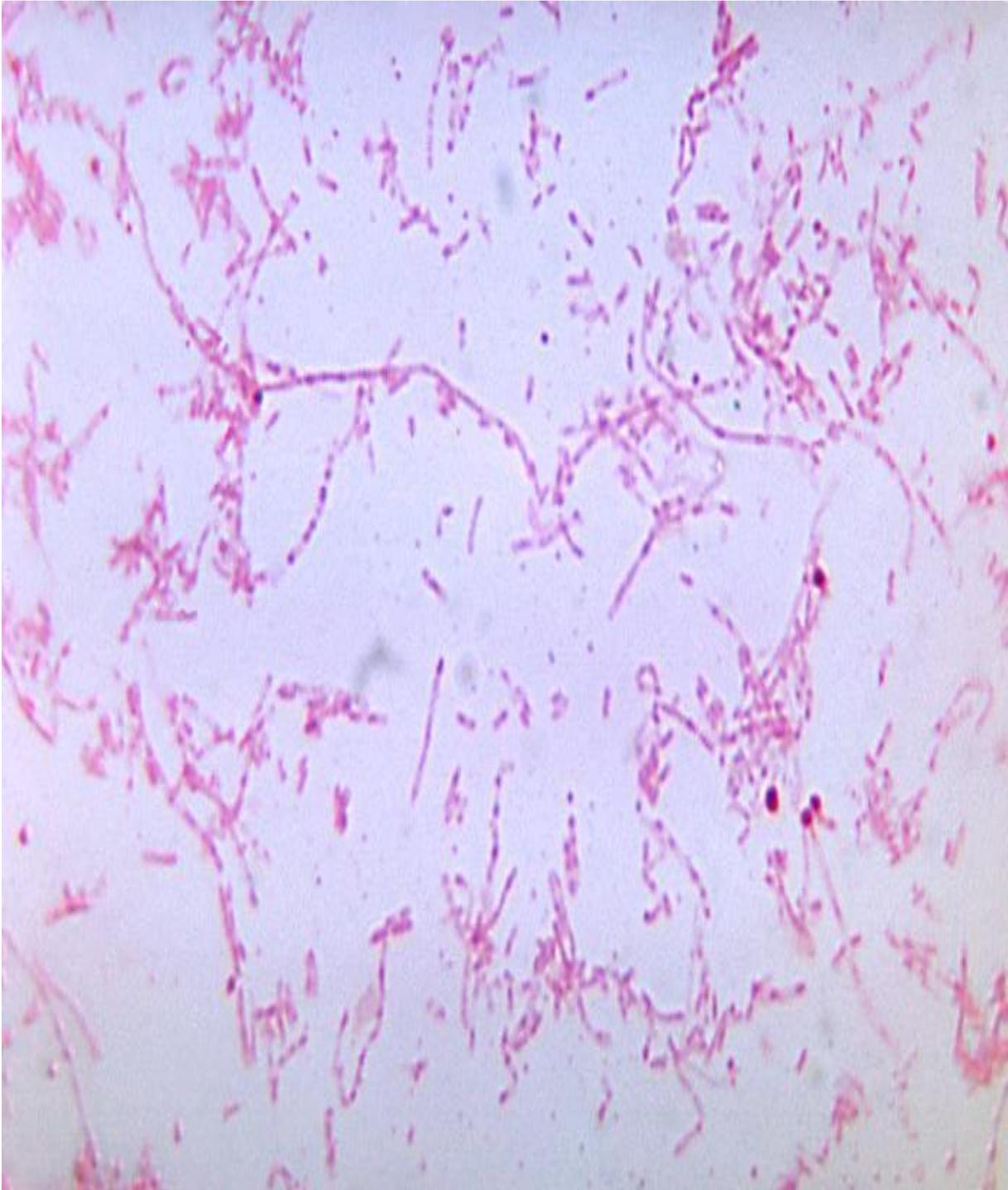
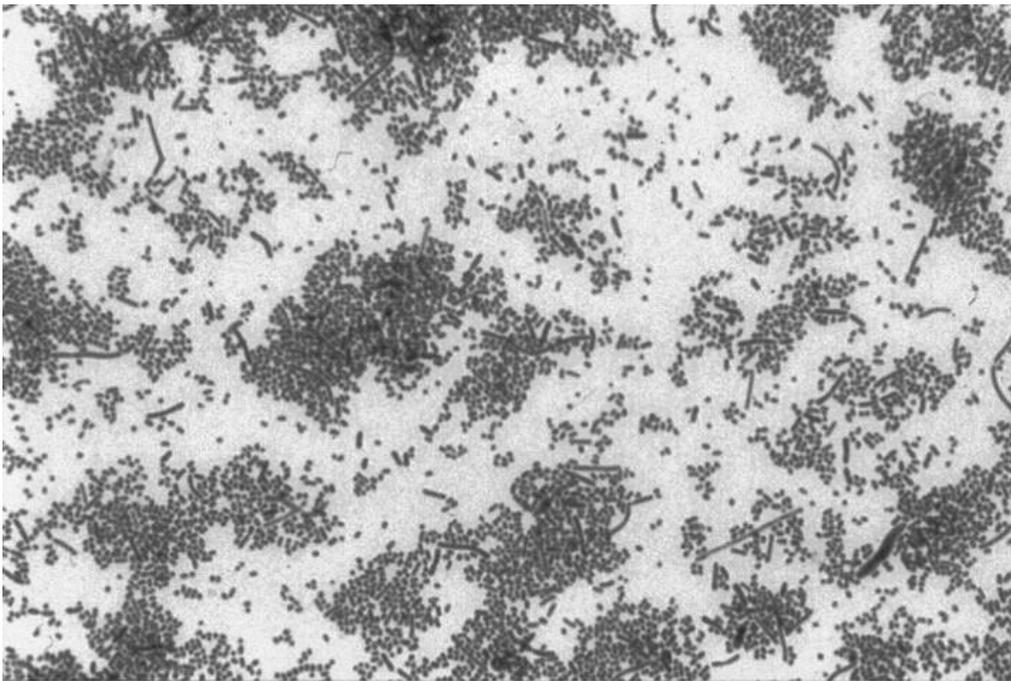


Figure8 :Fusobacterium nucleatum:vuemicroscopique(41) :



Figure9 :Vue microscopique de la morphologie typique de *Fusobacterium necrophorum funduliforme* au dessus et *Fusobacterium necrophorum necrophorum* en dessous(37) :



2.5.2.Epidemiologie :

Les infections à *Fusobacterium* suivies de leurs invasions et disséminations provoquent des complications qui vont avoir des schémas différents selon l'âge du malade (25):

- Chez l'enfant : elles vont surgir de l'oreille moyenne et des nodules lymphatiques cervicaux.
- Chez l'adolescent : c'est surtout au niveau de la gorge et des amygdales.
- Chez l'adulte : au niveau des sinus, caries dentaires et péri dentaires.
- Chez l'adulte âgé : au niveau du tractus génital et gastro-intestinal.

L'augmentation des cas observés, chez la population pédiatrique, des infections au *Fusobacterium* spp. est due à (25,37,42):

- La diminution des amygdalectomies.
- L'augmentation de l'utilisation des corticoïdes contre la mononucléose infectieuse.
- La diminution de l'administration empirique des antibiotiques pour traiter les maux de gorges, otites et sinusites.
- L'amélioration des méthodes de cultures au niveau du sang.
- L'utilisation des méthodes de diagnostic moléculaire telle que la PCR (Polymerase Chain Reaction).

2.5.3.Taxonomie de *Fusobacterium necrophorum*(42) :

Pendant plusieurs années ce taxon a été classé dans des variétés, genres et espèces différents avant d'être finalement classé dans le genre *Fusobacterium* dans les années 1970.

En 1956, un examen des cas de *Bacteroides* cité dans « *Bacteroides septicemia* » par A.A. Gunn, reflète la taxonomie confuse de la période où il a décrit deux principaux groupes de *Bacteroides*.

Le premier groupe était *Bacteroides infundibuliformis*, qui montre clairement la description de *F. necrophorum*, et le second groupe était *Bacteroides fragilis*. Il a

noté que le premier groupe cité est associé à une morbidité et mortalité augmentées. Le second, montre des infections localisées et rarement la septicémie. Ceci est un excellent exemple de l'évolution de la taxonomie. Elle correspond finalement à des critères cliniques permettant ainsi une meilleure compréhension de l'épidémiologie des maladies infectieuses. Les divers pseudonymes de *F.necrophorum* dans la littérature précoce sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

Figure9 :Synonymes de F. necrophorum :

Synonymes de Fusobacterium Necrophorum (42) :
<i>Actinomyces necrophorus</i>
<i>Actinomyces cuniculi</i>
<i>Bacillus filiformis</i>
<i>Bacillus funduliformis</i>
<i>Bacillus pyogenes anaerobius</i>
<i>Bacillus symbiophiles</i>
<i>Bacterium necrophorum</i>
<i>Bacterium necrophorus</i>
<i>Bacteroides funduliformis</i>
<i>Bacteroides necrophorus</i>
Bang's necrosis bacillus
<i>Fusiformis necrophorus</i>
<i>Necrobacterium funduliforme</i>
Schmorl's bacillus
<i>Streptothrix cuniculi</i>
<i>Sphaerophorus necrophorus</i>
<i>Sphaerophorus funduliformis</i>
<i>Streptothrix necrophora</i>

2.5.4. Habitat normal de *Fusobacterium necrophorum* :

Cette bactérie se trouve dans la flore normale des voies aérodigestives supérieures(25).

Par contre, elle est rarement retrouvée dans la cavité buccale avant l'apparition des premières dents. Elle est aussi présente dans les fissures gingivales et dans les plaques dentaires de tous les adultes sains, et fait aussi partie de la flore vaginale normale et gastro-intestinale de façon moins importante.

2.5.5. Rôle spécifique de *Fusobacterium necrophorum* dans le syndrome de Lemierre:

C'est l'espèce la plus impliquée dans le syndrome de Lemierre, en effet elle est responsable de 81% des cas (43).

Fusobacterium necrophorum est responsable des cas d'otites aiguës et chroniques, il est aussi responsable de mastoïdite et oro-pharyngite(35).

Il présente des résistances à certains antibiotiques , il est résistant au triméthoprime-sulfaméthoxazole, aux amino-glycosides, aux glycopeptides, il présente une sensibilité diminuée à l'érythromycine (15% des cas), tetracyclines (2% des cas) et les pénicillines (jusqu'à 17% par production des bêta-lactamases) mais reste sensible au métronidazole , à la clindamycine et à l'association amoxicilline-acide clavulanique (44).

2.5.6. Le pouvoir pathogène de *Fusobactérium necrophorum* :

Le pouvoir pathogène de *Fusobacterium necrophorum* fait intervenir des endotoxines : les hémolysines, les leucotoxines qui favorisent la formation d'un gîte infectieux anaérobie et les hémagglutinines qui vont stimuler l'agrégation plaquettaire. Il y a aussi les adhésines, enzymes protéolytiques et une capsule (44,45).

De part cet effet, les sujets présentant un syndrome de Lemierre ont un état d'hypercoagulabilité et donc un risque accru de thrombose veineuse et coagulation intravasculaire disséminée (25% des cas) (44).

Le mécanisme d'action de ces bactéries n'est pas encore bien défini, et des co-infections avec des germes aérobies sont souvent rapportés avec certains virus tel que Epstein Bar virus , Herpès simplex virus, Coxsackie Virus(44,46).

On sait que certains facteurs de l'hôte peuvent prédisposer à une infection invasive de *Fusobacterium necrophorum*. Il existe une prédisposition moléculaire thrombophile observée chez des enfants atteints de l'infection invasive et un polymorphisme localisé au niveau d'un gène unique TLR5 (Toll Like Receptor 5) (25,47) qui régule la réponse immunitaire primaire.

La réponse immunitaire innée envers *Fusobacterium necrophorum* est complexe et implique à la fois l'immunité au niveau tissulaire impliquant des cathélicidines et défensines et l'immunité cellulaire qui implique les récepteurs TLR. Bien que *Fusobacterium necrophorum* n'est pas une bactérie flagellée, elle est capable de synthétiser des pilis de type IV (qui sont des monomères), vont servir à attacher les *Fusobacterium* aux parois cellulaires et peuvent être les déclencheurs de l'interaction avec les TLR5.

Les mutations TLR5-F616L et TLR5-R392 sont associées normalement à des infections par des bactéries flagellées, comme *Legionella pneumophila*, mais peuvent également être associées à des infections de *Fusobacterium*(47,48).

Les infections au *Fusobacterium necrophorum* sont aussi caractérisées par une invasion des vaisseaux sanguins, une inflammation et une thrombose.

L'apport sanguin vicié ou les blessures des tissus, que ce soit suite aux traumatismes chirurgicaux ou accidentels, vont provoquer un faible potentiel d'oxydoréduction favorisant la croissance bactérienne de *Fusobacterium necrophorum*(49).

2.6. Rôle du plasminogène (31):

L'invasion tissulaire par des bactéries pathogènes semble impliquer une activité protéolytique, soit générée par les bactéries ou par des protéases de l'hôte qui sont enrôlées ou activées par les bactéries.

Le recrutement du plasminogène à la surface bactérienne est un mécanisme de virulence bactérienne connue (50). Le plasminogène est une pro enzyme (90 kDa) qui est transformée par la protéase en plasmine (50 kDa) par l'action de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) ou l'activateur du plasminogène à urokinase (uPA). La plasmine clive la fibrine, mais aussi un large éventail de constituants de la matrice extracellulaire et les substrats de la membrane basale.

La liaison du plasminogène se produit par l'intermédiaire de la région de kringle à la région riche en lysine du récepteur qui va conduire à un changement de conformation le rendant plus sensible au clivage par l'activateur du plasminogène. Le domaine plasminogène / plasmine kringle est aussi le site de liaison pour l'inhibiteur plasmine : α_2 anti plasmine (α_2 AP).

La liaison de la plasmine à la bactérie, qui se fait via le domaine kringle, la protège de l' α_2 AP.

La liaison du plasminogène à la surface bactérienne semble être une propriété commune aux bactéries pathogènes et commensales.

Cette liaison est essentiel pour l'invasion de certaines bactéries pathogènes comme le streptocoque du groupe A (51), et il est connu pour être important pour l'invasion de nombreuses autres bactéries.

Le recrutement du plasminogène peut également protéger les bactéries à la fois pathogènes et commensales contre la formation de caillots sanguins, qui est une partie de l'immunité innée de l'hôte(14).

2.7. Incidence de *Fusobacterium*(42) :

Les estimations de l'incidence nationale des infections graves avec *F. necrophorum* classées comme étant soit necrobacillose ou Syndrome de Lemierre sont rares dans la littérature.

Probablement les données les plus complètes d'incidence nationale récente viennent du Danemark (11). Elles résument l'incidence et l'épidémiologie des necrobacilloses et la maladie de Lemierre au cours de la période 1990-1995 et fait état d'une incidence combinée de 2,3 cas par an par million de personnes avec une incidence croissante au fil du temps.

Vingt-quatre patients atteints de la maladie de Lemierre étaient tous jeunes et auparavant en bonne santé et aucun décès est observé dans ce groupe.

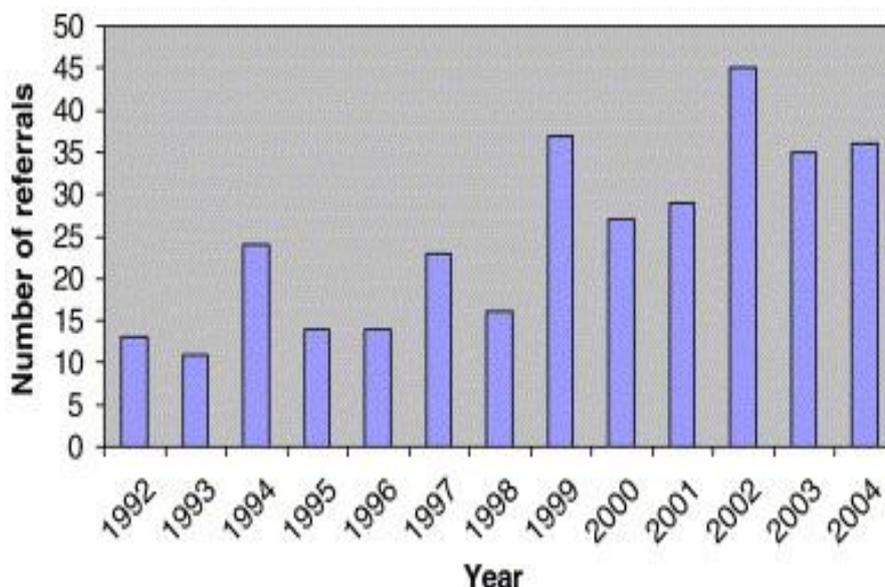
Vingt-cinq patients classés comme souffrant de necrobacillose avaient un taux de mortalité de 24% en corrélation avec l'âge et d'autres facteurs de prédisposition.

Dans les années 1960 et 1970, la septicémie post-angineuse a été rarement rapportée et la croyance généralement admise était que cela était dû à l'utilisation généralisée d'antibiotiques pour le traitement des infections de la gorge imputées aux streptocoques pendant cette ère.

Plusieurs indicateurs suggèrent que l'incidence augmente et les efforts visant à freiner la propagation de la résistance aux antibiotiques en limitant leurs utilisations ont conduit à une résurgence de cette maladie grave.

Cette résurgence peut aussi être due à une augmentation de la résistance des bactéries ces dernières années (52,53). Les données du laboratoire de référence des bactéries anaérobies du Royaume uni ont été recueillies et retranscrites sous forme de tableaux dans la Figure10 et montrent une augmentation de la moyenne annuelle des infections due à *F. necrophorum* depuis 1999.

Figure 10: Fréquence annuelle du syndrome de Lemierre
d'après l'ARL (Anaerobe Reference Laboratory) Royaume Uni
de 1992-2004 :



Finalement pour une maladie qui est rare, son apparition dans la littérature n'est pas si rare que ça, et son incidence est en augmentation.

2.8. Traitement et thérapie :

Le traitement doit être envisagé après une approche pluridisciplinaire pour traiter le syndrome de Lemierre.

La collaboration des différents spécialistes que ce soit ORL, Radiologues, microbiologistes est nécessaire pour poser le bon diagnostic et mettre en place une bonne stratégie thérapeutique.

2.8.1 Antibiothérapie :

Tout traitement antimicrobien devrait inclure un inhibiteur de β -lactamase, car des souches productrices de β -lactamase de *F. necrophorum* ont été rapportées

et les pathogènes co-infectants peuvent également produire des β -lactamases, en plus il faut que le spectre d'action comprenne les streptocoques oraux (11).

La combinaison des pénicillines avec les inhibiteurs de β -lactamases semble avoir de l'effet mais on note une élévation (supérieure à 10%) de résistance à l'amoxicilline- acide clavulanique (54).

Il existe aussi quelques résistances aux céphalosporines dues à la production des céphalosporinases par certains *Fusobacterium* à l'exception du cefoxitine et le cefotetan(55).

Le metronidazole semble être très efficace et donc bien prescrit, car c'est un bactéricide qui va agir sur un large spectre, et a une bonne pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BHE), son avantage est qu'il peut être donné même par voie orale sans affecter la biodisponibilité quand l'état du patient s'améliore et le permet.

Des études montrent que le metronidazole et l'imipenem ont une activité bactéricide meilleure sur *Fusobacterium necrophorum* que la clindamycine (26,56).

Les macrolides ont une faible activité contre les *Fusobacterium* spp. Sauf l'azithromycine qui semble être efficace contre les souches résistantes à l'erythromycine, les tétracyclines semblent avoir une activité variable sauf pour la tigecycline(54)(attention à l'effet photo sensibilisant).

La résistance à certains fluoroquinolones comme la moxifloxacin est de 10 à 25% ce qui est considérable (54) (attention à l'effet photo sensibilisant et aux risques de tendinites).

Les carbapénems, doripénems et ertapénems sont généralement efficaces sur les fusobactéries(25).

L'administration des antibiotiques doit être poursuivie pendant 3 à 6 semaines même après amélioration de l'état et une visite de contrôle quelques mois plus tard doit être programmée pour vérifier la disparition du thrombus.

2.8.2. La chirurgie :

Des actes chirurgicaux peuvent être nécessaires pour drainer, débrider les tissus dévitalisés et nécrosés des abcès qui peuvent se former aux niveaux des jointures des articulations, des poumons, du foie et du cerveau.

Si le drainage n'est pas fait, la bactériémie persiste et peut même aggraver le pronostic dans certains cas même avec une antibiothérapie adéquate (57).

La ligature de la veine jugulaire interne était le seul moyen connu pour traiter le syndrome de Lemierre avant la découverte des antibiotiques, pratiquée par le Dr. Lemierre lui-même avec des résultats peu concluants(1).

Cette pratique reste cependant utilisée dans certains cas extrêmes mais c'est rare d'y avoir recours(58).

2.8.3. Traitement par les anticoagulants :

Le rôle de l'anti coagulation dans le syndrome de Lemierre est controversé et sa recommandation est fondée sur des faits empiriques.

Dans le syndrome de Lemierre, il y a un risque important d'embolie métastatique septique aux organes, en particulier aux poumons. Ces complications se manifestent en multiples infiltrats nodulaires dans les poumons avec cavitation et peuvent progresser encore rapidement malgré les antibiotiques (4,11).

Le rôle de l'anticoagulation serait de prévenir les complications associées à l'insuffisance respiratoire provoquée par les infiltrats pulmonaires et la propagation du thrombus septique dans les sinus intracrâniens.

Certains auteurs recommandent une anti coagulation si pas de réponse suffisante après 48 à 72 h d'antibiothérapie adéquate, en cas de thrombophilie et de progression de la thrombose ou thrombose rétrograde du sinus caverneux (59).

Par contre les risques les plus importants avec les anticoagulants sont l'hémorragie, les risques du CIVD (coagulation intra vasculaire disséminée) qui n'est pas si rare (59,60) et parfois les TIH (Thrombopénie induite par héparine) à contrôler par un dosage plaquettaire en début de traitement.

3. Quelques cas cliniques :

3.1. Cas n° 1 :(61)

C'est un cas du Brésil d'un syndrome de Lemierre associé à une sinusite bactérienne aigue : une jeune fille de 14 ans a consulté un cabinet d'odontologie suite à des douleurs aux dents et un gonflement de la région maxillaire haute gauche, on lui a donc prescrit un antibiotique à prendre pendant 7 jours.

Les symptômes ont évolués progressivement en maux de tête, et des problèmes neurologiques comme des hallucinations auditives, troubles du sommeil et agressivité.

La jeune patiente a été apportée aux urgences pédiatriques 21 jours après le début de l'apparition des symptômes, et 14 jours après le début des maux de têtes.

Une tomographie initiale a montré un empyème (amas de pus dans une cavité naturelle) sous durale frontale et une érosion du sinus frontal osseux et un léger œdème cérébrale. Le bilan biologique a montré des anomalies inflammatoires.

On l'a transféré aux soins intensifs où elle a reçu des traitements antibiotiques et antiviraux empiriques car suspicion d'un syndrome de méningo-encéphalite.

Le même jour ses signes vitaux se sont détériorés et elle a eu subitement un arrêt cardio-pulmonaire, elle retrouve son rythme sinusale 4 min après la manœuvre de réanimation.

Après la réanimation le score de Glasgow est resté à 3 (c'est-à-dire coma profond).

Une nouvelle tomographie a été faite où on observe un œdème cérébrale, une hernie du cerveau et une thrombose de la veine jugulaire interne gauche.

La patiente est morte 48 heures après son admission aux urgences.

Bilan biologique :

- Une hyperleucocytose avec 20400 leucocytes /mm³ (normale ente 4400 et 11300/ mm³) et un syndrome inflammatoire avec une CRP à 174mg/l (normale<5mg/l).
- Les plaquettes sont normales.
- Les analyses du liquide cébrospinal ont révélé la présence d'une infection avec présence de toutes les cellules immunitaires.
- Pas de CIVD(coagulation intra vasculaire disséminée).

- Hémoculture négative. Suspicion de *F. necrophorum* car difficile à cultiver et peut provoquer des empyèmes de la zone sous durale.

Traitements :

- Avant hospitalisation : céphalexine qui est une céphalosporine de 1ère génération pendant 7 jours.
- Après hospitalisation : céftriaxone (céphalosporine de 3ème génération), lévofloxacine (fluoroquinolone), vancomycine (Glycopeptide) et acyclovir (antivirus).

3.2.Cas n°2 :(62)

C'est un cas d'Espagne: une nouvelle bactérie impliquée dans le syndrome de Lemierre : un homme de 59 ans est admis aux urgences avec un trismus, des maux de têtes et une exophtalmie de l'œil gauche. L'examen montre un trismus qui est de 2 doigts de largeurs et une mauvaise hygiène dentaire.

Une rigidité douloureuse tout au long du bord du muscle sterno-cléido-mastoïdien droite a été observée.

Une tomographie de contraste et une IRM (imagerie par résonance magnétique) ont été faites et ont montré la présence d'un abcès dans la région ptérygomaxillaire droite, thrombose de la veine jugulaire interne gauche et thrombose de la veine ophtalmique avec exophtalmie gauche.

L'abcès a été drainé intra oralement et les dents qui étaient impliquées dans l'abcès ont été enlevées.

Une tomographie poste opérative a montré une diminution importante de l'abcès dans l'espace ptérygomaxillaire, mais présence de collection au niveau des poumons ressemblant à des embolies septiques.

Bilan biologique :

- Seulement la culture microbiologique qui a révélé *Gemella morbillorum* multisensible (c'est une bactérie saprophyte de la flore buccale) qui est décrite dans le syndrome de Lemierre pour la première fois dans la littérature.

Traitements :

- Pas de traitement connu avant l'hospitalisation.
- Les traitements après hospitalisation : traitement par piperacilline/tazobactam (pénicilline+inhibiteur de β -lactamase) et le linezolide (oxazolidinone), une amélioration favorable a été observée et donc il a été transféré à un hôpital local jusqu'à rétablissement complet.

3.3. Cas n°3 :(63)

Un cas des Etats-Unis : une variante gastro-intestinale du syndrome de Lemierre avec une pyléphlébite :

Un homme de 32 ans sans antécédents particuliers s'est présenté aux urgences avec une histoire de 2 jours de douleurs épigastriques qui évoluent et empirent.

On lui a diagnostiqué une rupture de l'appendice, et une appendicectomie a été faite en urgence sous laparoscopie.

Après l'opération, il retourna à son domicile mais des douleurs et une fièvre ont commencé à apparaître.

Une semaine plus tard le patient retourne aux urgences avec une douleur au-dessus du cadran épigastrique qui empire et qui irradie dans le dos, pas de sensibilité ou ecchymose abdominale.

Le patient affirme qu'il n'a pas consommé d'alcool ou d'autres drogues, et n'a pas d'histoire d'affection bronchique ou oro-pharyngée.

Après examen il s'avère que le patient était en choc septique avec hyperthermie, tachycardie et hypotension sévère.

Le patient fut transféré dans le service des soins intensif où il a été perfusé avec un colloïde et des vasopresseurs et une antibiothérapie empirique fut commencée.

Un bilan biologique a été fait et a montré plusieurs anomalies.

La tomographie axiale et une écho-doppler de l'abdomen et du pelvis ont montré la présence d'une splénomégalie et une thrombose de la veine portale proximale, à la confluence de la veine splénique et la veine mésentérique supérieure.

Aucune anomalie hépatique n'a été identifiée pour suggérer la cirrhose, l'infarctus, abcès ou transformation caverneuse.

Le bilan d'hypercoagulabilité a été négatif, et pas d'anomalie détectée après tomographie de la tête, cou (incluant la veine jugulaire interne) et du thorax.

Les résultats des hémocultures ont révélé la présence de *F. necrophorum* 6 jours après réadmission aux urgences et donc le diagnostic du syndrome de Lemierre fut confirmé.

Une antibiothérapie plus ciblée a été instaurée avec un traitement par anticoagulants.

Malgré l'utilisation des anticoagulants, la douleur abdominale a continué et le thrombus a progressé et une transformation caverneuse de la veine portale a été observée par la suite.

Une thrombolyse endovasculaire, transhépatique a été pratiquée pour dissoudre le thrombus ce qui a permis une recanalisation des veines porto-mésentériques avec succès.

L'état général du patient s'est amélioré et il retourna à son domicile avec un traitement pendant 6 semaines.

Bilan biologique :

- Choc septique avec 39,5 de température, tachycardie 108 battements/minute et une hypotension avec une pression artérielle à 47 mm Hg.
- Hyperleucocytose et une augmentation absolue des neutrophiles.
- Négativité aux tests urinaires des drogues, test d'alcoolémie, VIH et hépatites virales.
- L'hémoculture a révélé la présence de *Fusobacterium necrophorum*.
- Les plaquettes, l'hémoglobine, la fonction rénale et les enzymes hépatiques ne présentent pas d'anomalies.

Traitements :

- Aux soins intensifs administration de vasopresseurs, vancomycine (glycopeptide) et piperacilline/tazobactam (pénicilline+inhibiteur de β -lactamase)
- Puis administration de l'héparine suite à la découverte de la thrombose et changement de la vancomycine par du metronidazole (nitroimidazolé) suite à la découverte de *F. necrophorum*.
- Fibrinolyse endovasculaire transhépatique car découverte de l'aggravation du thrombus même avec l'héparine.
- Le traitement à la sortie de l'hôpital était de la warfarine (anti vitamine K) et la clindamycine pendant 6 semaines jusqu'à rétablissement complet.

3.4. Cas n° 4 : (64)

Ce cas vient des Etats-Unis c'est un cas classique du Syndrome de Lemierre : Un enfant de 13 ans sans antécédents est amené au service des urgences par sa mère se plaignant de douleurs pharyngées du côté droit et qui durent depuis 5 jours. La douleur irradie vers l'oreille droite et en bas du cou droit, et s'intensifie par les mouvements de déglutition, flexion, extension et rotation du coup.

La maman a senti que son fils était fiévreux depuis 5 jours et n'a pas noté de changement de la voix.

Le jeune patient a été vu 2 jours avant d'être amené aux urgences par son pédiatre, qui lui a prescrit un antibiotique en suspectant une pharyngite bactérienne due à un streptocoque.

La mère est inquiète car la douleur a empiré malgré le traitement prescrit par le pédiatre.

A l'arrivée le patient était fébrile, pas de détresse respiratoire, problème de cœur, poumon, abdomen ou peau n'ont été relevés.

L'examen de la tête s'est révélé normale, pas de problème au niveau des tympans ou les canaux auditifs externes, pas de sensibilité au niveau des mastoïdes et pas d'œdème.

L'oropharynx semblait non érythémateux, pas d'exsudat, et l'uvula était bien centrée.

Son cou était souple mais présence de ganglions lymphatiques élargis palpables et sensibles au niveau de la chaîne ganglionnaire cervicale antérieure.

Une tomographie avec contraste a été faite car crainte de présence d'un abcès profond, mais aucun abcès ne fut découvert à part une opacification au niveau de la veine jugulaire interne droite montrant un thrombus (suspicion du syndrome de Lemierre).

Le patient a été mis sous anticoagulants puis retourne au domicile avec une antibiothérapie à prendre pendant 6 semaines.

La visite médicale un mois plus tard a montré que tout allait bien chez l'enfant.

Bilan biologique :

- Une numération globulaire complète incluant les globules blancs compte 9400 cellules / μ l avec 69% de polynucléaires neutrophiles.
- Les électrolytes étaient normaux, et pas de signes d'infection urinaire.
- Les hémocultures faites à jour 1 et jour 5 n'ont pas montré des micro-organismes.
- Pas de thrombophilie détectée.

Traitements :

- Avant l'hospitalisation : traitement par amoxicilline (pénicilline).
- Pendant l'hospitalisation : ampicilline/sulbactam (pénicilline+inhibiteur de β -lactamase) et enoxaparine (héparine).
- Au retour au domicile : traitement par antibiotiques et héparine pendant 6 semaines.

4. Résultats de l'étude de certains cas cliniques :

Cas	Réf	Age (ans)	Sexe	Date	Origine
1	(12)	16	Homme	2015	angine
2	(65)	33	Homme	2015	blessure gingivale
3	(66)	23	Femme	2015	maux de tête+ fièvre
4	(67)	18	Homme	2015	angine
5	(68)	28	Homme	2015	angine
6	(60)	50	Homme	2013	pneumonie+choc septique
7	(43)	71	Femme	2013	extraction molaire
8	(69)	51	Femme	2015	inconnue
9	(70)	19	Femme	2014	angine
10	(71)	76	Homme	2014	maux de tête+ fièvre
11	(72)	18	Femme	2014	angine
12	(18)	23	Femme	2014	angine+ gangrène de Fournier
13	(73)	26	Femme	2015	opération d'évacuation placenta
14	(19)	31	Homme	2014	aiguille de seringue cassée
15	(74)	5	Femme	2015	mastôidite
16	(75)	35	Homme	2014	angine
17	(76)	64	Homme	2014	abcès au psoas iliaque
18	(8)	25	Homme	2014	inconnue (suspicion d'angine)
19	(77)	26	Homme	2014	angine
20	(78)	24	Homme	2013	angine
21	(17)	34	Homme	2013	infection dentaire
22	(79)	41	Homme	2014	angine
23	(80)	24	Homme	2013	infection dentaire
24	(81)	24	Homme	2015	angine
25	(13)	58	Homme	2014	sexe orale
26	(82)	21	Homme	2014	angine
27	(83)	17	Homme	2014	abcès péri-dentaire de la molaire
28	(16)	44	Homme	2013	infection dentaire
29	(84)	23	Homme	2015	pneumonie
30	(85)	34	Femme	2015	angine

Cas	ATB	
	avant	après
1	piperacilline/tazobactam+clindamycine	ceftriaxone+metronidazole
2	meropenem	clindamycine + sulbactam/ampicilline sodium
3	amoxicilline+ceftriaxone	amox/clav+rifampicine+clindamycine
4	benzathinepenicilline	ceftriaxone+piperacilline/tazobactam
5	ceftriaxone	Meropenem
6	ceftazidime+cloxacilline+clindamycine	cefazolin
7	Inconnu	amox/clav+metronidazole
8	ceftazidime	ampicilline sulbactam
9	clarithromycine	meropenem+linezolide+metronidazole
10	meropenem	meropenem+piperacillinetazobactam
11	erythromycine	meropenem+vancomycine puis clindamycine
12	meropenem+clindamycine+daptomycine	meropenem+clindamycine+daptomycine+linezolide
13	metronidazole+benzylpenicilline+gentamycine	metronidazole+tazocine(piperacilline/tazobactam)+clindamycine
14	amox/clav+clindamycine	ampicilline sulbactam+metronidazole
15	amoxicilline	ceftriaxone+metronidazole+amox/clav
16	piperacilline/tazobactam+ doxycycline	meropenem
17	inconnu	tazocine(piperacilline/tazobactam)+metronidazole
18	ampicilline sulbactam	vancomycine
19	azithromycine	vancomycine+ceftriaxone+ piperacilline/tazobactam
20	impenem	vancomycine+clindamycine+metronidazole puis linezolide
21	azithromycine	vancomycine+ceftriaxone+ metronidazole puis arret du dernier
22	inconnu	ceftriaxone+ clindamycine+ ciprofloxacine +metronidazole
23	vancomycine+ piperacilline/tazobactam	vancomycine seulement
24	amoxicilline	piperacilline/tazobactam+ lévofloxacine
25	sulbactam/ ampicilline	sulbactam/ ampicilline
26	moxifloxacine	piperacilline/tazobactam
27	Ceftriaxone+vancomycine +azithromycine	ceftriaxone+vancomycine+ metronidazole
28	amoxicilline	ticarcilline/ clavulanate
29	inconnu	imipenem+metronidazole
30	inconnu	ertapenem

Cas	Antécédents	Symptômes
1	néant	fièvre rigidité et douleur thorax+ cou et face dorsale main droite
2	néant	fièvre toux purulente et dyspnée douleur mandibule et muscle sternocléidomastoïdien +tachycardie
3	néant	Fièvre+rigidité au cou+ maux de tête
4	néant	fièvre +maux de gorge +douleur au cou à gauche +tachycardie
5	néant	Fièvre+maux de gorge et de tête +tachycardie
6	diabète type2	Fièvre+frissons+crachat blanc+ abcès au cou à gauche + tachycardie
7	néant	Fièvre+douleur au niveau du joint temporo-mandibulaire droit
8	DT2+ HTA	Fièvre+ douleur à droite du cou+ tachycardie
9	néant	Fièvre+maux de gorge+ tachycardie
10	néant	Fièvre+maux de tête et de la bouche+troubles de la conscience+ tachycardie
11	néant	Fièvre+pharyngite+œdème faciale+diplopie
12	purpura HenochSchönlein	Fièvre+douleur au cou +gorge+ douleurs au cou +douleur diffuse au niveau de la région gluteale+ tachycardie
13	néant	Fièvre+douleur abdominale
14	HépatiteC+toxicomanie	Fièvre+frissons+souffle court+ sensibilité au niveau droit du cou avec rougeur et œdème+tachycardie
15	otite aigue	fièvre puis douleur aux cervicales +vomissement
16	néant	fièvre+ douleur à gauche du cou+ amygdales gonflé+tachycardie
17	HTA+DT2+ulcère	état de léthargie + fièvre+ douleurs lombaires irradiant vers l'aine+ tachycardie
18	néant	gonflement joue et scalpe puis fièvre et douleur à la nuque +tachycardie
19	néant	Fièvre+maux de tête + frissons+ nausées+ sueur nocturne+photophobie+ tachycardie
20	néant	Fièvre+maux de gorge + douleurs au niveau du cou à gauche+ nausée et vomissements+ tachycardie
21	néant	Fièvre+frissons +myalgie+ douleurs abdominale+ dyspnée d'effort
22	néant	Fièvre+trismus+ pharyngite + douleur et gonflement à droite du visage+ essoufflement
23	néant	Fièvre+ gonflement au niveau du cou et épaule droite+ nausées+ tachycardie
24	fumeur actif	Fièvre+dyspnée + asthéniesévère+ douleur thoracique droite+inflammation amygdalienne + tachycardie
25	néant	Fièvre+ douleur bilatérale au cou+ difficulté à ouvrir la bouche
26	néant	Fièvre+ maux de gorge+ faiblesse+ migraines+ vertige
27	néant	Fièvre+ détresse respiratoire+ douleur et rigidité du cou + migraine+ diarrhée
28	DT2+ HTA	fièvre+ trismus+ gonflement à droite du visage+ odynophagie
29	néant	fièvre+ maux de gorge+ faiblesse+ migraines+tachycardie
30	asthme	douleur modérément sévère au niveau du thorax+ tachycardie

Cas	Diagnostique Primaire	CRP	Transaminase	Thrombose Veine Jugulaire Interne	Anticoagulant
1	EBV	+++	++	+	+
2	Pneumonie	+++	++	+	-
3	grippe	++	??	+	+
4	angine	??	??	+	-
5	angine	+++	normale	-	-
6	choc septique	+++	??	+	+
7	complication de l'extraction molaire	+++	??	+	-
8	Abcès retro pharyngé	??	??	+	+
9	angine	??	??	+	+
10	Méningite+embolie pulmonaire septique	++	??	+	+
11	EBV+ oreillons+ tuberculose ...	??	??	-	+
12	gangrène de Fournier	??	??	+	+
13	endométrite	++	??	+	+
14	thrombophlébite septique de la veine jugulaire interne	++	??	+	+
15	mastoïdite	++	??	+	+
16	pharyngite virale	??	??	+	-
17	septicémie	++	++	+	+
18	infection banale	??	??	+	+
19	malaria	??	??	+	-
20	angine	??	??	+	+
21	grippe	??	??	-	-
22	angine	??	??	+	-
23	élongation musculaire	??	??	+	+
24	angine	++	??	+	+
25	infection banale	++	??	+	+
26	sepsis pulmonaire	??	??	+	-
27	syndrome virale	++	normale	+	+
28	angine	??	??	+	+
29	angine	??	??	+	-
30	tuberculose	++	++	-	-

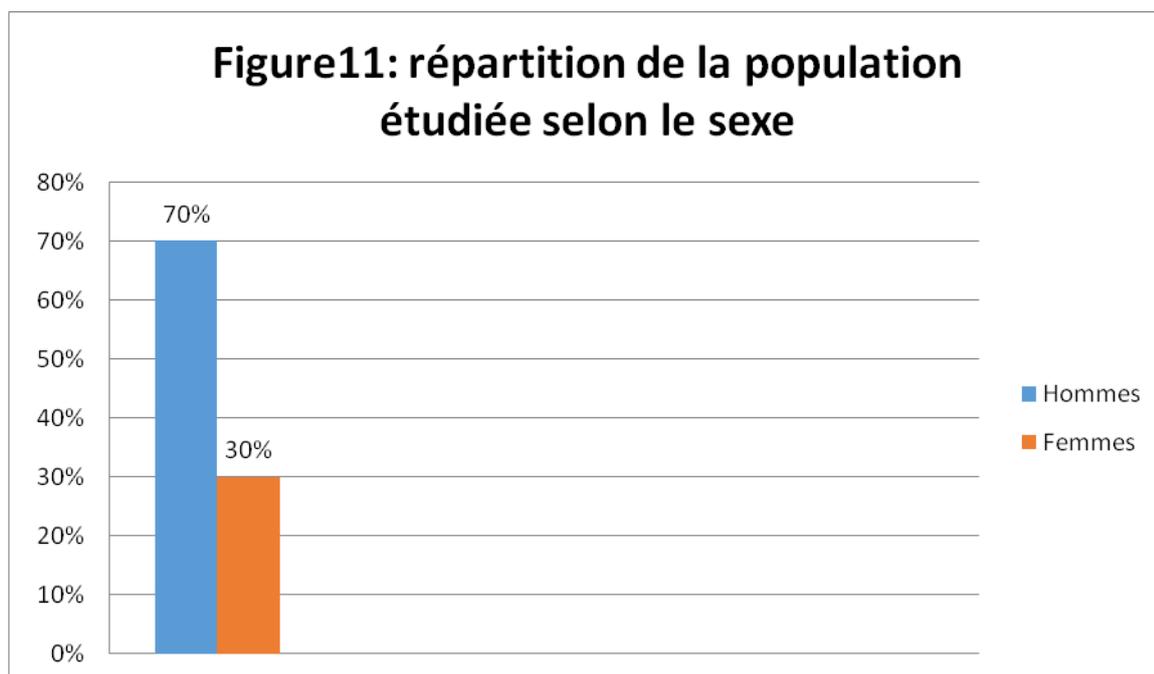
Cas	Complication
1	abcès face dorsale de la main droite nécessitant 2 opérations chirurgicales
2	nodules purulents au niveau des poumons
3	Abcès retro pharyngé due à la spondylite + thrombose de veine vertébrale
4	embolie pulmonaire septique
5	abcès au niveau des poumons et du foie
6	abcès au niveau du cou et retro claviculaire nécessitant opération
7	abcès au niveau ptérido-mandibulaire nécessitant une intervention chirurgicale
8	Abcès para pharyngé+ nodule fragmenté au poumon droit et effusion pleurale en bas à gauche+ nécrose au niveau des poumons.
9	effusion pleurale + plusieurs foyers de lésions cavitaires au niveau du lobe droit et infiltrat bilatérale
10	Dysfonction rénale+présence de nodules pulmonaires+ drainage des l'abcès région postérieure du cou
11	Thrombophlébite du sinus caverneux+ thrombo-artérite de l'artère carotidienne+ abcès péri-orbital droit
12	thrombophlébite de la veine jugulaire gauche+ abcès au niveau du muscle sternocléidomastoïdien
13	détresse respiratoire+ hépatomégalie
14	opération chirurgicale pour retirer l'aiguille infectée
15	drainage chirurgicale du mastoïde
16	effusion pleurale+ embolie pulmonaire septique
17	abcès au niveau du muscle psoas iliaque nécessitant une intervention chirurgicale
18	embolie septique métastatique pulmonaire et au niveau du cerveau + anévris memycotique de l'artère vertébrale+chirurgie
19	présences d'infiltrats diffus au niveau des poumons+endocardite
20	Abcès para pharyngé nécessitant un drainage par intervention + choc septique
21	végétations mobile au niveau au niveau des valves mitrales+ syndrome de détresse respiratoire
22	abcès au niveau de l'amygdale droite et empyème sous durale + abcès intra orbitale droit+pus au sinus sphénoïde drainé par chirurgie
23	nodules purulents au niveau des poumons+ hématome infecté au niveau du cou
24	épanchement pleurale + début de formation d'abcès au niveau de l'amygdale droite
25	douleurs au cou et difficultés à ouvrir la bouche
26	multiples embolies septique au niveau des poumons+ effusion pleurale
27	présences de foyer opaque au niveau des poumons +effusion pleurale
28	incision intra orale et drainage du liquide dans l'espace buccale droite
29	thrombophlébites de la veine jugulaire droite
30	présence de plusieurs nodules bilatéraux au niveau des poumons

Cas	Hémoculture	Jours de latence	Etat
1	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	16	vivant
2	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	47	vivant
3	<i>Peptostreptococcus</i> ssp.	13	vivant
4	Négatif	14	vivant
5	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	27	vivant
6	<i>K. pneumoniae</i>	42	vivant
7	Négatif	7	vivant
8	<i>K. pneumoniae</i>	26	mort
9	Négatif	14	vivant
10	<i>Streptococcus constellatus</i>	53	vivant
11	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	15	vivant
12	<i>K. pneumoniae</i>	13	vivant
13	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	21	vivant
14	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	14	vivant
15	Négatif	14	vivant
16	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	10	vivant
17	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	6	vivant
18	<i>Staphylococcus aureus</i>	42	vivant
19	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	14	vivant
20	<i>Staphylococcus aureus</i>	21	vivant
21	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	21	mort
22	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	14	vivant
23	<i>Staphylococcus aureus</i>	14	vivant
24	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	12	vivant
25	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	14	vivant
26	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	42	vivant
27	Négatif	42	vivant
28	Négatif	42	vivant
29	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	42	vivant
30	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	42	vivant

4.1.Caractéristiques de la population touchée :

4.1.1.Sexe :

Selon l'étude des cas présents dans le tableau on remarque que la population de sexe masculin est plus touchée que la population de sexe féminin. 21 cas (70%) sont des hommes et 9 cas (30%) sont des femmes ceci est en accord avec d'autres études comme « Ben Abdallah Chabchoub et al. » (74).

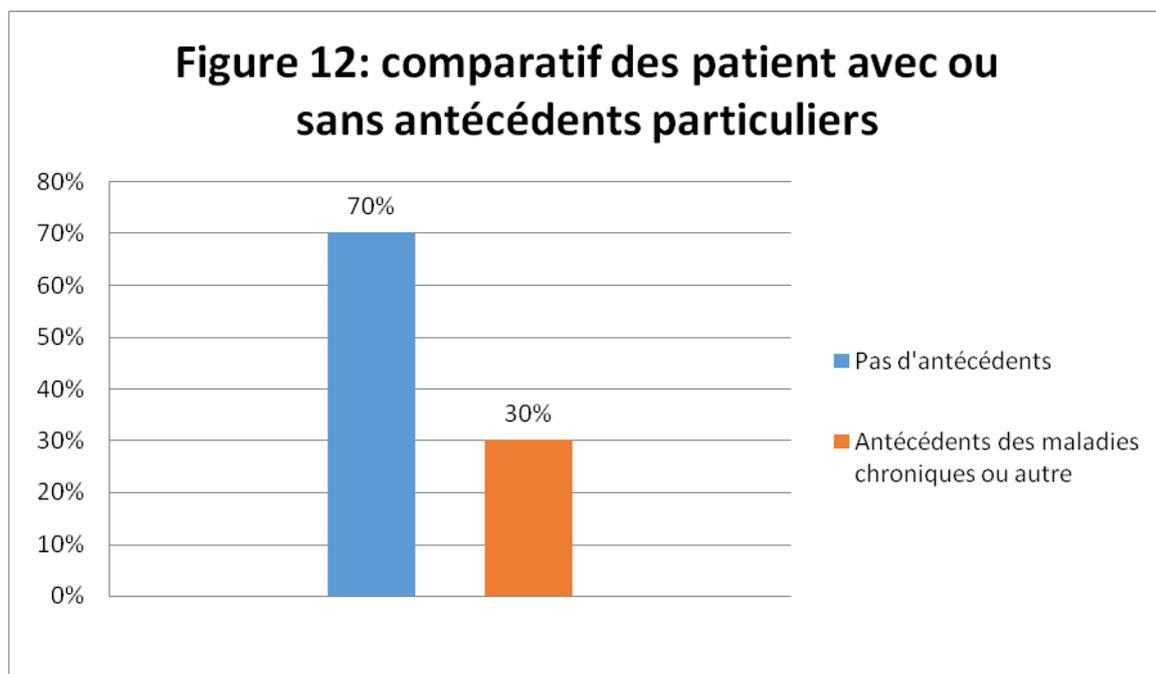


4.1.2.Age :

La moyenne d'âge est de 32,7 ans, ce qui est élevée par rapport aux autres études de cas, en effet cette maladie est réputée pour toucher l'adulte jeune entre 15 et 24 ans selon une étude faite au Danemark (86), l'âge maximale dans notre étude de cas étant de 71 ans et l'âge minimale est de 5 ans.

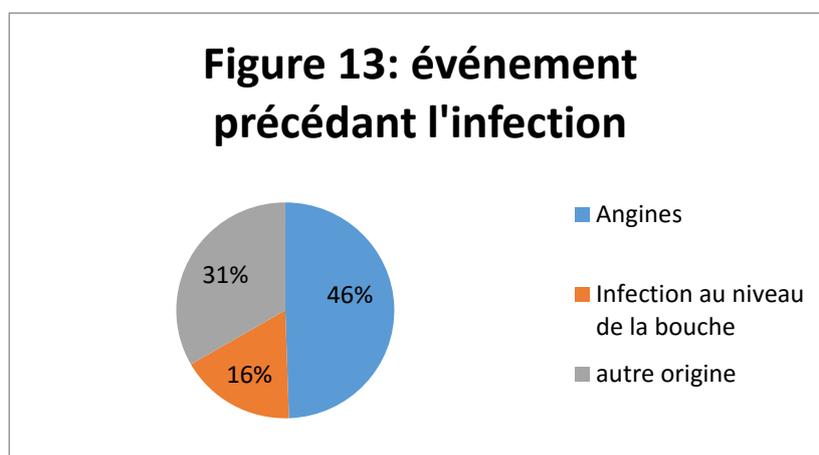
4.1.3. Antécédents :

21 personnes (70%) de la population étudiée n'ont pas d'antécédents particuliers mais les 9 cas (30%) qui restent, pas de présence de facteurs d'immunodépression mais surtout des maladies chroniques telle que diabète type 2 (DT2) ou hypertension (HTA) ou autre.



4.1.4. Evénements précédents l'infection :

Les évènements précédents l'infection dans les cas étudiés sont souvent des angines, 14 personnes dans l'étude de cas (46%), mais quelques fois sont liés à des infections dentaires ou gingivales (4 personnes sur 30 donc (13%) des cas) et le reste d'origines diverses comme les pneumonies.



4.2. Prise en charge :

4.2.1. Observation au moment de l'hospitalisation :

29 personnes (96%) des cas présentent une fièvre au moment de l'hospitalisation, 12 cas (40%) ont des douleurs au niveau du cou qui se révèlent dans la plupart des cas dues à une thrombose de la veine jugulaire interne.

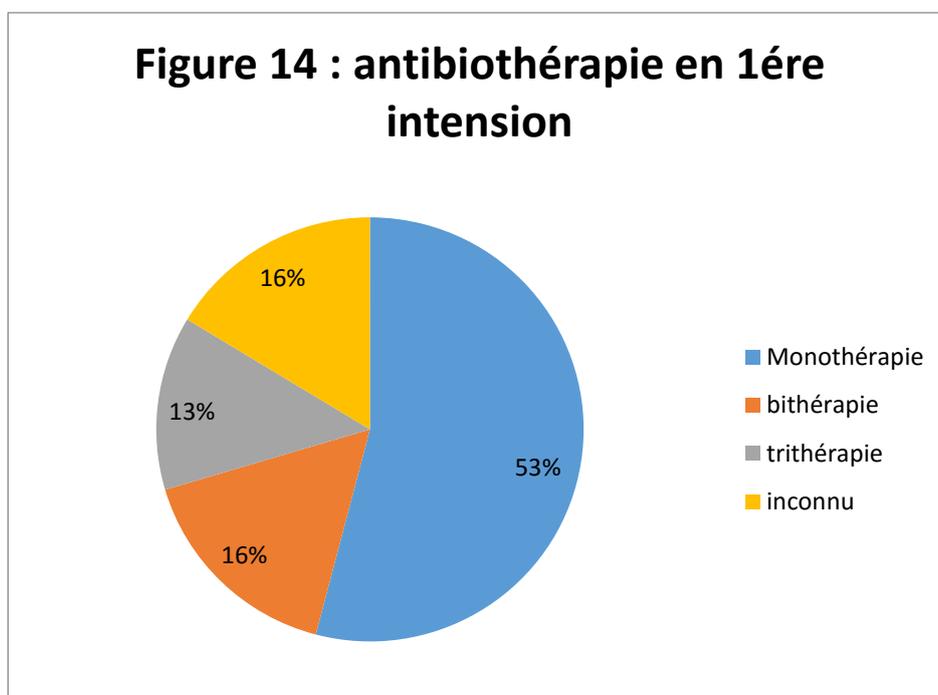
11 personnes (37%) des cas étudiés présentent des maux de gorges et 5 personnes (17%) ont des maux de tête.

18 personnes (60% des cas étudiés), présentaient une tachycardie au moment de leur admission, qui peut être un signe de l'infection bactérienne.

4.2.2.Traitement donné :

4.2.2.1. Antibiothérapie de 1 ère intension :

16 cas (53%) sont traités en monothérapie et 5 (16%) sont traités en bithérapie et 4 (13%) en trithérapie et les 5 cas (16%) n'ont reçu que des traitements symptomatiques avant la découverte de l'agent pathogène et suivant le statut de la septicémie et l'état générale du patient à l'arrivée ou bien l'antibiothérapie est non renseigné et reste inconnue.



ATB	Famille	Couverture « spectre »	Résistance
Piperacilline /Tazobactam	Ureidopenicillie+ inhibiteur de β - lactamase	entérobactérie + <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> mais activité modérée sur les cocci Gram(+)	Cocci Gram (+) Bactéries Gram(-) (Par modification de la perméabilité de la membrane).
Ampicilline/ Sulbactam	Aminopenicilline+ inhibiteur de β - lactamase	Entérobactérie + <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	Cocci Gram (+) Bactéries Gram(-) (Par modification de la perméabilité de la membrane).
Amoxicilline/ Acide clavulanique	Aminopenicilline+ inhibiteur de β - lactamase	Entérobactérie + <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	Cocci Gram (+) Bactéries Gram(-) (Par modification de la perméabilité de la membrane).
Amoxicilline	Aminopenicilline	Entérobactéries, <i>Bordetella</i> , <i>Brucella</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	Bacilles Gram(-) produisant des β - lactamases . Cocci Gram (+) Bactéries Gram(-) (modification de la perméabilité de la membrane).
Benzyl penicilline	Penicilline G	Cocci Gram(+) et (-) , Bacilles Gram(+) aerobies et certains anaerobies	Bacilles Gram(-) produisant des β - lactamases . Cocci Gram (+) Bactéries Gram(-) (modification de la perméabilité de la membrane).
Ceftriaxone	Cephalosporine	Bactéries Gram(+)	<i>Enterococcus</i> ,

	3ème gen	et (-)	Staphylocoque Meti-R, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Ceftazidime	Cephalosporine 3ème gen	Spectre limité à : Entérobactérie, <i>Pseudomonas</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>M catarrhalis</i>	<i>Enterococcus</i> , Staphylocoque Meti-R, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Clindamycine	Lincosamides « apparenté aux Macrolides »	Staphylocoques, Anaérobies, germes intracellulaires	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Listeria</i>
Azithromycine	Macrolide	Cocci Gram(+)et (-)) Bacille Gram (+) germes intracellulaires (toxoplasme, mycobactérie atypique)	Bacilles Gram(-) car la paroi bactérienne est imperméable.
Clarithromycine	Macrolide	Cocci Gram(+) et(-)) Bacille Gram (+) germes intracellulaires (toxoplasme, mycobactérie atypique)	Bacilles Gram(-) car la paroi bactérienne est imperméable.
Erythromycine	Macrolide	Cocci Gram(+) et(-)) Bacille Gram (+) germes	Bacilles Gram(-) car la paroi bactérienne est imperméable.

		intracellulaires (toxoplasme, mycobactérie typique)	
Gentamicine	Aminoside	Actif sur staphylocoque Meti-S, Cocci Gram(-) et Bacille Gram(+) et (-)	En monothérapie : streptocoque, entérocoque, staphylocoque Meti- R et anaérobies.
Vancomycine	Glycopeptides	Bactéries Gram(+)	Bactéries Gram(-)
Imipenem	Carbapenem	Très large cocci Gram(+) et (-) bacilles Gram(+) et (-), les anaérobies. Entérocoques, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> .	Staphylocoques Meti-R. <i>Mycoplasma</i> <i>Chlamydia</i> , <i>Clostridium difficile</i>
Meropenem	Carbapenem	Très large, cocci Gram(+) et (-) bacilles Gram(+) et (-) les anaérobies. <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinobacter</i> .	Staphylocoques Meti-R. <i>Mycoplasma</i> <i>Chlamydia</i> , <i>Clostridium difficile</i>
Daptomycine	lipopeptide	Bactéries Gram(+)	Bactéries Gram (-)
Metronidazole	Nitroimidazolé	<i>Clostridium sp.</i> , <i>H.</i> <i>pylori</i> Bacteries Gram(-) don't <i>Fusobacterium</i>	Résistance très rare
Doxycycline	Les cyclines	Très large spectre 90% des souches sont sensibles. Bacteries intra- et extra-cellulaire	<i>Acinetobacter</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , certains staphylocoques Meti-

			R, certains streptocoques.
--	--	--	----------------------------

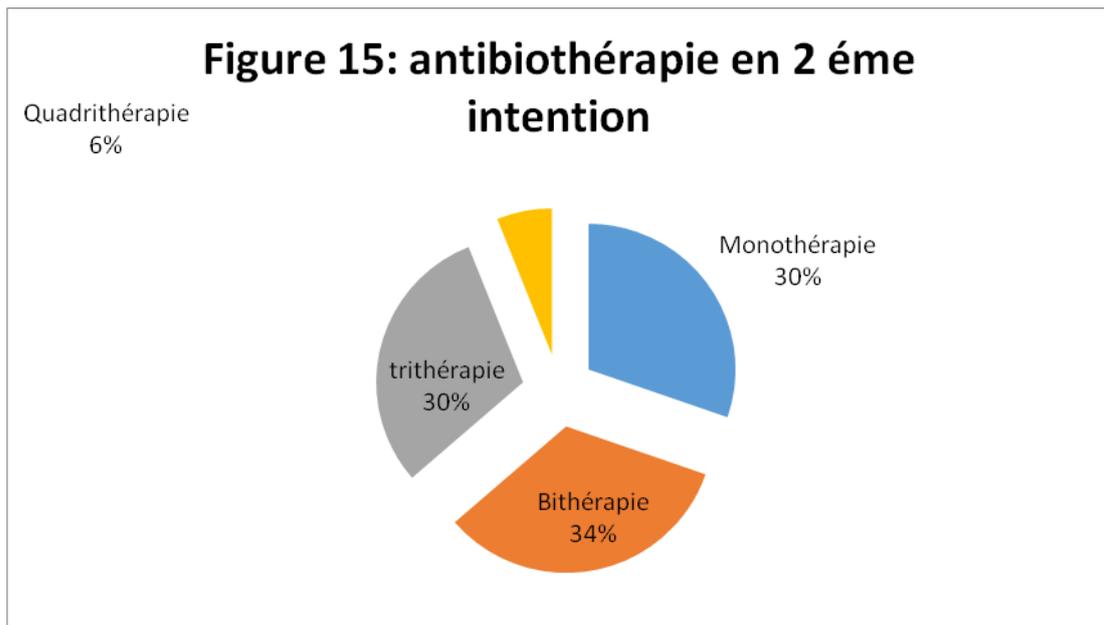
Le traitement de *Fusobacterium* spp. est adapté selon le site d'infection et nécessite souvent une poly médication à spectre large car l'infection est poly bactérienne on trouve des bactéries anaérobies facultatives et aérobies(35).

Pour l'infection dentaire, oro-pharyngée et pulmonaire on utilise la clindamycine ou une pénicilline plus un inhibiteur de β -lactamase alors que pour l'infection du système nerveux centrale on privilégie l'utilisation de metronidazole + céphalosporine de 3^{ème} génération (35) .

4.2.2.2. Traitement de 2^{ème} intention :

9 cas (30%) sont traités en monothérapie, 10 cas (33%) sont traités en bithérapie, 9 cas (30%) sont traités en trithérapie pour des cas graves de syndrome de Lemierre et finalement 2 cas (6%) sont traités en quadrithérapie car leur pronostic vital était engagé.

Les deux cas traités en quadrithérapies sont : le cas n°12 qui présentait une gangrène de Fournier associé au syndrome de Lemierre(18) et le cas n°22 il présentait un abcès au niveau de la cave intra orbitale droite, au niveau du sphénoïde et un empyème sous durale qui a été drainé chirurgicalement (79).



ATB	Famille	Couverture	Résistance
Amoxicilline/ Acide clavulanique	Aminopenicilline+ inhibiteur de β - lactamase	Entérobactérie + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cocci Gram (+) Bactéries Gram(-) (Par modification de la perméabilité de la membrane).
Ampicilline/ Sulbactam	Aminopenicilline+ inhibiteur de β - lactamase	Entérobactérie + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cocci Gram (+) Bactéries Gram(-) (Par modification de la perméabilité de la membrane).
Pipercilline /tazobactam	Ureidopenicilline+ inhibiteur de β - lactamase	Entérobactérie + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mais activité modérée sur les cocci Gram(+)	Cocci Gram (+) Bactéries Gram(-) (Par modification de la perméabilité de la membrane).
Ticarcilline/ acide clavulanique	Carboxypenicilline+ inhibiteur de β - lactamase	Entérobactérie + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mais activité modérée sur les cocci Gram(+)	Cocci Gram (+) Bactéries Gram(-) (Par modification de la perméabilité de la membrane).
Cefazoline	Céphalosporine de 1 ^{ère} Gen	Bactéries Gram(+) certains Gram(-) et anaérobies	<i>Enterococcus</i> , Staphylocoque Meti-R, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Ceftriaxone	Céphalosporine 3 ^{ème} gen	Bactéries Gram(+) et (-)	<i>Enterococcus</i> , Staphylocoque Meti-R, <i>Listeria monocytogenes</i> ,

			<i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Clindamycine	Lincosamides « apparenté aux Macrolides »	Staphylocoques, Anaérobies, germes intracellulaires	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Listeria</i>
Vancomycine	Les Glycopeptides	Bactéries Gram(+)	Bactéries Gram (-)
Ertapenem	Carbapenem	Très large ; cocci Gram(+) et (-) bacilles Gram(+) et (-) les anaérobies. <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> .	Staphylocoques Meti-R. <i>Mycoplasma</i> <i>Chlamydia</i> , <i>Clostridium difficile</i> Enterocoques <i>Pseudomonas</i> <i>Acinetobacter</i> .
Meropenem	Carbapenem	Très large cocci Gram(+) et (-) bacilles Gram(+) et (-) les anaérobies. <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> .	Staphylocoques Meti-R. <i>Mycoplasma</i> <i>Chlamydia</i> , <i>Clostridium difficile</i> .
Metronidazole	Nitroimidazolé	<i>Clostridium Sp.</i> , H. pylori Bactéries Gram(-) don't <i>Fusobacterium</i> .	Résistance très rare.
Rifampicine	Rifamycine	Tuberculose et infection sévère multi résistantes .	??
linezolid	Oxazolidinone	Cocci Gram(+) en général	Résistance rare
Daptomycin	Cubicin	Cocci Gram(+)	??

levofloxacin	Fluoroquinolones	Bacilles Gram(-) certains staphylocoques	Action insuffisante sur les streptocoques, entérocoques, certains anaérobies.
---------------------	------------------	--	---

Les traitements qui étaient administrés en 2^{ème} intention ont été donnés après détermination de la sensibilité de la bactérie ou les bactéries impliquées dans le syndrome de Lemierre et surtout après vérification de l'antibiogramme, le traitement est en générale poursuivi pendant plusieurs semaines.

4.3. Evolution :

Après l'administration des traitements on a une amélioration des symptômes après quelques jours en générale.

Ceci est valable pour tous les patients sauf le cas numéro 8 (69) dû au choc septique et le cas numéro 21 (17) dû à des végétations mobiles au niveau de des valves mitrales.

Chronologiquement la prise en charge commence chez le médecin traitant qui donne soit des anti-inflammatoires ou bien des antibiotiques qui s'avèrent non efficaces sur les symptômes.

A l'hôpital la prise en charge commence par l'administration empirique et probabiliste d'antibiotiques qui ont un large spectre couvrant les Gram (+) et (-) en attendant les résultats des prélèvements des hémogrammes et l'antibiogramme pour donner des antibiotiques plus appropriés et ciblant les bactéries impliquées.

4.4. Les anticoagulants :

Parfois il y a administration des héparines pour des cas de thrombose de la veine jugulaire interne mais ce n'est pas automatique, en effet, il n'y a pas de preuves de la nécessité des anticoagulants ni de recommandations dues à la rareté du syndrome de Lemierre et l'absence d'études concluantes sur ce sujet.

Il n'y a pas eu d'utilisation des anticoagulants chez le cas numéro (2, 4, 7, 16, 19, 22, 26, 29) ref(43,65,67,75,77,79,82,84) malgré la présence de thrombose de la veine jugulaire interne .

Ces cas décrits précédemment ont fini par une résolution spontanée et disparition du thrombus après une visite de contrôle quelques mois après l'hospitalisation.

Il existe des cas de personnes qui ont été sous anticoagulant pendant l'hospitalisation mais qui n'ont pas poursuivi leurs traitements après la décharge à domicile, malgré la recommandation de continuer le traitement (70) , en effet, la patiente dans le cas numéro (9) est non observante pourtant il y a une résolution spontanée de la thrombose de la veine jugulaire interne donc peut être que le facteur temps est impliqué dans la résolution du thrombus.

Après l'utilisation des anticoagulants il existe des cas où le thrombus au niveau de la veine jugulaire interne persiste après la résolution de l'infection et d'autres cas où le thrombus disparaît après tout juste 2 semaines de l'infection : donc le facteur temps semble différent d'une personne à l'autre (60) .

Existe-t-il des cas où l'anti-coagulation est recommandée ?

Il existe des cas où l'anti-coagulation est recommandée par exemple des cas de thrombophilie, des cas de thrombose progressive ainsi que certains cas de thrombose rétrograde au niveau du sinus caverneux car il y a un fort risque de propagation du thrombus au niveau du cerveau qui peut avoir des conséquences désastreuses (37,60,70,87).

4.5. Documentation bactériologique :

4.5.1. Bactéries isolées :

Il existe plusieurs types de bactéries causant le syndrome de Lemierre celles rapportées par la littérature sont les *Fusobacterium* principalement et d'autres comme *Klebsiella*, *Bacteriodes*, *Eikenella*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Proteus*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* et *Staphylococcus aureus*(88).

Sur l'étude des cas cliniques, 16 cas (54%) des hémocultures ont été positives à *Fusobacterium necrophorum*, 3 cas (10%) sont positives à *Klebsiella pneumoniae*, 3 cas (10%) au *Staphylococcus aureus*, 1 cas (3%) *Peptostreptococcus* et enfin 1 cas (3%) *Streptococcus constellatus* et le reste est inconnue.

4.5.2. Culture de *Fusobacterium* :

Dans notre étude de cas, 6 cas (donc 20%) sont négatifs malgré la présence des symptômes qui évoquent la présence du syndrome de Lemierre, ceci s'explique par la lenteur de l'incubation de la bactérie qui peut prendre plusieurs jours voir semaines (89), et la sensibilité du germe à l'environnement aérobie.

Le germe concerné est un bacille Gram(-) anaérobie stricte commensale qui n'a pu être isolé que dans 70% des cas (90).

4.5.3. Mise en culture :

Dans son article Lemierre décrit la méthode utilisée pour mettre en culture *Bacteroides funduliformis* qui est l'actuel *Fusobacterium necrophorum*(1) :

Le milieu de culture utilisé, se compose de 10 c.cm. (centimètre cube) de glucose agar de Veillon à laquelle on ajoute 40 c.cm. de bouillon péptonisé 2 c.cm. de 20% de solution de glucose. Ce milieu distribué en tubes de verre de 25 cm de long et 25 mm de large, est liquéfié par la chaleur au moment de l'emploi et maintenu à une température de 40C°. Après que 2 à 4 c.cm. de sang ont été ajoutés, les tubes sont immédiatement refroidis sous le robinet. Les colonies apparaissent après incubation de deux à quatre jours à 37C°, bien sûr aujourd'hui il existe d'autres méthodes pour retrouver la bactérie impliquée telle la PCR (Polymerase.Chaine.Reaction) et les galeries API.

4.6. Bilan finale :

4.6.1. Longueur du séjour à l'hôpital :

La longueur du séjour à l'hôpital selon les cas étudiés est de 24 jours à peu près, cette moyenne est calculée à partir des valeurs de durée de l'hospitalisation citée.

La longueur du séjour varie selon la gravité et la nature des complications qui sont survenues tout au long de l'hospitalisation. Le séjour minimum à l'hôpital est de 6 jours et le maximum 53 jours.

4.6.2. Séquelles :

Seulement deux patients ont eu des séquelles passagères : la patiente cas numéro (11), avait une diplopie qui a persisté « dû à un abcès sub-péri-ostéal au niveau de l'orbitale droite » malgré un drainage de l'abcès et ce pendant 7 semaines après sa sortie de l'hôpital, il a donc été décidé de lui injecter 5 unités de Botox® ce qui a corrigé la diplopie et la motilité extra oculaire 4 semaines plus tard.

Le patient cas numéro (27) qui a eu une pancréatite suite à son extubation (intubation pendant 16 jours) s'est résolue grâce à la nutrition parentérale.

4.6.3. Décès :

A l'époque d'André Lemierre, le syndrome qu'il a découvert est très souvent d'issue fatale, la mortalité de ses patients atteignait les 90% (1).

Dans notre étude de cas, l'issue a été favorable pour tous sauf pour 2 cas(6%) qui sont décédés.

Le premier cas est le cas numéro (8), une dame âgée de 51 ans, diabétique (type2) et présentant une hypertension artérielle. Son cas ne s'est pas arrangé malgré l'antibiothérapie, la bactérie en cause est *Klebsiella pneumoniae* et une co-infection tardive avec *Acinetobacter baumannii* qui était multi-résistant, décelée au 23ème jour, donc la pneumonie s'est compliquée par un choc septique qui a conduit à une défaillance organique d'issue mortelle pour la patiente au 26ème jour.

Le deuxième cas est le cas numéro (21), un homme de 34 ans, sans antécédents particuliers de déficit immunitaire mais présente une ablation dentaire élective dans la période précédant l'apparition des symptômes.

La bactérie qui a été mise en cause est *Fusobacterium necrophorum*, était résistante au métronidazole, l'endo-cardiogramme trans-œsophagien avait révélé des végétations mobiles au niveau des valves mitrales et un syndrome de détresse

respiratoire qui a empiré malgré une prise en charge par antibiothérapie et donc mort après 21 jours d'hospitalisation.

5.Conclusion :

Le pharmacien aujourd'hui, doit être attentif aux patients qui viennent souvent chercher des traitements contre les maux de gorges et ceux qui reviennent quelques jours après une prescription des antibiotiques pour une angine se plaignant toujours des maux de gorges.

Si un sujet jeune se présente, avec des signes comme la pharyngite qui date depuis plusieurs jours des douleurs cervicales et une fièvre il ne faut pas négliger la piste du syndrome de Lemierre.

Une angine qui persiste plus que 5 jours après le début d'une antibiothérapie, ce n'est pas normal, donc il faudrait orienter le patient qui se plaint de ce problème vers son médecin traitant afin qu'il fasse le nécessaire.

.Certes le syndrome de Lemierre est une maladie rare mais ne doit plus être négligée et appelée maladie oubliée.

L'augmentation des cas de syndrome de Lemierre est due à l'amélioration des techniques de dépistage, à une prescription moindre des antibiotiques et une résistance aux antibiotiques.

Pour une gestion réussie du syndrome de Lemierre il faut une connaissance de la maladie, une forte suspicion et une approche pluridisciplinaire des professionnels de santé qui pourront mettre une stratégie thérapeutique adéquate. Pour finir c'est une maladie à surveiller, parce qu'elle est résurgente, opportuniste et peut avoir des Conséquences sévères.

6. Bibliographie :

1. Lemierre A. ON CERTAIN SEPTICÆMIAS DUE TO ANAEROBIC ORGANISMS. *The Lancet*. 28 mars 1936;227(5874):701-3.
2. Centor RM. Expand the Pharyngitis Paradigm for Adolescents and Young Adults. *Ann Intern Med*. 1 déc 2009;151(11):812.
3. Ramirez S, Hild TG, Rudolph CN, Sty JR, Kehl SC, Havens P, et al. Increased Diagnosis of Lemierre Syndrome and Other *Fusobacterium necrophorum* Infections at a Children's Hospital. *Pediatrics*. 1 nov 2003;112(5):e380-e380.
4. Riordan T, Wilson M. Lemierre's syndrome: more than a historical curiosa. *Postgrad Med J*. juin 2004;80(944):328-34.
5. Peer Mohamed B, Carr L. Neurological complications in two children with Lemierre syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1 août 2010;52(8):779-81.
6. Lim AL, Pua KC. Lemierre syndrome. *Med J Malaysia*. juin 2012;67(3):340-1.
7. Golpe R, Marín B, Alonso M. Lemierre's syndrome (necrobacillosis). *Postgrad Med J*. 3 janv 1999;75(881):141-4.
8. Gupta T, Parikh K, Puri S, Agrawal S, Agrawal N, Sharma D, et al. The forgotten disease: Bilateral Lemierre's disease with mycotic aneurysm of the vertebral artery. *Am J Case Rep*. 25 mai 2014;15:230-4.
9. OMS | Les antibiotiques sont-ils encore « automatiques » en France? [Internet]. WHO. [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/1/11-030111/fr/>
10. BRAZIER JS, HALL V, YUSUF E, DUERDEN BI. *Fusobacterium necrophorum* infections in England and Wales 1990–2000. *J Med Microbiol*. 2002;51(3):269-72.
11. 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*. août 1998;17(8):561-5.
12. Dalen CT, Mekhail A-M. Lemierre syndrome: early recognition and management. *Can Med Assoc J*. 11 mars 2015;187(16):1229-31.
13. Takenouchi S, Kunieda T, Yamada R, Yamakita N. Lemierre syndrome caused by oral sex. *J Formos Med Assoc*. oct 2014;113(10):762-3.
14. Kinnby B, Booth NA, Svensäter G. Plasminogen binding by oral streptococci from dental plaque and inflammatory lesions. *Microbiology*. 2008;154(3):924-31.
15. Cardenas-Garcia J, Narasimhan M, Koenig SJ. A teenager with fever and sore throat. *Chest*. 1 avr 2014;145(4):e10-3.
16. Ghaly B, Bertram A, Naim A. Lemierre's syndrome: a serious complication of a routine dental procedure. *Aust Dent J*. 1 juin 2013;58(2):246-9.

17. Moore C, Addison D, Wilson JM, Zeluff B. First Case of *Fusobacterium necrophorum* Endocarditis To Have Presented after the 2nd Decade of Life. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(4):449-52.
18. Aslanidis T, Myrou A, Giannakou-Peftoulidou M. Management of a young female patient with Fournier's gangrene and Lemierre's syndrome. *Pan Afr Med J* [Internet]. 4 août 2014 [cité 6 nov 2015];18. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258208/>
19. SDJ_01-2014_praxis-2_F.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2016]. Disponible sur: https://www.sso.ch/fileadmin/upload_sso/2_Zahnaerzte/2_SDJ/SDJ_2014/SDJ_01_2014/SDJ_01-2014_praxis-2_F.pdf
20. Stimulation du nerf vague et acouphène | Oreille malade [Internet]. [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.oreille-malade.com/2015/01/stimulation-du-nerf-vague-acouphene.html>
21. Os et Ligaments - Atlas d'Anatomie - Prepamedic [Internet]. [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.prepamedic.com/ressources/atlas-d-anatomie/category-items/3-atlas-anatomie/tete-et-cou/11-os-et-ligaments.html>
22. Shameem M, Akhtar J, Bhargava R, Ahmed Z, Baneen U, Khan NA. Internal jugular vein thrombosis – A rare presentation of mediastinal lymphoma. *Respir Med CME*. 2010;3(4):273-5.
23. Spontaneous Internal Jugular Vein Thrombosis: A Case Report - 1-s2.0-S1607551X10701042-main.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2016]. Disponible sur: http://ac.els-cdn.com/S1607551X10701042/1-s2.0-S1607551X10701042-main.pdf?_tid=fe264b62-c51c-11e5-95d4-00000aab0f6b&acdnat=1453916581_1601fa4717a691a4784c0a9ea6a09f91
24. Brook I. Fusobacterial head and neck infections in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. juill 2015;79(7):953-8.
25. Kuppalli K, Livorsi D, Talati NJ, Osborn M. Lemierre's syndrome due to *Fusobacterium necrophorum*. *Lancet Infect Dis*. oct 2012;12(10):808-15.
26. Riordan T. Human Infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a Focus on Lemierre's Syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 10 janv 2007;20(4):622-59.
27. Hughes CE, Spear RK, Shinabarger CE, Tuna IC. Septic Pulmonary Emboli Complicating Mastoiditis: Lemierre's Syndrome Revisited. *Clin Infect Dis*. 4 janv 1994;18(4):633-5.
28. Holm K, Svensson PJ, Rasmussen M. Invasive *Fusobacterium necrophorum* infections and Lemierre's syndrome: the role of thrombophilia and EBV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 14 août 2015;34(11):2199-207.
29. Smith GR, Barton SA, Wallace LM. Further observations on enhancement of the infectivity of *Fusobacterium necrophorum* by other bacteria. *Epidemiol Infect*. avr 1991;106(2):305-310.
30. Holm K, Rasmussen M. Binding and activation of plasminogen at the surface of *Fusobacterium necrophorum*. *Microb Pathog*. juin 2013;59-60:29-32.

31. Perrin MA, Jankowski A, Righini C, Boubagra K, Coulomb M, Ferretti G. ORL - Syndrome de Lemierre : apport de l'imagerie. *Datarevues0221036300881-C165* [Internet]. 19 mars 2008 [cité 2 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/122102>
32. Harper LK, Pflug K, Raggio B, April D, Milburn JM. Clinical Images: Lemierre Syndrome: The Forgotten Disease? *Ochsner J.* 2016;16(1):7-9.
33. Anvekar DB. *Neuroradiology Cases: MRI Pitfalls: Jugular vein with high signal* [Internet]. [cité 8 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.neuroradiologycases.com/2012/06/mri-pitfalls-jugular-vein-with-high.html>
34. Ungprasert P, Srivali N. Diagnosis and treatment of Lemierre syndrome. *Am J Emerg Med.* sept 2015;33(9):1319.
35. Boone DR, Castenholz RW, Garrity GM, éditeurs. *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2001 [cité 7 avr 2016]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-21609-6>
36. Kristensen LH, Prag J. Human Necrobacillosis, with Emphasis on Lemierre's Syndrome. *Clin Infect Dis.* 8 janv 2000;31(2):524-32.
37. Tan Z l., Nagaraja T g., Chengappa M m. Biochemical and biological characterization of ruminal *Fusobacterium necrophorum*. *FEMS Microbiol Lett.* 1 juill 1994;120(1-2):81-6.
38. Langworth BF. *Fusobacterium necrophorum*: its characteristics and role as an animal pathogen. *Bacteriol Rev.* 6 janv 1977;41(2):373-90.
39. Details - Public Health Image Library (PHIL) [Internet]. [cité 4 févr 2016]. Disponible sur: <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=2955>
40. *Fusobacterium nucleatum* - MicrobeWiki [Internet]. [cité 6 avr 2016]. Disponible sur: https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Fusobacterium_nucleatum
41. Brazier JS. Human infections with *Fusobacterium necrophorum*. *Anaerobe.* août 2006;12(4):165-72.
42. Kim T, Choi J-Y. Lemierre syndrome with thrombosis of sigmoid sinus following dental extraction: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* avr 2013;39(2):85-9.
43. Duquesne F, Milesi C, Guyon G, Saguintaah M, Chautemps N, Sabatier E, et al. Méningite à *Fusobacterium necrophorum* : complication oubliée d'une gingivite. *Arch Pédiatrie.* août 2007;14(8):1000-2.
44. Tan ZL, Nagaraja TG, Chengappa MM. *Fusobacterium necrophorum* infections: Virulence factors, pathogenic mechanism and control measures. *Vet Res Commun.* mars 1996;20(2):113-40.
45. Valla F, Berchiche C, Floret D. Néobacilliose et syndrome de Lemierre : à propos d'un cas. *Arch Pédiatrie.* déc 2003;10(12):1068-70.
46. Constantin J-M, Mira J-P, Guerin R, Cayot-Constantin S, Lesens O, Gourdon F, et al. Lemierre's syndrome and genetic polymorphisms: a case report. *BMC Infect Dis.* 2006;6:115.

47. Desvaux M, Khan A, Beatson SA, Scott-Tucker A, Henderson IR. Protein secretion systems in *Fusobacterium nucleatum*: Genomic identification of Type 4 piliation and complete Type V pathways brings new insight into mechanisms of pathogenesis. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr.* 30 juill 2005;1713(2):92-112.
48. Brook I. *Anaerobic Infections: Diagnosis and Management.* CRC Press; 2007. 442 p.
49. Lähteenmäki K, Kuusela P, Korhonen TK. Bacterial plasminogen activators and receptors. *FEMS Microbiol Rev.* 1 déc 2001;25(5):531-52.
50. Sun H, Ringdahl U, Homeister JW, Fay WP, Engleberg NC, Yang AY, et al. Plasminogen Is a Critical Host Pathogenicity Factor for Group A Streptococcal Infection. *Science.* 27 août 2004;305(5688):1283-6.
51. Karkos PD, Asrani S, Karkos CD, Leong SC, Theochari EG, Alexopoulou TD, et al. Lemierre's syndrome: A systematic review. *The Laryngoscope.* 1 août 2009;119(8):1552-9.
52. Centor RM. Expand the Pharyngitis Paradigm for Adolescents and Young Adults. *Ann Intern Med.* 1 déc 2009;151(11):812-5.
53. Brook I, Wexler HM, Goldstein EJC. Antianaerobic Antimicrobials: Spectrum and Susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev.* juill 2013;26(3):526-46.
54. Sutter VL, Finegold SM. Susceptibility of Anaerobic Bacteria to 23 Antimicrobial Agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 10 janv 1976;10(4):736-52.
55. Kowalsky SF, Echols RM, McCormick EM. Comparative serum bactericidal activity of ceftizoxime/metronidazole, ceftizoxime, clindamycin, and imipenem against obligate anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 5 janv 1990;25(5):767-75.
56. Haddad N, Morris T, Dhillon R, Gibbon F. Unusual neurological presentation of *Fusobacterium necrophorum* disease. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
57. The Lemierre Syndrome: Suppurative Thrombophlebitis of the I... : *Medicine* [Internet]. LWW. [cité 8 avr 2016]. Disponible sur: http://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/1989/03000/The_Lemierre_Syndrome__Suppurative.2.aspx
58. Lu MD, Vasavada Z, Tanner C. Lemierre Syndrome Following Oropharyngeal Infection: A Case Series. *J Am Board Fam Med.* 1 janv 2009;22(1):79-83.
59. Phua CK, Chadachan VM, Acharya R. Lemierre Syndrome—Should We Anticoagulate? A Case Report and Review of the Literature. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* juin 2013;22(2):137-42.
60. Benevides GN, Salgado GA, Ferreira CR, Felipe-Silva A, Gilio AE. Bacterial sinusitis and its frightening complications: subdural empyema and Lemierre syndrome. *Autopsy Case Rep.* 30 déc 2015;5(4):19-26.
61. Ballester DG, Moreno-Sánchez M, González-García R, Gil FM. Lemierre syndrome: headache and proptosis as unusual presentation of dental infection by *Gemella morbillorum*. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. [cité 10 avr 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435615007652>

62. Akhrass FA, Abdallah L, Berger S, Sartawi R. Gastrointestinal variant of Lemierre's syndrome complicating ruptured appendicitis. *IDCases*. 14 juill 2015;2(3):72-6.
63. Eilbert W, Singla N. Lemierre's syndrome. *Int J Emerg Med*. 23 oct 2013;6:40.
64. Oya M, Tanimoto T, Yamamoto T, Hakozaiki Y. Lemierre's Syndrome Associated with Periodontal Injury-derived Odontogenic Infection that Did Not Respond to Meropenem. *Intern Med*. 2015;54(14):1803-8.
65. Medina F, Tatay M, Smati M, Aoun O, Tankovic J, Bouchaud O, et al. Lemierre's syndrome: An unusual presentation. *Médecine Mal Infect*. août 2015;45(8):328-30.
66. Noh HJ, de Freitas CA, de Paula e Silva Felici de Souza R, Simões JC, Kosugi EM. Lemierre syndrome: a rare complication of pharyngotonsillitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. sept 2015;81(5):568-70.
67. Takano Y, Fukuda K, Takayasu H, Shinmura K, Koizumi G, Sasai M, et al. Liver abscessation and multiple septic pulmonary emboli associated with Lemierre's syndrome: a case report. *BMC Res Notes [Internet]*. 3 mars 2015 [cité 4 nov 2015];8. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351970/>
68. Chuncharunee A, Khawcharoenporn T. Lemierre's Syndrome Caused by *Klebsiella pneumoniae* in a Diabetic Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Hawaii J Med Public Health*. août 2015;74(8):260-6.
69. Agrafiotis M, Moulara E, Chloros D, Tsara V. Lemierre syndrome and the role of modern antibiotics and therapeutic anticoagulation in its treatment. *Am J Emerg Med*. mai 2015;33(5):733.e3-733.e4.
70. Shimada M, Morinaga Y, Kitazaki T, Fukuda M, Hashiguchi K, Yanagihara K, et al. A Severe Case of Lemierre Syndrome with *Streptococcus constellatus* Infection. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67(6):488-9.
71. Olson KR, Freitag SK, Johnson JM, Branda JA. Case 36-2014. *N Engl J Med*. 20 nov 2014;371(21):2018-27.
72. Hedengran KK, Hertz J. Lemierre's syndrome after evacuation of the uterus: a case report. *Clin Case Rep*. avr 2014;2(2):60-1.
73. Galyfos G, Palogos K, Kavouras N. Septic internal jugular vein thrombosis caused by *Fusobacterium necrophorum* and mediated by a broken needle. *Scand J Infect Dis*. 1 déc 2014;46(12):911-5.
74. Ben Abdallah Chabchoub R, Riquet A, Ramdane A, Vallée L, Raccoussot S. Syndrome de Lemierre révélé par un torticolis. *Arch Pédiatrie*. mai 2015;22(5):540-3.
75. Persistent fever, left-sided neck pain, night sweats—Dx? : *The Journal of Family Practice [Internet]*. [cité 8 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.jfponline.com/the-publication/issue-single-view/persistent-fever-left-sided-neck-pain-night-sweats-dx/b25830449c4389e997385fd5da88c7f2.html>

76. Bird NT, Cocker D, Cullis P, Schofield R, Challoner B, Hayes A, et al. Lemierre's disease: a case with bilateral iliopsoas abscesses and a literature review. *World J Emerg Surg WJES*. 15 mai 2014;9:38.
77. Gupta N, Kralovic SM, McGraw D. Lemierre Syndrome: Not So Forgotten! *Am J Crit Care*. 3 janv 2014;23(2):176-9.
78. Marulasiddappa V, Tejesh CA. Lemierre's syndrome presenting with septic shock. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2013;17(6):382-4.
79. Golan E, Wong K, Alahmadi H, Agid RF, Morris A, Sharkawy A, et al. Endoscopic sphenoid sinus drainage in Lemierre syndrome. *J Clin Neurosci*. févr 2014;21(2):346-8.
80. Abhishek A, Sandeep S, Tarun P. Lemierre syndrome from a neck abscess due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Braz J Infect Dis*. juill 2013;17(4):507-9.
81. Habert P, Tazi-Mezalek R, Guinde J, Martinez S, Laroumagne S, Astoul P, et al. Pleuro-pneumopathie révélant une thrombophlébite septique de la veine jugulaire : pensez au syndrome de Lemierre. *Rev Mal Respir [Internet]*. [cité 12 nov 2015]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842515002259>
82. Botros J, Rencic J, Centor RM, Henderson MC. Anchors Away. *J Gen Intern Med*. oct 2014;29(10):1414-8.
83. Duke C, Alexander K, Hageman JR. An Unusual Cause of Respiratory Distress in a 17-Year-Old Boy. *Pediatr Ann*. 1 janv 2014;43(1):20-3.
84. Prakashchandra SP, Patel AKB, Patel K, Doshi RKP, Patel NA. Grave Complication of Pharyngitis: Lemierre syndrome. *J Clin Diagn Res JCDR*. juin 2015;9(6):TD03-TD04.
85. Sonti R, Fleury C. *Fusobacterium necrophorum* presenting as isolated lung nodules. *Respir Med Case Rep*. 21 mai 2015;15:80-2.
86. Kristensen LH, Prag J. Lemierre's syndrome and other disseminated *Fusobacterium necrophorum* infections in Denmark: a prospective epidemiological and clinical survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 11 mars 2008;27(9):779-89.
87. Schubert AD, Hotz M-A, Caversaccio MD, Arnold A. Septic thrombosis of the internal jugular vein: Lemierre's syndrome revisited. *The Laryngoscope*. 1 avr 2015;125(4):863-8.
88. Srivali N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, Ammannagari N. Lemierre's syndrome: An often missed life-threatening infection. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. mars 2014;18(3):170-2.
89. Perrin MA, Jankowski A, Righini C, Boubagra K, Coulomb M, Ferretti G. ORL - Syndrome de Lemierre : apport de l'imagerie. *Datarevues0221036300881-C165 [Internet]*. 19 mars 2008 [cité 4 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/122102>
90. Syndrome de Lemierre : caractéristiques cliniques et radiologiques d'un diagnostic rare - EM|consulte [Internet]. [cité 25 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/143247>

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Smaoui
Prénom : Omar

Titre de la thèse :
Syndrome de Lemierre : une pathologie toujours d'actualité.

Mots-clés : *Fusobacterium necrophorum*, thrombose de la veine jugulaire interne, embolies pulmonaire septique, abcès, épanchement pleurale.

Résumé :

Le syndrome de Lemierre est une maladie grave dans ses complications. Elle se caractérise par une thrombose de la veine jugulaire interne et des embolies septiques métastatiques qui vont se propager un peu partout dans le corps et vont par exemple donner des abcès pulmonaires, au foie et au niveau du cerveau. Il n'existe pas de protocole de traitement que ce soit par rapport aux antibiotiques ou bien les anticoagulants. Il atteint essentiellement des sujets jeunes. La gravité et la propagation du syndrome dépend de la rapidité du diagnostic et de la prise en charge de cette maladie. Mais comme aujourd'hui c'est une maladie dite « oubliée » il est difficile de la diagnostiquer, sachant que les symptômes concordent avec d'autres pathologies plus communes comme les angines et oro-pharyngites d'origine virales. S'il y a persistance des symptômes pendant plusieurs jours après le début de la déclaration et quand le TDR semble négatif il faut penser à cette pathologie.

Membres du jury :

Président : (Neut, Christel, Maître de conférences en bactériologie à Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille)
Assesseur : (Gressier, Bernard, Professeur des universités en pharmacologie et praticien hospitalier à Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille)
Membre extérieur : (Mitoumba, Fabrice, Pharmacien Titulaire de la pharmacie du faubourg d'Arras)