

LES INFECTIONS A ANAEROBIES ET LEUR TRAITEMENT : ARGUMENTS MICROBIOLOGIQUES

L. Dubreuil.

**Laboratoire de Bactériologie clinique
Faculté de Pharmacie
3 rue Laguesse - BP 83
59006 Lille cedex**

luc.dubreuil@pharma.univ-lille2.fr

Tel/FAX : 03 20 96 40 08

Mots clés :

Anaérobies stricts - Infections-

LES INFECTIONS A ANAEROBIES ET LEUR TRAITEMENT : ARGUMENTS MICROBIOLOGIQUES

Les bactéries anaérobies sont responsables d'infections qui peuvent se développer à n'importe quel endroit du corps humain [1-6]. Elles jouent un grand rôle dans les infections pleuro-pulmonaires, O.R.L. chroniques, cutanées, des tissus mous, intra-abdominales, gynécologiques et dans les ostéomyélites. Il est reconnu que ces bactéries anaérobies sont responsables d'infections modérées à très progressives avec une morbidité et une mortalité élevées. S'il existe d'authentiques infections monobactériennes à anaérobie (ostéomyélite à *Peptostreptococcus*, abcès du cerveau à *Propionibacterium acnes* ou à *Bacteroides fragilis*), dans 80 % des cas, il s'agit d'une infection mixte associant des anaérobies stricts à des bactéries aéro-anaérobies facultatives. Les infections anaérobies sont classiquement séparées en trois groupes :

- les gangrènes gazeuses (myonécroses, cellulites, fasciites), consécutives à des blessures (*Clostridium perfringens*) ou à des interventions de chirurgie digestive ou gynécologique ;
- les intoxications (*Clostridium botulinum*) ;
- les infections mixtes se développant au voisinage des muqueuses (les anaérobies stricts sont associés à d'autres bactéries).
- A part les vaginites à *Gardnerella vaginalis* (bactérie non classée dans les anaérobies) mais dépistée sur les mêmes milieux : l'odeur dégagée en présence de potasse est celle des métabolites acides produits par les bactéries anaérobies. Le traitement à base de métronidazole a une activité inconstante sur *Gardnerella vaginalis*.

Nous limitons la suite de cet article aux seules infections mixtes.

ORIGINE DES BACTÉRIES

Elles peuvent provenir de l'environnement, mais la plupart du temps les anaérobies sont issues de la flore endogène de l'homme.

Environnement

Les bactéries anaérobies sont fréquentes dans le sol et les eaux (douces et salées). Elles sont parfois retrouvées à la surface des végétaux. Elles peuvent jouer un rôle de pathogènes

opportunistes si elles disposent d'une porte d'entrée : brûlure, blessure. Certains *Clostridium* telluriques sont à l'origine d'intoxinations (*C. botulinum*) ou de toxi-infections (*C. tetani*).

La flore commensale anaérobie chez l'homme

Les bactéries anaérobies font partie de la flore endogène normale de l'homme. Elles sont confinées à certains sites par différentes structures anatomiques qui les empêchent normalement de coloniser de nouveaux territoires. À l'occasion de traumatismes, d'interventions chirurgicales, de nécrose ou de maladie dégénérative, elles peuvent sortir de leur confinement et causer des dommages modérés à très sévères. Il est important de bien connaître la répartition des anaérobies dans l'organisme et la prévalence des différentes espèces car elles conditionnent la thérapeutique des infections endogènes :

- La **flore cutanée** est caractérisée par la présence de *Propionibacterium acnes* et de *Peptostreptococcus*. Elle peut être contaminée par de la flore fécale (escarres sacrées, pied diabétique)
- La flore **bucco-pharyngée** associe *Fusobacterium* (en particulier *F. nucleatum*), *Prevotella*, *Veillonella*, *Eubacterium*, *Actinomyces* et des cocci à Gram positif.
- Dans le **tractus digestif**, la quantité de bactéries anaérobies augmente au fur et à mesure qu'on descend vers le colon, où les micro-organismes anaérobies sont environ 1000 fois plus nombreux que les micro-organismes aérobie. On trouve principalement *Bacteroides* (groupe *fragilis*), *Bifidobacterium* et *Clostridium*.
- La **flore vaginale** anaérobie normale de la femme est principalement composée de *Lactobacillus*, de cocci à Gram positif et de bacilles à Gram négatif (*Prevotella disiens*, *P. bivia*). Parmi les lactobacilles, ceux qui possèdent une catalase semblent jouer un rôle important dans l'équilibre de la flore [7]. Lors de déséquilibres de cette flore, on trouvera *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Actinomyces*, *Peptostreptococcus* et dans les vaginoses bactériennes *Prevotella bivia*, *Mobiluncus*, et *Gardnerella vaginalis*. Ces dernières ne sont pas des bactéries anaérobies, mais sont retrouvées sur les milieux qui leur sont destinés.

FACTEURS DE PATHOGENICITE DES BACTERIES ANAEROBIES

Dans des conditions normales, les muqueuses et la peau hébergent un grand nombre de bactéries anaérobies. Ces micro-organismes n'ont aucun pouvoir invasif, mais tout

déplacement de ces bactéries vers les tissus voisins peut entraîner une infection locale. A partir de ce foyer primitif, les bactéries anaérobies vont se développer et diffuser dans les tissus du voisinage. Elles se comportent alors comme des bactéries opportunistes. Il en est de même pour les infections exogènes. Les *Clostridium* telluriques pénètrent à l'occasion de blessures et se développent en profitant de circonstances favorables. D'autres facteurs peuvent également intervenir dans cette pathogénicité :

- **synergie bactérienne** : elle joue un rôle important : un pus anaérobie contient souvent 6 à 8 micro-organismes, visibles à l'examen direct, mais pas toujours retrouvés en culture ;
- **déficience immunitaire** : elle est favorable à la survenue d'une infection anaérobie : diabète, cancers, leucoses ;
- **inhalation du contenu stomacal** : il crée des lésions œsophagiennes ou bronchiques et permet l'installation de bactéries anaérobies provenant de la flore bucco-dentaire ;
- **ischémie tissulaire** : elle favorise la survenue d'infections par abaissement de la pression partielle en oxygène. Le traitement est souvent compliqué par la mauvaise diffusion des antibiotiques ;
- **sécrétion d'enzymes et de toxines** : les espèces les plus pathogènes sécrètent des enzymes et des toxines, par exemple : *Bacteroides fragilis* possède une capsule polysaccharidique qui joue un rôle important dans la virulence. Il sécrète des enzymes : hyaluronidase, héparinase, neuraminidase, fibrinolysine et le plus souvent une β -lactamase. Le lipopolysaccharide de surface joue un rôle dans l'adhésion aux muqueuses. Certaines espèces élaborent une entérotoxine. *Fusobacterium necrophorum* sécrète une leucotoxine, une hémolysine, une hémagglutinine, une endotoxine liée au LPS. *Clostridium perfringens* possède une toxine alpha (phospholipase C, létale, nécrosante et hémolytique), quatre autres toxines létales et nécrosantes, cinq hémolysines, une phosphatase acide, une sphingomyélinase... L'ensemble de ces facteurs explique la rapidité de l'évolution des gangrènes gazeuses ; la quasi-totalité de la masse musculaire d'une cuisse peut être modifiée (aspect en chair de poisson) en quelques dizaines d'heures.

- **production de gaz** : certaines bactéries anaérobies produisent de grandes quantités de gaz (acides gras volatils), clivant et comprimant les tissus, à l'origine du phénomène de crépitation et favorisant la diffusion de l'infection.

SCENARIO TYPIQUE D'UNE INFECTION A ANAEROBIE

Destruction tissulaire initiale

Il existe des conditions qui prédisposent le patient à l'infection : traumatisme, accident, extraction dentaire, rupture de l'appendice, chirurgie orale, gynécologique ou abdominale. Ces événements sont responsables de la destruction tissulaire initiale.

Développement de l'infection primaire

Une infection primaire se développe; elle n'est pas forcément due aux microaérophiles ou aux anaérobies. Les aéro-anaérobies facultatifs réduisent localement le potentiel d'oxydo-réduction et créent les conditions favorables au développement des anaérobies commensaux présents au site de l'infection

Dissémination

Les bactéries peuvent gagner la circulation sanguine puis disséminer dans tout l'organisme.

Colonisation

A distance, là où une mauvaise vascularisation crée des conditions d'anaérobiose, des micro-caillots vont se multiplier dans les capillaires étroits créant ainsi un ou plusieurs thrombus septiques.

Abcédation

Un abcès se formera et des bactéries pourront alors disséminer par voie hématogène vers d'autres sites.

Complications systémiques

Les complications apparaîtront : hémolyse intravasculaire, nécrose tissulaire, choc, coagulation intravasculaire, collapsus cardio-vasculaire et éventuellement mort du patient.

CLASSIFICATION DES ANAEROBIES (TAXOMONIE)

Les techniques d'identification des bactéries à l'aide de la biologie moléculaire ou l'hybridation ADN/ADN ont amené les bactériologistes à changer les noms des bactéries. Le tableau I donne une classification récente des espèces citées ci-après.

ATTITUDE PRATIQUE FACE AUX INFECTIONS BACTERIENNES A ANAEROBIES

Sur quels critères cliniques et microbiologiques évoquer une infection à bactéries anaérobies

- **Critères cliniques**

- **localisation de l'infection** : infection proche d'une muqueuse, infection où les anaérobies sont très souvent en cause : abcès (cerveau, tête et cou, pulmonaires, rectaux, intra-abdominaux, ovariens), endométrites, péritonites, infections post-chirurgicales abdominales, infections dentaires, pneumonies d'aspiration, infections des extrémités chez le diabétique ;
- **circonstances favorisantes** : infection tumorale, thrombophlébite, morsures humaines ou animales, infections après traumatismes, après manœuvre chirurgicale, après perforation de l'abdomen, amniotite maternelle, infection vasculaire... ;
- **caractéristiques cliniques** : tableau clinique de gangrène, formation d'abcès, nécrose de tissus, odeur putride, présence de gaz dans une lésion, coloration noire du pus (*Prevotella* pigmentée), présence de grains de soufre dans le pus (Actinomyose)
- **allure évolutive** : infections chroniques, infection persistante après usage d'antibiotiques inactifs sur les anaérobies (aminosides, quinolones, etc.)

- **Critères microbiologiques**

- endocardite à hémoculture négative, absence de culture en dépit d'une flore abondante à l'examen direct
- morphologie typique d'anaérobies à l'examen direct (*Fusobacterium*, *Clostridium*)
- culture sur milieu sélectif pour anaérobies (vancomycine-kanamycine)
- présence de gaz ou d'une odeur nauséabonde du prélèvement
- pus riche en bactéries de toutes formes, à Gram positif et négatif, pauvre en leucocytes
- croissance en zone anaérobie (fond du tube)
- colonies caractéristiques sur boîtes de Petri (*C. perfringens*, *C. difficile*)

- fluorescence brique sous U.V. ou noircissement des colonies (Prevotella)

Comment rechercher et isoler des anaérobies au laboratoire

Le prélèvement doit être rapidement acheminé au laboratoire (coursier) ou placé dans un milieu de transport adéquat. Il estensemencé rapidement sur des milieux préparés extemporanément ou sur des géloses stockées en chambre anaérobie, en évitant de contaminer le prélèvement par la flore normale qui n'a rien à voir avec la maladie (préférer la ponction à l'aiguille après désinfection locale à l'écouvillon).

INFECTIONS OÙ SONT IMPLIQUES LES ANAEROBIES

Les anaérobies sont retrouvés dans de nombreuses situations (tableau II). La fréquence d'isolement de ces anaérobies dans les différentes suppurations est indiquée (tableau III).

Les pathogènes isolés en fonction du site infectieux sont parfaitement corrélés à la flore endogène (8-12) : antibiothérapie probabiliste

Sachant que les délais nécessaires à l'isolement puis à l'identification des anaérobies sont particulièrement longs, il est évident que les infections seront la plupart du temps traitées en absence de toute documentation bactériologique. Dans la mesure où les suppurations se développent au voisinage d'une flore normale, il est possible pour un site infectieux donné, de prédire de façon précise les pathogènes en cause (antibiothérapie probabiliste) (tableau IV).

- **La flore buccale** est à l'origine d'abcès dentaires, de parodontites, de sinusites et otites chroniques, de morsures humaines ou animales, des infections sur brûlures proches de la bouche, d'infections de la tête et du cou, d'adénopathies sous-maxillaires, de lymphadénites cervicales, d'abcès amygdaliens, de pleurésies, d'abcès du poumon, de pleuro-pneumopathies le plus souvent secondaires à une régurgitation du contenu stomacal (syndrome de Mendelsohn, déglutition de salive dans les comas,...) et des bactériémies associées à ces infections. Les bactéries isolées dans ces localisations sont celles de la flore buccale : *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella melaninogenica*, *P. oralis* et *Porphyromonas*.

- **La flore vaginale** : un autre site où existe une corrélation entre flore et pathogènes anaérobies est la sphère génitale. Les infections où l'on retrouve les bactéries de la flore vaginale (*Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Fusobacterium nucleatum*) seront les amniotites, avortements septiques et inflammations pelviennes : salpingites, chorioamniotites, endométrites. Lors de déséquilibres de cette flore (vaginoses bactériennes), on trouvera *Fusobacterium*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Mobiluncus*, associés ou non à *Eikenella* et *Gardnerella vaginalis*.
- **La flore colique** : est riche en anaérobies. Les infections où les anaérobies sont issus de cette flore sont très variées mais certaines espèces seront plus fréquemment associées (*Bacteroides fragilis* et les autres espèces du groupe fragilis, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*). On les rencontre dans les péritonites après rupture d'appendice, abcès du foie, abcès et brûlures proches du périnée, abcès intra-abdominaux et les bactériémies associées à ces infections. Le groupe *B. fragilis* est isolé des infections intra-abdominales (79 %), biliaires (76 %), et d'hémocultures (74 %) ; il est parfois isolé d'infections gynécologiques (20 %), osseuses (12 %), ou à partir des sinus (8 %). Bien qu'il n'appartienne pas à la flore buccale, on le retrouve dans la bouche chez des patients à faible niveau d'hygiène ou ayant reçu des antibiotiques pouvant les sélectionner. Dans ce cas, il est retrouvé dans quelques pneumopathies d'aspiration (<10 %), abcès du poumon, otites chroniques et abcès du cerveau. Les bacilles anaérobies stricts à Gram négatif sont à l'origine d'environ 4 % des septicémies. *Bacteroides fragilis* reste l'espèce la plus fréquemment rencontrée. Le point de départ des septicémies est le plus souvent digestif (chirurgie, cancer). Elles peuvent être consécutives à des infections gynécologiques, pulmonaires ou à des hémopathies malignes.

LE TRAITEMENT

Dans la plupart des cas (à l'exception des pneumopathies), le drainage chirurgical, le débridement des tissus nécrosés sont primordiaux. Ils seront associés à l'antibiothérapie, voire au traitement par l'oxygène hyperbare. Le traitement antibiotique sera le plus souvent instauré en l'absence de documentation bactériologique. Quel pari bactériologique peut-on alors faire ?

Les cibles

La connaissance des flores commensales est primordiale dans la mesure où elle permet de prévoir quelles seront les bactéries impliquées dans une infection adjacente à un site donné ; elle guide le choix des antibiotiques avant que ne soient connus les résultats bactériologiques :

- Les anaérobies de la flore orale sont retrouvés dans les infections proches de ce site. L'antibiothérapie devra être efficace sur les anaérobies prédominants à savoir *Prevotella*, *Fusobacterium* et *Peptostreptococcus* éventuellement sur *Actinomyces*. Si ces bactéries étaient initialement sensibles aux pénicillines (pénicilline G et aminopénicillines), des résistances par production de β lactamase chez *Prevotella* et *Fusobacterium* ont modifié le choix des antibiotiques [14-16].
- Le même type d'association de germes sera observé lors des infections gynécologiques où la flore anaérobie vaginale est proche de la flore buccale, même si quelques *Bacteroides fragilis* peuvent être rencontrés.
- Dans d'autres situations cliniques où la flore colique est en cause, de très nombreuses espèces sont concernées ; il suffit souvent d'être efficace sur l'association *Clostridium-Bacteroides* du groupe fragilis-*Peptostreptococcus*. L'antibiothérapie devra être précoce afin de prévenir la production des toxines par les souches de *Clostridium*. Parmi ces anaérobies ce sont les *Bacteroides fragilis* qui s'avèrent les plus résistants aux antibiotiques et qui peuvent en cas de multirésistance poser des problèmes thérapeutiques. Il est donc important de savoir *a priori*, si l'on risque ou non de rencontrer des *Bacteroides fragilis*. Les espèces du groupe fragilis produisent une céphalosporinase chromosomique [17]

LES ARMES

Le choix d'un antibiotique dans les infections mixtes à anaérobies reste probabiliste

Choisir un antibiotique quand un résultat bactériologique permet de documenter l'infection est une situation idéale rarement rencontrée en cas d'infection à anaérobies. On ne dispose pas toujours d'un prélèvement approprié et les délais bactériologiques sont importants. Quelquefois l'examen direct met en évidence un pus polymicrobien et riche en bactéries, pauvre en leucocytes, évoquant fortement la présence d'anaérobies. Les infections étant le plus souvent mixtes, **l'antibiothérapie devra viser à la fois les aérobie et les anaérobies**. Certains antibiotiques ont un spectre large permettant de couvrir l'ensemble des bactéries ;

dans d'autres cas l'absence d'activité sur les anaérobies en particulier sur *B. fragilis* (céphalosporines, fluoroquinolones, macrolides) oblige à recourir à une association par exemple avec le métronidazole. La surveillance de la résistance des anaérobies aux antibiotiques a été réalisée par notre laboratoire [18-20]

- Dans les infections de la tête et du cou, O.R.L. chroniques, pulmonaires et gynécologiques, **l'association amoxicilline-acide clavulanique** permet d'atteindre l'ensemble des anaérobies mais aussi les aérobie qui s'y trouvent : cocci à Gram + (pneumocoques, staphylocoques méti-S), et les bacilles à Gram négatif producteurs de pénicillinases (*Branhamella*, *Haemophilus* et Entérobactéries). Les macrolides et streptogramines [21] ont pu être employés dans des infections modérées ou dentaires. L'association spiramycine-métronidazole est remarquablement efficace sur les bactéries isolées d'infections dentaires (*Prevotella intermedia* et autres, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium*, *Micromonas micros*). Ces deux familles sont quasiment inactives sur les *Bacteroides* du groupe fragilis. La faible utilisation des macrolides vrais réside dans leur absence d'activité sur les *Fusobacterium* (résistance naturelle).
- Dans les infections intra-abdominales, on rencontre des Entérobactéries productrices de céphalosporinases chromosomiques (*Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*) et *Pseudomonas aeruginosa* appartenant à la flore endogène du patient. On élargira le spectre en utilisant les associations **ticarcilline-acide clavulanique**, **pipéracilline-tazobactam** à spectre quasi identique ou les **carbapénèmes**. La résistance à la clindamycine a augmenté d'abord en Europe puis aux USA. Les taux observés chez *B. fragilis* font que l'association clindamycine-gentamicine ne constitue plus le "gold standard" de la prophylaxie en chirurgie abdominale d'autant que cette résistance s'observe également chez de nombreux *Clostridium*, *F. varium* et *Peptostreptococcus*. Cet antibiotique reste intéressant dans les infections des parties molles, les ostéomyélites, la vaginose bactérienne et peut remplacer dans certaines situations (infections osseuses) les fluoroquinolones peu actives sur les anaérobies. Le **métronidazole** s'avère très bactéricide sur les bacilles à Gram - anaérobies et les *Clostridium*, il diffuse bien au niveau cérébral, mais il est inactif sur certains anaérobies à Gram + comme les *Actinomyces* et *Propionibacterium*. La **céfoxitine** est largement utilisée en prophylaxie en raison de son spectre large sur les aérobie et anaérobies stricts et du taux de résistance inférieur à 10 % chez *B. fragilis*. Le **thiamphénicol** est

réservé aux infections cérébrales ou aux infections très sévères non documentées. Pour ces dernières, on peut préférer les carbapénèmes. Vis-à-vis des bactéries isolées des infections mixtes, l'**imipénème** possède le spectre le plus large englobant notamment la quasi-totalité des anaérobies stricts. Dans les infections sévères à anaérobies, l'expérience clinique nous a montré que l'utilisation d'un seul agent anti-anaérobie auquel le ou les pathogènes étaient sensibles n'était pas toujours suffisante. On est amené parfois à **associer l'imipénème au métronidazole, au thiamphénicol voire à la rifampicine** même si ces antibiotiques apparaissent redondants de par leur action sur les anaérobies. L'usage de l'imipénème ne se limite pas aux infections sévères à anaérobies ou mixtes ou aux infections n'ayant pas répondues à un traitement par d'autres antibiotiques, l'évolution rapide de certaines gangrènes gazeuses et myonécroses peuvent inciter à l'utiliser en première intention en raison de son pouvoir bactéricide intense. L'**imipénème** apparaît comme l'antibiotique qui présente le spectre le plus large tant vis-à-vis des anaérobies stricts que des aérobies qui lui sont associés dans les infections mixtes. L'**ertapénème** [22] possède à la fois un spectre large qui englobe les bactéries des péritonites communautaires (Entérobactéries, anaérobies stricts, streptocoques et staphylocoques méti-S), et étroit dans la mesure où son inactivité sur *Pseudomonas* et les entérocoques ce qui améliore son impact écologique sur la flore digestive.

Pour des raisons de diffusion, voire d'impasse thérapeutique, des molécules nouvelles semblent intéressantes, même si la preuve de leur efficacité dans ce domaine n'est pas encore établie. Dans les infections où la diffusion de l'antibiotique est modérée (os, cerveau) on serait tenté d'associer la rifampicine soit au linézolide actif sur les anaérobies [23] soit aux nouvelles fluoroquinolones antipneumococciques dont l'activité s'étend aux anaérobies telles la gatifloxacine, la moxifloxacine, la garénoxacine [24-26]. Dans le domaine des infections cérébrales, lorsque la souche est sensible aux fluoroquinolones, il est possible d'obtenir un succès clinique.

En conclusion, dans la plupart des infections mixtes la localisation de l'infection laisse présager des anaérobies en cause. Lorsque la flore colique n'est pas impliquée c'est-à-dire lorsque le risque de rencontrer des *Bacteroides* du groupe fragilis ou des *Clostridium* résistants aux antibiotiques, l'association amoxicilline-acide clavulanique, ou les associations céphalosporines de troisième génération + métronidazole sont largement utilisées. Dès que la

flore colique est incriminée, la résistance aux antibiotiques chez *B. fragilis* peut inciter à utiliser des molécules à spectre plus large ticarcilline + acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam, voire de recourir aux carbapénèmes. Dans moins de 3 % des cas, l'infection peut être due à une souche de *B. fragilis* producteur d'une carbapénémase, obligeant alors l'ajout du métronidazole, ou l'emploi de nouvelles molécules en particulier les fluoroquinolones dont l'usage reste en pratique limité dans le traitement des infections à anaérobies.

Références bibliographiques:

1. Brook I. Recovery of anaerobic bacteria from clinical specimens in 12 years at two military hospitals. J Clin Microbiol 1988 ; 26 : 1181-1188.
2. Brook I. Pediatric anaerobic infection, Diagnosis and management, 2nd ed. Mosby, St Louis, 1989.
3. Duerden BI, Drasar BS. Anaerobes in Human disease. Arnold, London, 1991.
4. Engelkirk PG, Duben-Engelkirk J, Dowell VR. Principles and practice of clinical anaerobic bacteriology. Star Publishing Co., Belmont, California, 1992.
5. Finegold SM, Baron EJ, Wexler HM. A clinical guide to anaerobic infections. Wadsworth Anaerobes laboratory. Star publishing Co., Belmont, California, 1992.
6. Summanen P, Baron EJ, Citron DM, Strong CA, Wexler HM, Finegold SM. Wadsworth anaerobic bacteriology manual, 5th ed. Star Publishing Co., Belmont, California, 1993.
7. Hillier SL, Krohn MA, Robe LR, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H₂O₂ producing lactobacilli and bacterial vaginosis in pregnant women. Clin Inf Dis 1993 ; 16: S 273- S281.
8. Brook I. Microbiology of polymicrobial abscesses and implications for therapy. J Antimicrob Chemother 2002 ; 50 : 805-810.
9. Brook I. Anaerobic infections in children. Microbes and Infection 2002 ; 4 : 1271-1280.
10. Brook I. Endocarditis due to anaerobic bacteria. Cardiology 2002 ; 98 : 1-5
11. Baron EJ, Bennion R, Thompson J, Strong C, Summanen P, Mc Teague M, Finegold SM. A microbiological comparison between acute and complicated appendicitis. Clin Inf Dis 1992 ; 14 : 227-231.
12. Brook I. Bacteriology of acute and chronic sphenoid sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002 ; 111 : 1002-1004
13. Chung G, Goetz MB. Anaerobic infections of the lung. Curr Infect Dis Reports 2000, 2 : 238-244.
14. Valle G, Quiros LM, Andres MT, Fierro JF. A β -lactamase belonging to group 2e from oral clinical isolates of *Prevotella intermedia*. FEMS Microbiol Lett 1998 ; 158 : 191-194.
15. Turner K, Linquist L, Nord CE. Purification and properties of a novel beta-lactamase from *Fusobacterium nucleatum*. Antimicrob Agents Chemother 1985 ; 27 : 943-947.
16. Dubreuil L, Behra-Miellet J, Vouillot C, Bland S, Sedallian A, Mory F. β -lactamase production in *Prevotella* and in vitro susceptibilities to selected beta-lactam antibiotics. Int. J. Antimicrob. Agents. 2003, 21:267-73.
17. Rogers MB, Parker AC, Smith CJ. Cloning and characterization of the endogenous cephalosporinase gene, cepA, from *Bacteroides fragilis* reveals a new subgroup of Ambler class A β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1993 ; 37 : 2391-2400.
18. Bland S, Sédallian A, Grollier G, Mory F, Houcke I, Dubreuil L. In vitro activity of three carbapenems biapenem, imipenem and meropenem and some other antibiotics against anaerobic bacteria. Path Biol 1995 ; 43 : 289-293.
19. Dubreuil L, Singer E, Jaulhac B, Mory F, Lozniewski A, Bland S, Sédallian A, Girard-Pipau F, Fosse T. Sensibilité des anaérobies stricts aux antibiotiques. Antibiotiques 1999 ; 1 : 147-153.

20. Behra-Miellet J, Calvet L, Mory F, Muller C, Chomarat M, Bézian MC, Bland S, Juvenin ME, Fosse T, Goldstein F, Jaulhac B, Dubreuil L. Antibiotic resistance among anaerobic Gram negative bacilli : Lessons from a french multicentric survey. *Anaerobe* 2003 ; 9 : 105-111.
21. Dubreuil L, Houcke I, Singer E. Activité in vitro de 10 antibiotiques dont la pristinamycine et ses deux composants (RP 12536 et RP 27404) vis-à-vis des anaérobies stricts. *Path Biol* 1998 ; 46 : 147-152.
22. Dubreuil L, Calvet L, Neut C. Antianaerobic activity of ertapenem compared to seven other agents. 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Chicago, , IL, 2003, Abstract E 2010.
23. Behra J, Calvet L, Dubreuil L. Activity of linezolid against anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob. Agents* 2003 ; 22 : 28-34.
24. Behra-Miellet J, Dubreuil L, Jumas-Bilak E. Antianaerobic activity of moxifloxacin compared with that of ofloxacin, ciprofloxacin, clindamycin, metronidazole and beta-lactams *Int J Antimicrob. Agents* 2002 ; 20 : 366-374.
25. Dubreuil L, Behra-Miellet J, Neut C, Calvet L. In vitro evaluation of gatifloxacin, a new fluoroquinolone against 204 anaerobes compared to seven other compounds. *Clin Microbiol Inf* 2003 ; 9 : sous presse.
26. In vitro evaluation of a new des-fluoro(6) quinolone, garenoxacin, against clinical anaerobic bacteria. Liebetrau A, Rodloff AC, Behra-Miellet J, Dubreuil L. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : sous presse.