

Séminaire de Pathologie Infectieuse

Jeudi 29 janvier 2004 à 12h30

Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles

Prof. L. Dubreuil

Laboratoire de microbiologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Lille
Service régional universitaire des maladies infectieuses et du voyageur, Hôpital Dron, Tourcoing,
France

Infections à anaérobies :

- * quelles bactéries ?**
- * quels antibiotiques (en fonction du site infectieux) ?**
- * état de la résistance en 2003 ...**

Les anaérobies ces inconnus maltraités



Gangrène de melaney



La gangrène de Fournier



Classification des anaérobies stricts

Bacilles à Gram-

Bacteroides groupe fragilis

Prevotella

Porphyromonas

Fusobacterium

Bilophila wadsworthia

Bacteroides ureolyticus

Cocci à Gram -

Veillonella

Cocci à Gram +

Peptostreptococcus

Bacilles à Gram +

Clostridium

Eubacterium & voisins

Actinomyces

Propionibacterium

Bifidobacterium

Lactobacillus & Atopobium

QUAND FAUT-IL RECHERCHER LES ANAEROBIES ?

Mauvaise odeur de l'échantillon (souvent tardif)

Présence de gaz dans une lésion,

Formation d'abcès, gangrène, nécrose de tissu

Infections chroniques

Foyers proches des muqueuses

[dentaires, orofaciales, abdominales, gynécologiques (sauf MST)]

Infections secondaires à des morsures humaines ou animales

QUAND FAUT-IL RECHERCHER LES ANAEROBIES ?

Infections tumorales (bronchiques, coliques et utérins)

Infections où les anaérobies sont toujours en cause :

dentaires,

péritonites, infections post-chirurgicales abdominales

pneumonies d 'aspiration,

otites et sinusites chroniques

infections des extrémités chez le diabétique)

QUAND FAUT-IL RECHERCHER LES ANAEROBIES ?

Coloration noire du pus ou fluorescence rouge du prélèvement

Présence d'un pus ou grain de soufre (Actinomyces)

A l'examen direct présence

de leucocytes altérés et flore très abondante polymorphe

de formes caractéristiques d'anaérobies Fusobacterium, Clostridium

Culture stérile ou isolement d'un seul germe sans rapport avec l'aspect polymorphe de l'examen direct.

Selle stérile

Clostridium tetani



Actinomyces israelii



Fusobacterium nucleatum



Facteurs favorisant les infections à anaérobies

Diminution du potentiel redox

Défaut de vascularisation,

Vasoconstricteurs → cellulites

Hématomes, corps étranger

Traumatisme, cancer, chirurgie, choc, oedème, infections vasculaires, greffes, perforation de l'abdomen...)

Hôte : cancer ID traitements antibiotiques préalables

Le recueil des prélèvements

- Eviter l'oxygène
conserver le prélèvement en anaérobiose
- Acheminer le plus vite possible au laboratoire
- Ne pas réfrigérer les prélèvements

Le recueil des prélèvements

- Eviter de prélever la flore normale de la muqueuse

Préférer la ponction à l'aiguille après
désinfection locale

- **Bons prlts** : aspiration, biopsies de tissus osseux mous, sécrétions bronchiques profondes, liquides articulaire et péritonéal
- **Mauvais prlts** : ulcères, plaies, escarres, abcès péri-rectaux, éffluents de colostomie ou d'iléostomie, aspirations transtrachéales, selles (sauf *C. difficile*)

Le transport des prélèvements

Volume > 2 ml

Pas de milieu de transport si acheminé au laboratoire < 6h

Volume < 2 ml milieu de Stuart

Délai < 30 mn ou

Milieu de transport obligatoire

délai d'acheminement au laboratoire < 24h

**Récipient stérile, sachet plastique scellé avec mélange réducteur
pour les biopsies (générbag)
flacons d'hémocultures**

Origine des anaérobies

Exogène *C. tetani*, *C. botulinum*, telluriques

Nosocomial *C. difficile*

Endogène flore du patient

Infections intra-abdominales

IB = infections biliaires, AH = abcès hépatique, P = péritonites, A = appendicites

Bactéries	IB	AH	P	A
B. fragilis	+++	+++	+++2	+++
Prevotella	++	++	++	++
Fusobacterium	++	++1	++	++
Clostridium	+++	+++	+++	+++
Eubacterium	+	+	+	+
Peptostreptococcus	++++	+++	+++	+++

Espèces associées spécifiquement : 1 F. necrophorum ; 2 Bilophila wadsworthia

Pathogènes aérobies ou facultatifs isolés d 'appendicites perforées ou gangrénées

Bactéries	%	Bactéries	%
E. coli	77,3	streptocoques viridans	43,2
Streptocoques D	27,3	P. aeruginosa	18,2
Staphylocoques	11,6	Enterococcus spp	9,1

11 bactéries / prélèvement dont 8 anaérobies stricts

Pathogènes anaérobies isolés d'appendicites perforées ou gangrénées

Bactéries	%		%
B. fragilis	79,5	B. thetaiotaomicron	61,4
Bilophila wadsworthia	54,5	P. micros	45,5
B. vulgatus	34,1	B. spanchnicus	27,3
Eubacterium spp	29,5	P. intermedia	27,3
Bacteroide ovatus	27,3	BGN non identifiés	36,4
B + non identifiés	29,5	BGN pigmentés non identifiés	18

Infections en O.R.L.

SC = sinusites chroniques, OC = otites chroniques, ID = dentaires, A LV= angines

Bactéries	SC	OC	ID	ALV
B. fragilis	+	+		
Prevotella	+++	+++	+++	++
Porphyromonas	++	++	+++	+
Fusobacterium	+++	+++	+++	1 ++++
Clostridium	+	+	+	
Eubacterium	+	+	+	+
Peptostreptococcus	++++	+++	+++	+++

Espèces associées spécifiquement : 1 F. necrophorum + spirochètes; 2 P. gingivalis, P. intermedia, B. forsythus + E. corrodens, Capnocytophaga, S. milleri

Étiologie bactérienne des sinusites chroniques

Espèces isolées du méat endonasal (%)

	Sinusite	Témoin	p
S. aureus	18,6	11,9	0,03
S. viridans	10	3,7	0,01
H. influenzae	8,9	1,2	0,001
S. pneumoniae	7.9	1,2	0,003
S. aureus	23,9	46,2	0,001
Corynébactérie	6,6	21,32	0,001
S. coag neg	23,9	46,2	0,001

Étiologie bactérienne des sinusites chroniques

Espèces isolées du méat endonasal (%)

	Sinusite	Témoin	p
propionibactéries	32,1	62,1	NS
Prevotella	18,2	0	0,002
Fusobacterium	8,8	0	0,03

J.. Klossek et L. Dubreuil J. Laryngol Otol. 1998

Infections pulmonaires

PS = pneumopathies suppuratives, AP = abcès du poumon, A = actinomycoses

Bactéries	PS	AP	A
B. fragilis		+	
Prevotella	+++	+++	++
Fusobacterium	+++	+++	++
Clostridium		+	
Actinomyces	+	+1	<u>++++2</u>
Peptostreptococcus	+++	+++	+++

Espèces associées spécifiquement :

1 E.lentum, A. meyeri ; 2 A.israelii, Eikenella corrodens

Étude PLEURIAUG

ANAÉROBIES DANS LE LIQUIDE PLEURAL

ANA présents dans 20/40 prélèvements

54 bactéries

27 aérobies (22 cocci à Gram + et 5 BGN)

27 anaérobies stricts

5 Peptostreptococcus

5 bacilles à Gram + (Actinomyces)

6 Prevotella, 9 Fusobacterium, 1 Porphyromonas, 1 Bacteroides
sp

Tous les anaérobies et 26/27 aérobies sensibles à Amox + clavu

Infections gynécologiques

E = endométrites, S = salpingites, V = vaginose bactérienne

Bactéries	E	S	V
B. fragilis	+	+	
Prevotella	<u>+++1</u>	<u>+++1</u>	<u>++++2</u>
Fusobacterium	+	+	+
Clostridium	+	+	
Peptostreptococcus	++	<u>+++</u>	<u>+++</u>

Espèces associées spécifiquement :

1 P. bivia et P. disiens M. hominis ; 2 Mobiluncus et Gardnerella vaginalis

Infections de la peau et des tissus mous

UD = ulcère de décubitus, AR = abcès rectal, escarre, MH et MA = morsures humaines ou animales, AS= abcès du sein

Bactéries	UD	AR	MH	MA	AS
B. fragilis	<u>+++</u>	<u>+++</u>			
Prevotella	+	+	<u>+++</u>	<u>+++</u>	<u>++1</u>
Porphyromonas	+	+	<u>+++</u>	<u>+++</u>	<u>+++</u>
Fusobacterium	+	+	<u>+++</u>	<u>+++</u>	<u>+++</u>
Clostridium	+	+++		++2	
Peptostreptococcus	<u>++</u>	<u>++</u>	<u>+++</u>	<u>++</u>	<u>+++</u>

Espèces associées spécifiquement :

1 B. ureolyticus;

2 C. perfringens et C. tetani, + E. corrodens, Capnocytophaga, Pasteurella

Écosystème vaginal

	Flore normale	vs	vaginose
Lactobacilles	prédominants		peu (H ₂ O ₂ +)
Bactéries /mg	< 10 ⁷		>10 ⁹
Ratio anaérobies/aérobies	2 à 5/1		100 à 1000/1 aérobies

Chez ces patientes (sexuellement actives) présence de

Gardnerella	5-60%	95%
Mobiluncus	0-5%	50-70%
Mycoplasma hominis	15-30%	60-75%

Critères diagnostiques d'une vaginose

Écoulement homogène

pH > 4,5

Odeur d'amine (sniff test)

Présence de clue cells

La base du traitement

Délais de culture → Pas de documentation bactériologique

Traitement empirique en fonction de la connaissance des flores et de la sensibilité aux antibiotiques

Drainage chirurgical, débridement des tissus nécrosés

Antibiotique

Caisson hyperbare

Cellulite à anaérobies



Le choix de l'antibiotique

Anaérobie flore monomorphe  sensibilité de l'espèce

Ex : Actinomyose Pénicilline G 20 M U.I./j 6 semaines +
relais oral macrolide ou tétracycline 6 mois à 2 ans

Autres situations infections mixtes :

L 'antibiotique actif sur les aérobies l 'est-il sur les anaérobies ?
si non adjonction de métronidazole

Anaérobies et pathologies

Les quatre mousquetaires

Prevotella Fusobacterium Porphyromonas et GPAC

Pneumonies suppuratives, otites et sinusites chroniques
cellulites de la face

QuickTime™ et un décompresseur
TIFF (non compressé) sont requis pour visualiser
cette image.

Anaérobies et pathologies

Bacteroides du groupe fragilis

+ Clostridium :

Infections intra-abdominales
et gynécologiques,

biliaires, hépatiques

Appendicites perforées

escarres de decubitus



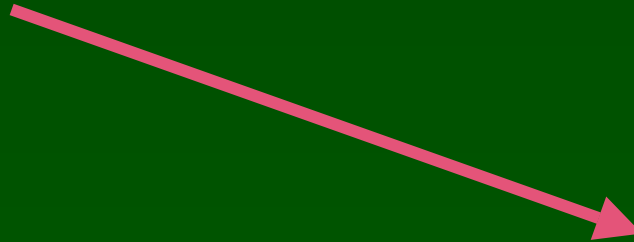
Le choix de l'antibiotique

Infections à *B. fragilis* ?



Oui

Si traitement efficace sur *B. fragilis*
Tous les anaérobies sont pris en compte
Sauf *Actinomyces* et *Propionibacterium*
Pour le métronidazole



NON



Considérer *Prevotella* et *Fusobacterium*
et leurs β -lactamases

Résistance naturelle des anaérobies

Résistance naturelle:

triméthoprim, aztréonam, fosfomycine (sauf *Fusobacterium*)

acide nalidixique et quinolones classiques

aminoglycosides (kanamycine 75 mg/l, néomycine 20mg/L)

en fonction des espèces

métronidazole : *Propionibactéries* et *Actinomyces*

rifampicine : *F. necrophorum* et *F. mortiferum*

céphalosporines : *C. difficile*

vancomycine : *C. innocuum*

Sensibilité des *Peptostreptococcus spp*

Sensibilité : β -lactamines pénicillines > céphalosporines,
kétolides, métronidazole, glycopeptides, linézolide

Résistance acquise : macrolides et clindamycine (MLSb),
chloramphénicol,

Sensibilité variable aux fluoroquinolones

Résistance à la clindamycine

<i>Bacteroides fragilis</i>	29%	
<i>Fusobacterium</i>	5%	(<i>F. necrophorum</i>)
<i>C. difficile</i>	54%	
Autres clostridia	32%	
<i>P. acnes</i>	6%	
<i>Peptostreptococcus sp</i>	20%	(<i>Finegoldia magna</i>)
Ensemble des anaérobies	20,8%	

Sensibilité des bacilles à Gram + non sporulés

Actinomyces

Sensibilité : pénicillines, macrolides, clindamycine

Résistance naturelle : métronidazole

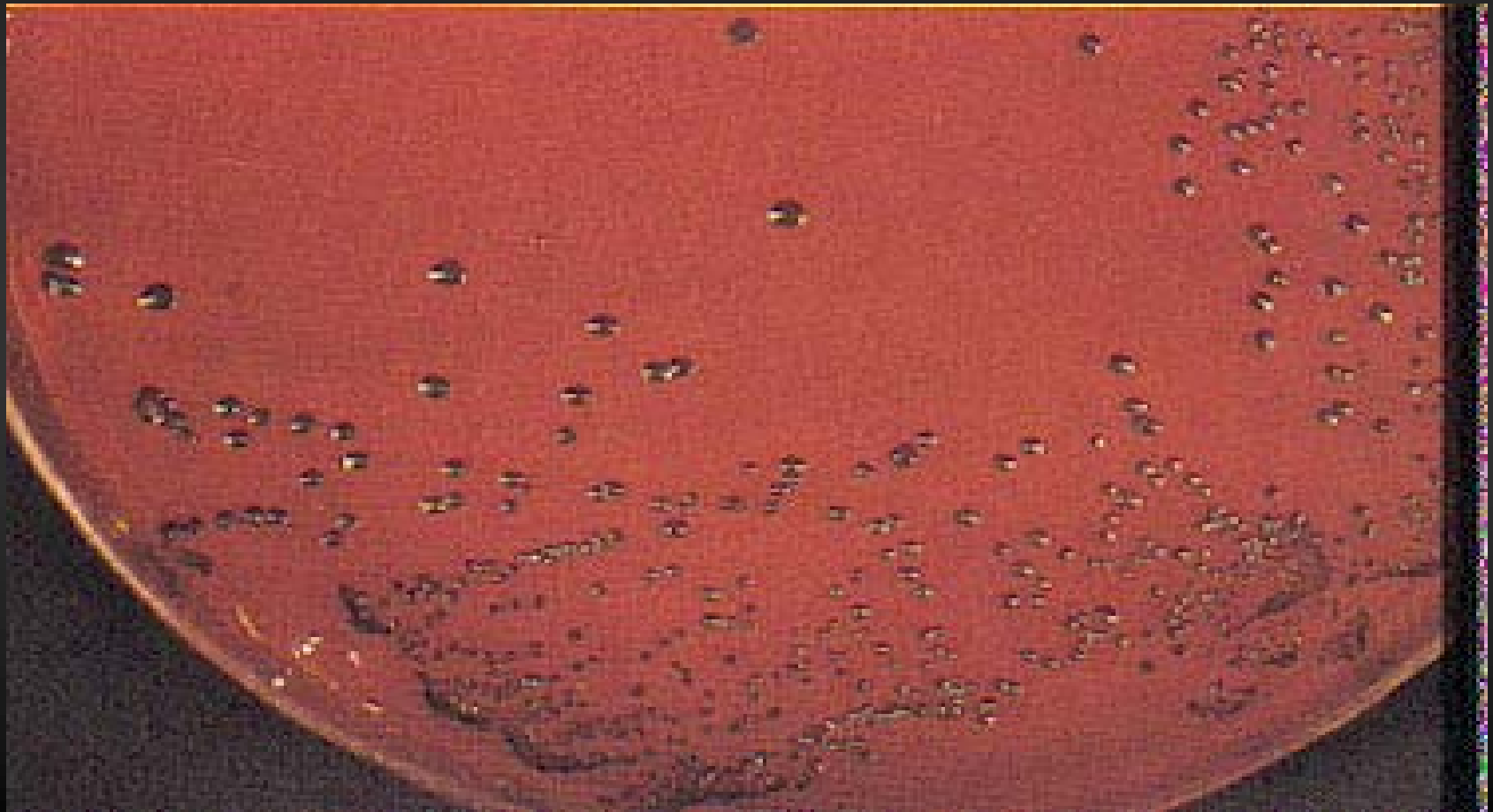
Propionibacterium

Sensibilité : β -lactamines, chloramphénicol, fluoroquinolones, linézolide

Résistance acquise : macrolides, clindamycine (augmentation !)

Résistance naturelle : métronidazole

Prevotella intermedia



Role of β -lactamases from gram neg anaerobes

Nord-Brook

β -lactamases excreted by Prevotella or Fusobacterium caused clinical failures when patients were treated by penicillins

otitis - sinusitis-dental abcess-lung abcess-recurrent tonsillitis

β -lactamase chez les BGN anaérobies

			<i>Prevotella</i>	<i>Fusobacterium</i>
1986	Sedallian		19%	0%
1991	Sedallian		40%	ND
1992	Appelbaum	F	42%	27%
		USA	65%	41%
1993	Dubreuil		70%	5%
2000	Dubreuil		66%	

Prevotella et *Porphyromonas*

Prevotella non pigmentées

P. oris, *P. buccae*, *B. buccalis*, *P. veroralis*

P. bivia, *B. disiens*

Prevotella pigmentées

P. melaninogenica, *P. intermedia*, *P. corporis*, *P. denticola*

Porphyromonas

P. gingivalis, *P. endodontalis*, *P. asaccharolytica*

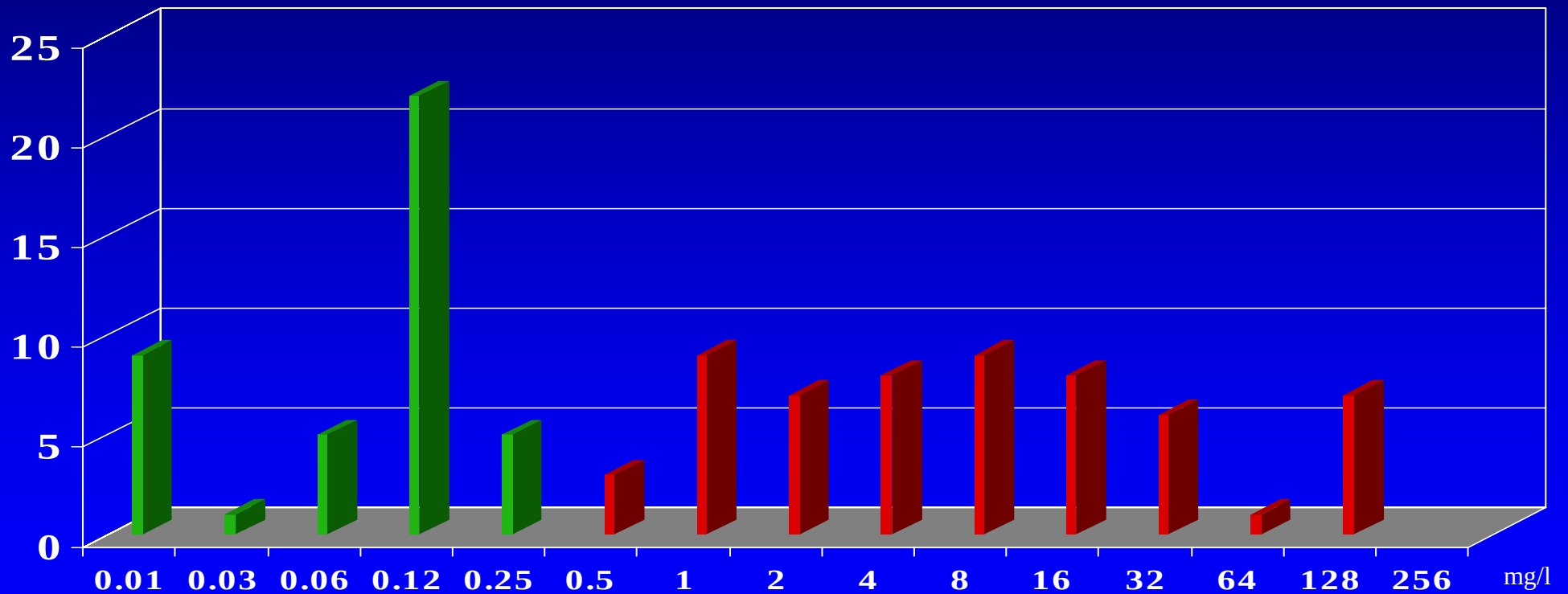
β lactamase de *Prevotella intermedia*

Antibiotique	CMI mg/l	Vmax rel
Amoxicilline	4	
Pipéracilline	8	
Céfalaridine	32	100
Céfuroxime	32	600
Céfotaxime	2	
Céphalosporinase 2e	pI : 4,7	Valle et coll. 1998

Prevotella

Distribution des CMI de l'amoxicilline en fonction de la production de β -lactamase

Nb de souches



Sensibilité des Prevotella

	β -lactamase -	β -lactamase +
Pénicilline G	0,03-0,06	0,5-16
Amoxicilline	0,03-0,12	0,5-64
+ clavulanate	0,01-0,06	0,125-2

1990-1993 : 510 souches 70,3 % des souches β -lac+

Sensibilité : céfoxitine, macrolides, clindamycine,
streptogramines, métronidazole, linézolide

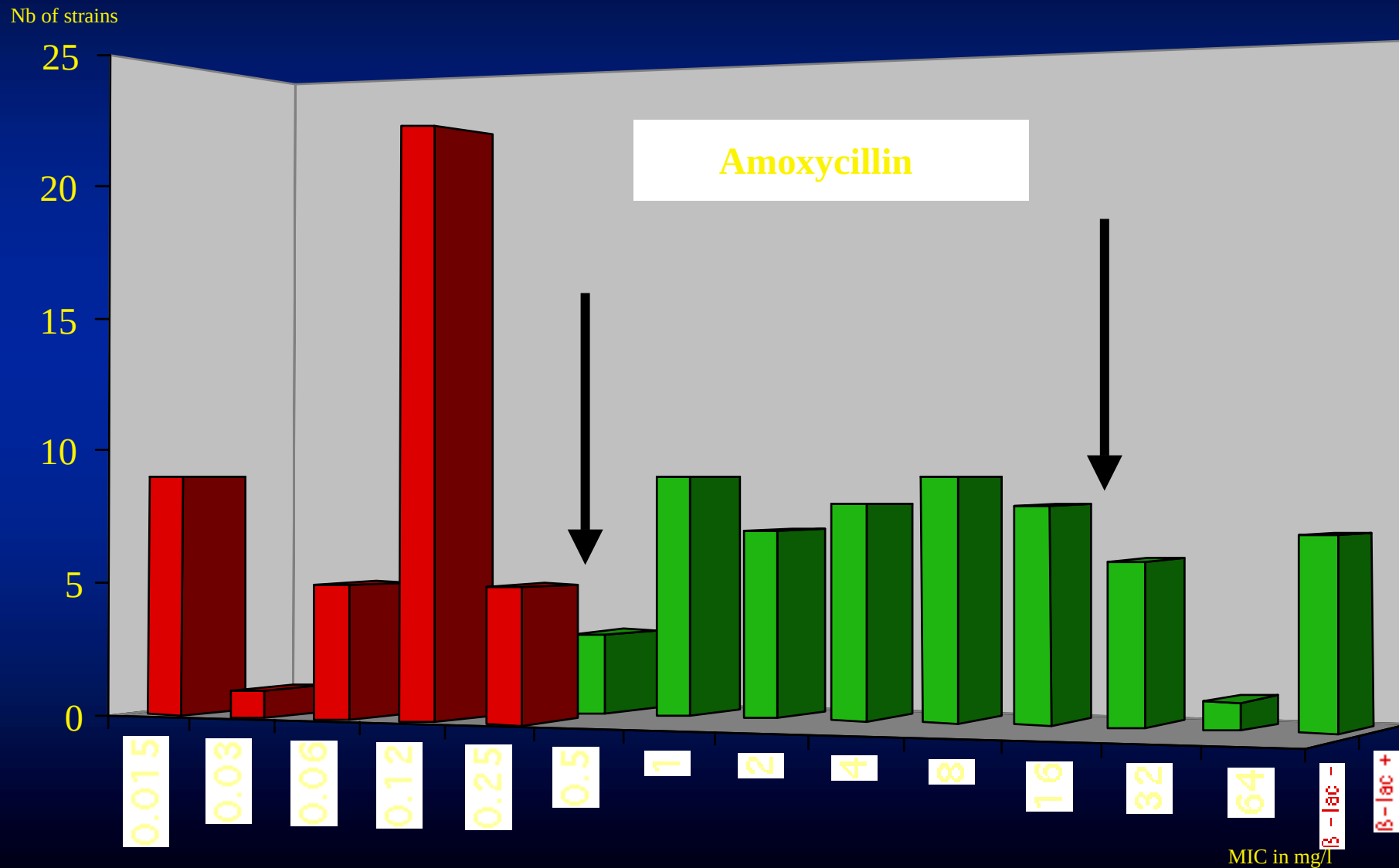
Activité de l'acide clavulanique sur les β -lactamases de *Prevotella*

Concentration en acide clavulanique	0	0,12	0,25	0,5	1	2
	CMI de l'amoxicilline					
<i>P. intermedia</i>	4	0,12	0,03			
<i>P.intermedia</i>	32	1	0,25	0,03		
<i>P.buccae</i>	64	2	1	0,5	0,25	0,03
<i>P.buccae</i>	64	4	2	1	0,5	0,25
<i>P. bivia</i>	8	0,25	0,25	0,12	0,06	0,03
<i>P. bivia</i>	64	2	1	0,5	0,25	0,25

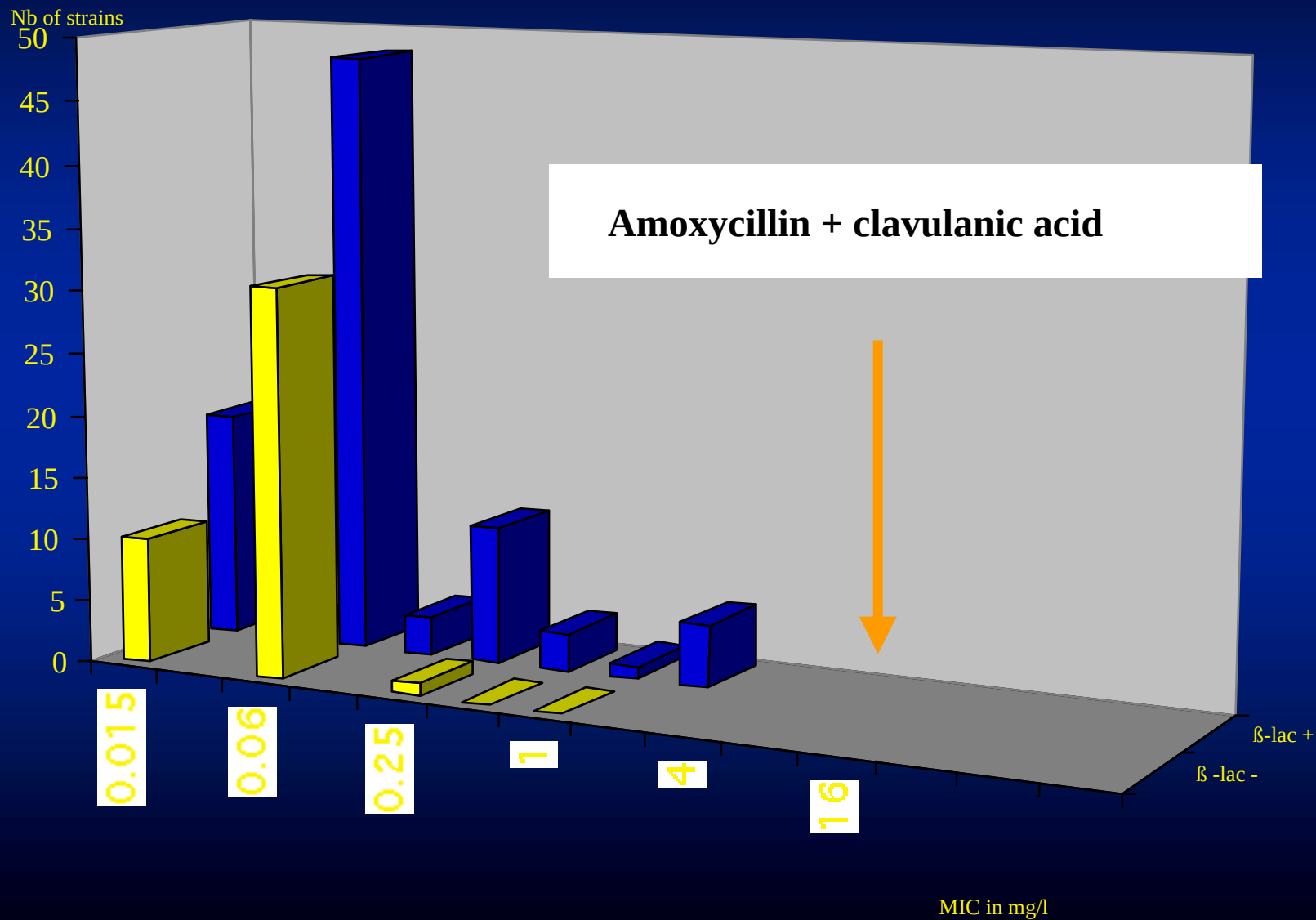
Prevotella : CMI 50/90%

	β lactamase -		β lactamase +	
Amoxicilline	0,12	0,25	8	>64
Amox +clavu	0,06	0,06	0,06	2
Céfalogtine	0,25	1	16	>64
Céfuroxime	0,12	1	8	>64
Céfixime	0,25	1	16	>64
Cefpodoxime	0,12	0,5	4	>64
Ceftriaxone	0,12	0,5	4	>64

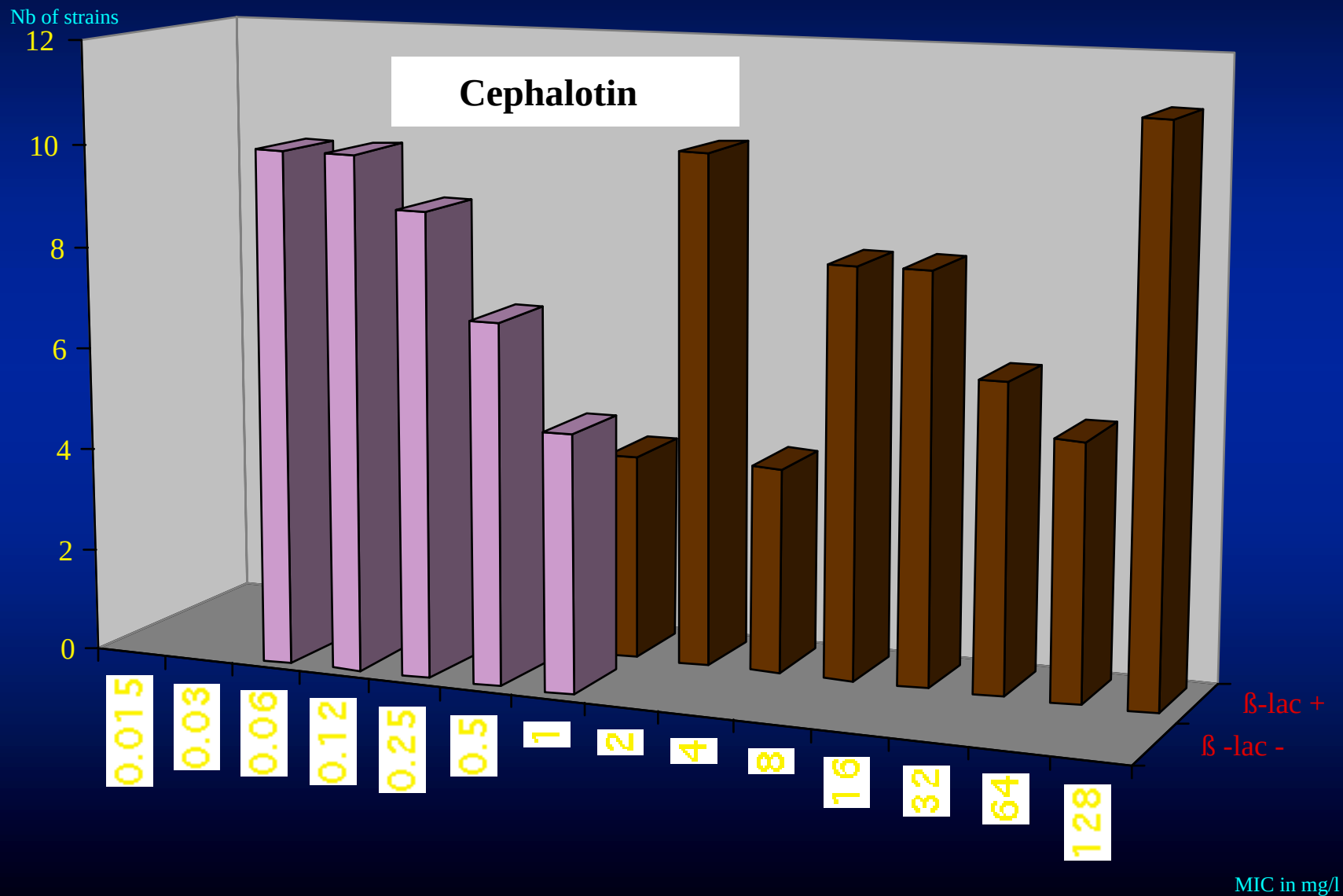
Prevotella : distribution des CMI



Prevotella : distribution des CMI



Prevotella : distribution des CMI



Sensibilité des *Porphyromonas*

Antibiotique	Ecart des CMI	CMI50%	CMI90%
Amoxicilline	0,03-0,5	0,5	0,5
Coamoxyclav	0,03-0,25	0,25	0,25
Céfotaxime	0,06-1	1	1
Clindamycine	0,03-0,25	0,06	0,25
Metronidazole	0,03-0,25	0,125	0,25
Roxithromycine		0,25	
Pristinamycine		0,25	

Sensibilité des *Fusobacterium*

1990-1993 : 336 souches 4,7% des souches β -lac+

Résistance naturelle : macrolides bas niveau

Sensibilité : pénicillines (si β -lactamase -) ,

pénicillines + inhibiteurs (si β -lactamase +),

céfoxitine, clindamycine, streptogramines, métronidazole

Fusobacterium nucleatum penicillinase +

MIC in mg/l		Ki en mM
Ampicillin	1024	Clavulanic ac 0.22
Piperacillin	256	Sulbactam 0.8
Cefaclor	1	
Imipenem	0.25	

Tuner AAC1985;27:949

Fusobacterium varium penicillinase +

	MIC in mg/l	Km	Vmax
Ampicillin	128	120	89
Piperacillin	256	83	135
Cefalotin	0.25	6	0.1
Cefoxitin	0.03	4	0.1
Imipenem	0.125		

CE Nord ICCAC 1993

Sensibilité aux FQ des *Prevotella* et *Fusobacterium*

Antibiotique	<i>Prevotella</i>		<i>Fusobacterium</i>	
	CMI	50% 90%	50% 90%	
Ciprofloxacin	1	4	2	4
Ofloxacin	2	8	1	4
Lévofloxacin	2	4	1	2
Moxifloxacin	0,12	0,5	0,12	1
Gatifloxacin	0,25	2	0,5	4
Trovafloxacin	1	2	0,25	0,5

Prevotella, Fusobacterium and Porphyromonas

Resistance

	Prevotella	Fusobacterium	Porphyromonas
β -lactamase production	66 %	15 %	0 %
Clindamycin-R	3/35	0/20	1/11

All strains inhibited by co-amoxiclav, piperacillin + tazobactam, imipenem
metronidazole

Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium et Gram+

Macrolides : non car Fusobacterium

Amoxicilline : non car β -lactamase de Prevotella

Quelques résistances à la clindamycine

Résistance exceptionnelle pour :

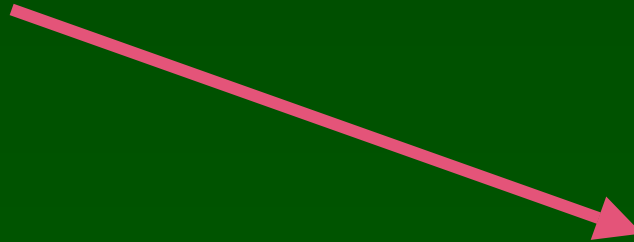
Amoxicilline + acide clavulanique, métronidazole

Pristinamycine si allergie pénicilline et infection peu sévère

Spiramycine-métronidazole en dentaire

Le choix de l'antibiotique

Infections à *B. fragilis* ?



Oui

NON

Si traitement efficace sur *B. fragilis*

Tous les anaérobies sont pris en compte

Problème avec certains

Clostridium



Considérer *Prevotella* et *Fusobacterium*
et leurs β -lactamases

From the literature....

C. perfringens separated from the other species

very susceptible to most antibiotics (600 ref)

C. difficile abundant data (850)

considered as more resistant to most antibiotics

intrinsic resistance to cefoxitin, nearly all cephalosporins

Other clostridia : few data by species (from 6 to 58)

generally reported as *Clostridium* spp or other clostridia

Origin of data

Garenoxacin

Liebetrau A, Rodloff AC, Behra-Miellet J, Dubreuil L.
Antimicrob Agents Chemother 2003 ; 47 : sous presse.

Linezolid

Behra J, Calvet L, Dubreuil L.
Int J Antimicrob. Agents 2003 ; 22 : 28-34.

Gatifloxacin

L. Dubreuil, J. Behra-Miellet and L. Calvet.
Clin. Microbiol. Inf. 2003 ; 9 : sous presse.

Moxifloxacin

Behra-Miellet J, Dubreuil L, Jumas-Bilak E.
Int J Antimicrob. Agents 2002 ; 20 : 366-374.

From our results

Antibiotic	C. perfringens	other clostridia	C. difficile
Amoxicillin	0.125-0.25	0.5-1	1-2
Imipenem	0.125-0.25	0.25-1	4-8
Ertapenem	0.06-0.125	0.25-2	4-8
Levofloxacin	0.25-0.5	0.25-1	4
Moxifloxacin	0.125-0.5	0.125-0.5	2
Gatifloxacin	0.25	0.25	1
Garenoxacin	0.125-0.25	0.06-0.25	1

C. perfringens and penicillins

Antibiotic	Range MIC	MIC 50 %	MIC 90 %
Benzyl-penicillin	0.03-4	0.03-0.06	0.5-4
Ampicillin	0.08-16	0.125	0.25-2
Amoxicillin	0.008-16	0.125-0.25	0.12-4
+clavulanate	0.008-0.25	0.03-0.06	0.12-0.25
Ampi + sulbactam	0.03-4	0.125-0.25	0.5-1
Ticarcillin	0.125-8	0.5-1	2-4
Piperacillin	0.06-64	0.125-0.25	1-2
Ticarcillin + clavu	0.03-4	0.25	2
Pip + tazobactam	0.03-4	0.25	0.5

C. perfringens and cephalosporins or carbapenems

Antibiotic	Range MIC	MIC 50 %	MIC 90 %
Cefaclor	0.03->32	1	2
Cefuroxime	1-32	2	4-8
Cefixime	0.5-64	4	8-16
Cefpodoxime	1-32	8	16-32
Cefoxitin	0.06-32	0.5-1	1-2
Cefotaxime	0.25-32	2	4
Ceftazidime	0.25-128	2	2-32
Imipenem	0.03-16	0.12	0.25-0.5
Meropenem	0.008-1	0.01	0.03-0.125

Lack of activity of some third generation cephalosporins

JCM 1999 : Steyaert et al.

Septicemia in neutropenic patient infected with *C. tertium*
resistant to cefepime and other expanded-spectrum cephalosporins

Patient 1 : ceftazidime + amikacine
6 blood culture with the same *C. tertium* isolate

Patient 2 : cefepime + amikacin
failure under treatment MIC > 256 mg/L

C. perfringens résistant au métronidazole

J. Inf. 1999 Faris , Brown and Poxton

Écouvillon d 'une cellulite de jambe

culture de *S. aureus* and *C. perfringens*

Métronidazole

CMI >32 mg/L en chambre Don Whitley MK III.

Clostridium perfringens et *C. difficile*

C. perfringens

Sensibilité : pénicillines, métronidazole, glycopeptides
clindamycine , céfoxitine et céfotétan, chloramphénicol, linézolide
Pénicillines > C1G, C3G,

C. difficile

Sensibilité : pénicillines, métronidazole, glycopeptides

Résistance acquise : clindamycine > 50%, tétracycline,
chloramphénicol

Résistance naturelle : céphalosporines,

C. difficile and fluroquinolones

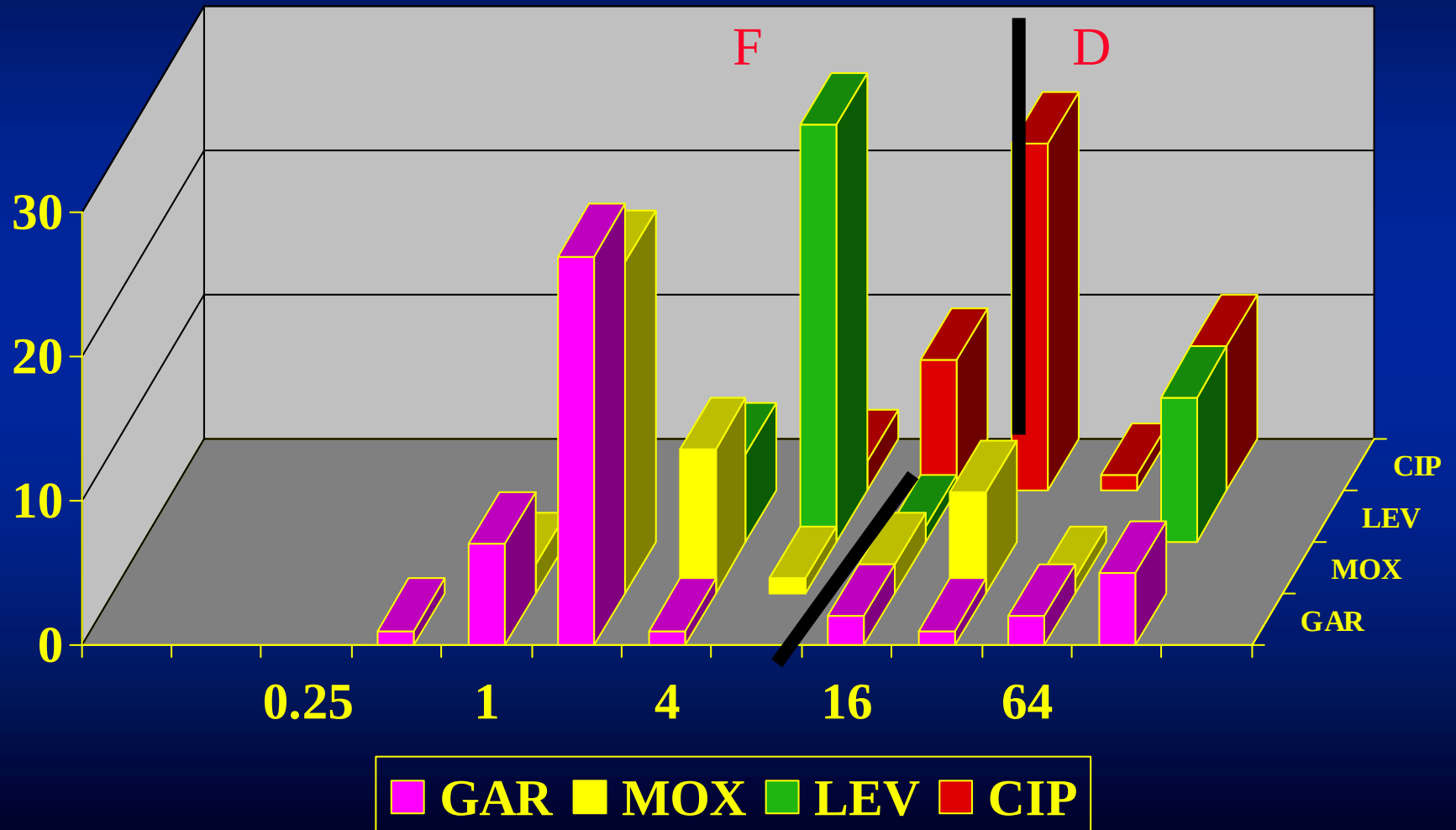
New fluoroquinolones with greater activity against
pneumococci
anaerobes

Benefice-risk of these drugs

side effects : tendinopathy, QT,

possibility to select resistance by mutation

Activity of fluoroquinolones against *C. difficile*



C. difficile and fluoroquinolones

Antecedent use of fluoroquinolone is associated with resistance to moxifloxacin in C. difficile

Ackermann Clin Microbiol Inf 2003

56% of C. difficile Moxifloxacin -R

Not a single clone

Relationship between fluoroquinolone treatment and resistance $p = 0.009$

Clostridium autres que *C. perfringens* et *C. difficile*

Sensibilité : pénicillines, métronidazole

Résistance acquise : macrolides, clindamycine , C1G, C3G,
céfoxitine et céfotétan, chloramphénicol

βlactamase produite par : *C. butyricum*,

C. clostridioforme, *C. ramosum*

Résistance naturelle : vancomycine (*C. innocuum*)

Clostridium butyricum penicillinase +

MIC in mg/l

Benzyl-penicillin	2048	Cefotaxime	32
Ampicillin	1024	Moxalactam	16
Cefaloridine	64	Cefoxitin	4
Cephalotin	16	Imipenem	0.5

β -lactamase susceptible to BLI

Kesado & coll. AAC 1989;33:10302

Clostridium clostridioforme β lactamase +

MIC in mg/l

Benzyl-penicillin	128	Cefotaxime	64
Ampicillin	256	Cephalotin	128
Ticarcillin	256	Cefoxitin	8
Piperacillin	256	Imipenem	1

Action of β -lactamase inhibitors none on cephalosporins
above breakpoints in combination with penicillins

C. clostridioforme and β -lactams

Strain/ATB	Wild	1059	1073	Alexander
Amoxicillin	0.5	32	8	32
+clavulanate	0.25	4	1	0.5
Ticarcillin	0.125	128	128	ND
+clavulanate	0.125	32	32	ND
Pip + tazobactam	0.125	64	64	16
Cefoxitin	8	8	8	16
Imipenem	0.5	2	0.5	4
Ertapenem	0.5	0.5	0.5	ND

C. clostridioforme and fluroquinolones

Strain/ATB	Wild	1059	1073
Ciprofloxacin	0.25	32	0.25
Levofloxacin	0.25	32	0.25
Moxifloxacin	0.25	8	0.25
Garenoxacin	0.06	0.5	0.06

Clostridium clostridioforme β -lactamase +

MIC in mg/l

Metronidazole	0.25	Clindamycin	0.03
Quinupristine-dalfo	0.5	Linézolid	2-4
Vancomycine	0.12-0.25	Daptomycin	2
Dalbavancin	4		



Clostridium ramosum

β lactamase described by Weinrich AAC 1976

MIC's were (mg/L)

Benzyl-penicillin	300	Amipicillin	160
Carbenicillin	300	Cephaloridine	10
Cefoxitin	> 160		

Alexander : benzyl pénicillin 20% CMI > 2 mg/L

5% clindamycin R

Clostridium ramosum

Antibiotic		MIC50 & 90 % in mg/L	
Metronidazole	0.5-1	Linezolid	8-8
Chloramphenicol	4-8	Clindamycin	2-8
Quinu/dalfo	0.5-4	Vancomycin	2-4
Dalvabancin	0.25-1		

RIC clostridia and fluoroquinolones

Strain/ATB	C. clostri- dioforme	C. innocuum	C. ramosum	C.ramosum 9922
Ciprofloxacin	0.25	8	8	256
Levofloxacin	0.25	4	8	32
Moxifloxacin	0.25	1	1	
Gatifloxacin	0.25	0.25	2	8
Garenoxacin	0.06	1	0.06	
Clinafloxacin	0.5	0.5	ND	
Trovafloxacin	0.5	0.5	0.5	

Clostridium innocuum

Antibiotic	Wild	β lactamase + 97196
Benzyl penicillin	0.5-4	
Amoxicillin	0.5	>64
+clavulanate	0.5	0.5
Ticarcillin	8-16	>256
+clavulanate	4-8	8
Cefoxitin	128	>128
Cefotetan	128	>128
Imipenem	2-4	2
Ertapenem	4	8

C. innocuum intrinsic resistance to vancomycin

Mory, Dubreuil, Leclercq JCM 1998

For most clostridia MIC Vancomycin 0.5-2 mg/L range

C. innocuum 28 strains

Vanco MIC 8-16 mg/L

MIC₉₀ 16mg/L

Teicoplanin MIC 0.25-1mg/L

MIC₉₀ 0.5 mg/L

Inhibition zone diameter 14-16mm but 46% > 17 mm

C. innocuum intrinsic resistance to vancomycin

Mory, Dubreuil, Leclercq JCM 1998

PCR assay

Van A, Van B, Van C1, Van C2

E. faecium BM 4147

Van A

E. faecalis V 583

Van B

E. gallinarum BM 4174

Van C1

E. casseliflavus ATCC 25788

Van C2

Clostridia and glycopeptides and lipopeptide

D.M. Citron AAC July 2003

	Antibiotic	Range MIC	MIC ₅₀	MIC ₉₀
C. innocuum	Vancomycin	8-32	16	16
	Teicoplanin	0.25-1	0.5	1
	Daptomycin	8->16	8	>16
	Ramoplanin	0.06-0.5	0.06	0.25
C. clostridioforme	Vancomycin	0.125-1	0.5	1
	Teicoplanin	1-8	4	8
	Daptomycin	0.25-8	2	4
	Ramoplanin	4-32	8	16

Clostridia and glycopeptides and lipopeptide

D.M. Citron AAC July 2003

	Antibiotic	Range MIC	MIC ₅₀	MIC ₉₀
C. ramosum	Vancomycin	2-8	2	8
	Teicoplanin	0.5-1	0.5	1
	Daptomycin	0.03-0.06	0.03	0.06
	Ramoplanin	8->32	32	>32

Other clostridia (exception of C. difficile)

Vancomycin and ramoplanin < 2 mg/L

teicoplanin < 1 mg/L

Conclusion

β lactamase production in relation with therapeutic failure among *C. butyricum* (Add IBL) or *C. clostridoforme* and *C. ramosum* (use carbapenem or metronidazole)

Metronidazole resistance uncommon

Clindamycin resistance from 10 to 20%

Fluoroquinolones may serve as good alternative especially for brains abscess or bone infections. But caution to resistant mutants existing even before treatment