

Infections invasives à *Campylobacter*

Dre VIVIANE DONNER^a, Dr ANTONY CROXATTO^b et Dr FRÉDÉRIC TISSOT^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 722-5

Le genre *Campylobacter* comprend plusieurs espèces pathogènes pour l'homme, en particulier *C. jejuni*, *C. coli* et *C. fetus*. *C. jejuni* et *C. coli* sont responsables d'entérites généralement spontanément résolutive chez l'individu sain, et peu fréquemment associées à des bactériémies. *C. fetus* est un pathogène méconnu, rarement identifié dans les échantillons fécaux mais parfois retrouvé dans des hémocultures, en particulier chez des patients présentant des comorbidités ou immunosupprimés. La bactériémie à *C. fetus* se distingue par son association avec des infections endovasculaires et des foyers infectieux profonds sans symptomatologie digestive.

Invasive *Campylobacter* infections

Campylobacter genus encompasses many species, among which *C. jejuni*, *C. coli* and *C. fetus* are the main human pathogens. *C. jejuni/coli* frequently cause self-limited enteritis in immunocompetent hosts and are seldomly associated with bacteriemia. *C. fetus* is less common as a human pathogen. It is rarely identified in fecal samples but can sometimes be isolated in blood samples from patients with comorbidities or immunosuppression. *Campylobacter fetus* bacteriemia is remarkable since it is associated with endovascular and deep-seated infections.

INTRODUCTION

Le genre *Campylobacter* comprend 24 espèces différentes, dont deux sont responsables de la majorité des infections chez l'homme: *C. jejuni* et *C. coli*.¹ La plupart de ces infections sont des entérites spontanément résolutive chez des individus sains. Cet article aborde les infections invasives et les atteintes extradiigestives, notamment par *C. fetus*, qui peuvent conduire, en l'absence de traitement approprié, à des complications potentiellement fatales.

ÉPIDÉMIOLOGIE

En Suisse, les infections à *Campylobacter* sont des maladies à déclaration obligatoire. Le nombre d'infections annuelles est stable ces dernières années avec 7675 cas déclarés en 2018 et, comme les années précédentes, un pic en été ainsi que durant les fêtes de fin d'année.² *C. jejuni* et *C. coli* constituent 99% des cas d'entérite à *Campylobacter*. L'incidence des bactériémies est estimée à < 1%.³ Dans une étude populationnelle finlandaise, le ratio bactériémie/entérite était de 0,004 sur une période de 10 ans pour les infections à *C. jejuni* et *C. coli*.⁴ Toutefois, l'incidence réelle des bactériémies est probablement sous-

estimée, car la plupart des cas d'entérites sont traités en ambulatoire sans prélèvement d'hémocultures.⁵ Les données publiées sur les infections invasives à *Campylobacter* proviennent donc pour la majorité des cas pris en charge en milieu hospitalier et ne sont pas forcément représentatifs des situations observées en ambulatoire. Lors d'une bactériémie, les espèces les plus fréquemment documentées sont *C. fetus*, *C. jejuni* et *C. coli*.^{6,7} À la différence de *C. jejuni* et *C. coli*, qui sont majoritairement isolés dans les selles, *C. fetus* l'est avant tout dans les hémocultures. Deux études françaises ont rapporté *C. fetus* comme l'espèce la plus prévalente en cas de bactériémie à *Campylobacter* (53 à 62% des cas).^{7,8}

Les facteurs de risque d'infection invasive à *Campylobacter* sont l'âge (> 80 ans), le sexe masculin, le diabète, les hépatopathies, la grossesse, l'athérosclérose, le VIH, le cancer et l'hypogammaglobulinémie.⁹ À la différence de *C. fetus*, les bactériémies à *C. jejuni* ou *C. coli* peuvent aussi toucher des individus sains (jusqu'à 50% des infections).⁷

PATHOGENÈSE

Les infections à *Campylobacter* sont des zoonoses transmises à l'homme par l'ingestion d'aliments infectés, notamment de viande animale contaminée durant l'abattage ou de lait non pasteurisé.² Contrairement à *C. jejuni* et *C. coli*, qui colonisent respectivement la volaille et les porcins, le réservoir naturel de *C. fetus* semble être avant tout le tractus gastro-intestinal et urogénital des bovins et ovins.^{9,10} Les infections invasives à *Campylobacter* se développent à partir d'une entérite ou d'une colonisation digestive asymptomatique par invasion de la muqueuse intestinale^{5,10} (figure 1). À la différence des autres espèces, *C. fetus* se distingue par une propension à causer des bactériémies primaires.^{7,8} Sa protéine de surface, *surface layer protein* (SLP), fait office de capsule et le protège de l'action bactéricide du sérum en lui conférant une résistance au système du complément et à la phagocytose, et lui permet d'échapper au système immunitaire grâce à sa grande variabilité antigénique.¹⁰

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Bactériémies

Les bactériémies à *C. jejuni* surviennent en général dans un contexte d'entérites fébriles, qui évoluent le plus souvent favorablement.⁴ Elles touchent volontiers des individus jeunes et en bonne santé.^{4,5} Le risque de bactériémie secondaire à une entérite dépend de l'âge et des comorbidités.^{3,6} Des données récentes suggèrent que des bactériémies primaires à *C. jejuni* et *C. coli*, sans symptômes digestifs associés, sont possibles.^{3,6}

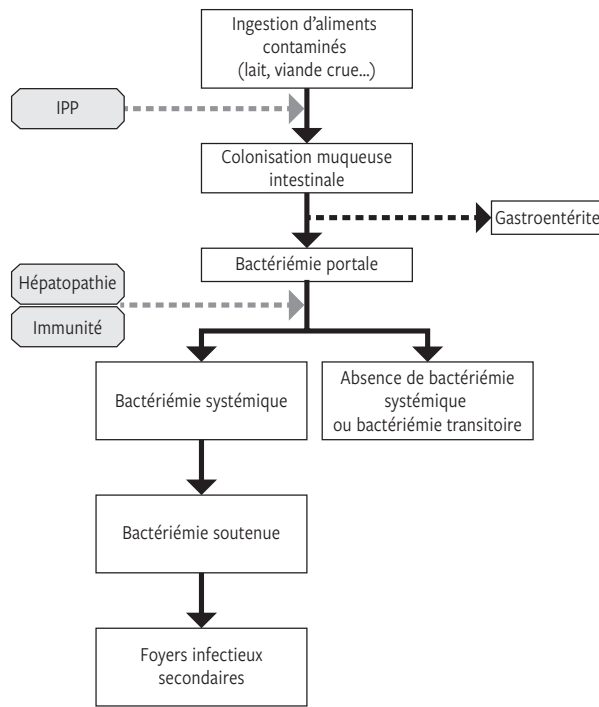
Les bactériémies à *C. fetus* se manifestent le plus souvent sans symptôme d'entérite (30 à 70% des cas) et touchent des

^aService des maladies infectieuses, Département de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne, ^bInstitut de microbiologie, CHUV, 1011 Lausanne
viviane.donner@gmail.com | antony.croxatto@chuv.ch | f.tissot@lasource.ch

FIG 1 Pathogénèse de l'infection à *C. fetus*

Après ingestion d'aliments contaminés, la bactérie colonise la muqueuse intestinale, ce qui est favorisé par un pH gastrique alcalin (IPP). L'invasion de la muqueuse, qui peut entraîner ou non une gastroentérite, produit une bactériémie portale. Chez l'hôte sain, le système réticulo-endothélial et immunitaire permet de contenir l'infection. Chez le patient avec des comorbidités (pathologie hépatique, immunodéficience), la bactériémie peut devenir systémique et persistante, conduisant à des foyers infectieux secondaires (par exemple, endovasculaires ou cutanés).

IPP: inhibiteur de la pompe à protons.



(Adaptée de réf.¹⁰).

individus âgés, présentant des comorbidités, ou des personnes immunosupprimées.⁶⁻⁸

Infections endovasculaires

Une proportion importante des bactériémies à *C. fetus* sont associées à des infections endovasculaires, comme des aortites, des anévrismes mycotiques, des infections de prothèses vasculaires, des endocardites ou des thrombophlébites septiques.^{8,11} Une série de 21 cas de bactériémie à *C. fetus* sur une période de 10 ans rapporte 4 cas d'anévrisme mycotique aorto-iliaque et 1 cas d'anévrisme mycotique hypogastrique, soit plus de 20% des cas de bactériémie.¹² Tous les patients se présentaient avec de la fièvre et des douleurs abdominales, toutefois sans tableau d'entérite. Pour cette raison, toute bactériémie à *C. fetus* doit motiver une recherche active et systématique d'éventuels foyers métastatiques. Il en va de même pour la simple identification de *C. fetus* dans les selles d'un patient fébrile, chez qui des hémocultures devraient être prélevées de façon systématique.

Autres manifestations extradiigestives

Les bactériémies à *C. fetus* sont aussi associées à d'autres manifestations extradiigestives, dont la plus fréquente est

l'infection de la peau et des tissus mous, rapportée dans 9 à 27% des cas.^{7,8,11} Des localisations pleuropulmonaires, ostéoarticulaires, neuroméningées, ainsi que des infections périnatales sont aussi décrites, ce qui souligne la propension de ce pathogène à établir des foyers infectieux profonds.⁶

DIAGNOSTIC

Campylobacter est une bactérie fastidieuse, qui nécessite une incubation prolongée sur des milieux de culture enrichis.¹ Sa croissance lente rend son identification dans les selles difficile par les méthodes de culture conventionnelles. Par ailleurs, le choix du milieu de culture sélectif de même que la température d'incubation utilisée de routine (42 °C) pour isoler les souches prévalentes comme *C. jejuni* et *C. coli* ne sont pas adaptés pour cibler *C. fetus*.⁹ De plus, ces bactéries sont fragiles et démontrent un faible taux de survie dans des conditions inadéquates. Par conséquent, un temps d'acheminement trop long des selles vers le laboratoire peut empêcher leur isolement. Pour ces raisons, les milieux de culture sélectifs tendent à être remplacés ces dernières années par les méthodes de diagnostic moléculaire.⁹ Toutefois, la majorité des panels gastro-intestinaux commercialisés n'identifie que les espèces les plus courantes (*C. jejuni*, *C. coli*) et ne permet pas de déterminer la viabilité de ces germes et donc le lien de causalité avec les symptômes entériques (portage asymptomatique, infection ancienne, infection active). Les hémocultures restent quant à elles les prélèvements de choix en cas d'infection à *C. fetus*.¹³ Toutefois, le temps de positivité des cultures est toujours long, entre 2 et 4 jours. L'implémentation du matrix assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) dans de nombreux laboratoires a permis d'accélérer le processus d'identification.¹⁴

TRAITEMENT

La plupart des infections digestives à *Campylobacter* ne requièrent pas d'intervention en dehors d'une surveillance clinique et d'un traitement symptomatique, puisque l'effet du traitement antibiotique sur la durée des diarrhées semble marginal (diminution de la durée des diarrhées de 1,32 jour).¹⁵ En cas de bactériémie, la prise en charge dépendra de l'espèce, des comorbidités du patient et de la sévérité de l'infection (tableau 1).

Les macrolides constituent le traitement de choix pour les entérites à *C. jejuni* ou *C. coli* lorsqu'un traitement antibiotique est indiqué, ce qui n'est souvent pas le cas. En l'absence de signes de sévérité, les bactériémies secondaires à des entérites à *C. jejuni* ou *C. coli*, prises en charge en ambulatoire, peuvent aussi être traitées par des macrolides. Toutefois, ces antibiotiques ne devraient pas être utilisés en cas d'infections sévères chez des patients hospitalisés ou en cas d'infections endovasculaires, des taux de résistance jusqu'à 8% ayant été rapportés.⁷ Les fluoroquinolones devraient être évitées en raison du taux de résistance croissant, atteignant 32 à 54% dans les séries européennes.^{6,7,11} Il en va de même pour les céphalosporines de 3^e génération, qui sont associées à une augmentation du risque de mortalité.⁷

TABLEAU 1

Traitement empirique des infections à *Campylobacter*

^a mise en évidence des hémocultures positives au décours d'une entérite en voie de résolution; ^b relais oral possible par azithromycine, amoxicilline ou amoxicilline/clavulanate (selon antibiogramme) après 48 heures si bonne évolution clinique. PO: per os; IV: intraveineuse.

Entérite

Entérite simple (absence de signes de sévérité, sujet immunocompétent):

- Traitement symptomatique

Entérite compliquée (fièvre, diarrhées sanglantes, hospitalisation, symptômes prolongés, immunosuppression):

- Azithromycine 500 mg 1 x/j PO pendant 3 jours ou 1000 mg en dose unique
- Clarithromycine 500 mg 2 x/j PO pendant 3 jours

Bactériémie

Patients ambulatoires, sans comorbidités, *Campylobacter non fetus*^a:

- Azithromycine 500 mg 1 x/j PO pendant 7-14 jours
- Amoxicilline/clavulanate 1 g PO 2 x/j pendant 7-14 jours

Patients hospitalisés, infection non sévère:

- Amoxicilline/clavulanate 2,2 g IV 3 x/j pendant 7-14 jours^b

Patients hospitalisés, infection sévère:

- Imipénème 500 mg 4 x/j IV ± gentamicine 5 mg/kg IV pendant 7-14 jours^b

Infection endovasculaire

- Imipénème 500 mg 4 x/j IV ± gentamicine 5 mg/kg 1 x/j pendant 4-6 semaines

En cas de bactériémie chez des patients hospitalisés avec une atteinte sévère ou d'infection à *C. fetus*, le traitement antibiotique doit être administré par voie intraveineuse. Dans ces situations, les carbapénèmes constituent l'antibiothérapie empirique de choix.^{7,8} En effet, les souches de *Campylobacter* sont en général sensibles à cette classe de médicaments.^{7,8} En cas d'infection sévère ou endovasculaire, certains auteurs recommandent l'association d'un traitement de gentamicine, dont les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont toujours très basses.⁷

Contrairement à *C. fetus*, qui est en général sensible à l'amoxicilline, *C. jejuni* exprime une bêta-lactamase, qui est inhibée par le clavulanate mais pas par les autres inhibiteurs de bêta-lactamases.⁷ L'association amoxicilline/clavulanate est donc active sur la majorité des souches de *Campylobacter* et peut constituer une alternative de traitement empirique intraveineux.¹¹ Toutefois, compte tenu d'échecs de traitement rapportés sous amoxicilline/clavulanate, cet agent devrait être évité dans la phase initiale en cas d'infection sévère ou endovasculaire.⁸

La durée du traitement d'une bactériémie non compliquée est en général de 7 à 14 jours,⁶ mais peut s'étendre jusqu'à 4 semaines en cas d'infections endovasculaires.^{6,8,12} La prise en charge des infections endovasculaires dépend de la présence

de matériel prothétique (prothèse vasculaire, pacemaker, valve) et implique une prise en charge multidisciplinaire.

PRONOSTIC

La mortalité associée aux infections invasives à *Campylobacter* peut atteindre 15 à 30% chez les patients hospitalisés avec des infections sévères ou des comorbidités.^{7,8} Les facteurs de risque indépendants de mortalité sont la présence d'un cancer, l'absence de manifestation clinique en dehors de la fièvre (en particulier l'absence de diarrhée), ainsi que l'absence de traitement antibiotique adéquat.⁷

CONCLUSION

La gastroentérite à *Campylobacter* est une infection fréquente, souvent spontanément résolutive sans traitement chez l'individu sain. L'infection à *C. fetus* se distingue des infections à *C. jejuni* et *C. coli* par sa propension aux infections endovasculaires et aux foyers infectieux profonds, le plus souvent en l'absence de symptômes digestifs. Les infections invasives à *Campylobacter* restent un phénomène marginal en ambulatoire, mais doivent être systématiquement recherchées chez l'hôte susceptible (patient âgé, comorbide ou immunosupprimé) et dans la population hospitalière. Les macrolides constituent le traitement de choix pour les cas de gastroentérite ambulatoire associés ou non à une bactériémie. En cas d'infection sévère ou endovasculaire, un traitement parentéral est requis et les carbapénèmes constituent le traitement empirique de premier choix en attendant l'antibiogramme.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Prélever des hémocultures en cas de gastroentérite fébrile chez le patient âgé ou immunosupprimé
- Un échantillon fécal positif pour *C. fetus* devrait conduire à la recherche systématique d'une infection invasive
- En cas de bactériémie à *C. fetus*, une source endovasculaire ou un foyer profond doit être systématiquement évoqué et recherché
- Lors d'infection sévère ou endovasculaire, il faut éviter les quinolones et les macrolides en raison du nombre croissant de résistances, et préférer un traitement de carbapénème jusqu'à réception de l'antibiogramme

1 Man SM. The Clinical Importance of Emerging *Campylobacter* Species. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:669-85. Disponible en ligne : www.nature.com/doi/10.1038/nrgastro.2011.191

2 Office fédéral de la santé publique. Rapport concernant la surveillance des zoonoses et des foyers de toxo-infection alimentaire 2018. Disponible en ligne : www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tiergesundheitsueberwachung/ueberwa-

chung-von-zoonosen.html

3 Nielsen H, Hansen KK, Gradel KO, et al. Bacteraemia As a Result of *Campylobacter* Species: a Population-Based Study of Epidemiology and Clinical Risk Factors. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:57-61.

4 Feodoroff B, Lauhio A, Ellström P, Rautelin H. A Nationwide Study of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Bacteremia in Finland over a 10-Year Period, 1998-2007, with Special Reference

to Clinical Characteristics and Antimicrobial Susceptibility. *Clin Infect Dis* 2011;53:e99-106.

5 Louwen R, Van Baarlen P, Van Vliet AHM, et al. *Campylobacter* Bacteremia: A Rare and Under-Reported Event? *Eur J Microbiol Immunol* 2012;2:76-87.

6 Pigrau C, Bartolome R, Almirante B, et al. Bacteremia Due to *Campylobacter* Species: Clinical Findings and Antimicrobial Susceptibility Patterns. *Clin Infect*

Dis 1997;25:1414-20.

7 *Pacanoski J, Lalande V, Lacombe K, et al. *Campylobacter* Bacteremia: Clinical Features and Factors Associated with Fatal Outcome. *Clin Infect Dis* 2008;47:790-6.

8 *Gazaigne L, Legrand P, Renaud B, et al. *Campylobacter Fetus* Bloodstream Infection: Risk Factors and Clinical Features. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:185-9.

9 *Wagenaar JA, Van Bergen MAP, Blaser MJ, et al. Campylobacter Fetus Infections in Humans: Exposure and Disease. Clin Infect Dis 2014;58:1579-86.
10 Blaser MJ, Newell DG, Stuart TA, Zechner EL. Pathogenesis of Campylobacter Fetus. In: Nachamkin I, Szymanski C, Blaser M (eds). Campylobacter. 3d éd. Washington, DC.: ASM Press, 2008 ; p. 401-28.

11 **Pacanowski J, Lalande V, Meynard JL. Bactériémie à Campylobacter : épidémiologie, manifestations cliniques, traitement et facteurs pronostiques. La Lettre de l'infectiologue 2010;25:20-5.
12 Cochenec F, Gazaigne L, Lesprit P, et al. Aortoiliac Aneurysms Infected by Campylobacter Fetus. J Vasc Surg 2008;48:815-20.
13 Harvala H, Ydring E, Brytting M, et al.

Increased Number of Campylobacter Bacteraemia Cases in Sweden, 2014. Clin Microbiol Infect 2016;22:391-3.
14 Bessède E, Solecki O, Sifré E, Labadi L, Mégraud F. Identification of Campylobacter Species and Related Organisms by Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight (MALDI-TOF) Mass Spectrometry. Clin Microbiol Infect 2011;17:1735-9.

15 Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A Meta-Analysis on the Effects of Antibiotic Treatment on Duration of Symptoms Caused by Infection with Campylobacter Species. Clin Infect Dis 2007;44:696-700.

* à lire

** à lire absolument