

Colites des antibiotiques

Objectifs pédagogiques

- Connaître les modalités et les indications du diagnostic microbiologique et endoscopique des colites des antibiotiques ;
- Connaître le traitement en fonction de la sévérité anatomo-clinique de la colite.

Introduction

Les colites des antibiotiques (ou associées aux antibiotiques) peuvent être définies comme les colites qui surviennent pendant un traitement antibiotique ou à son décours proche (6 à 8 semaines) et qui sont dues à une infection intestinale favorisée par l'antibiothérapie. Les formes les plus sévères des colites de l'antibiothérapie sont dues à *Clostridium difficile* et sont associées à une mortalité non négligeable qui pourrait sans doute en être réduite par une meilleure connaissance des modalités optimales du traitement par les différents médecins impliqués.

Physio-pathologie et étiologie des colites des antibiotiques (Fig. 1)

Les antibiotiques ne lèsent pas directement le côlon. À l'exception des

aminosides injectables, les antibiotiques amputent constamment la flore intestinale [1]. Du fait du déséquilibre écologique induit [2], des agents pathogènes qui résident en portage chronique sain dans le côlon (*Clostridium difficile* (rare en population générale (< 3 %), fréquent chez les patients hospitalisés au long cours), *Klebsiella oxytoca* (< 10 % de la population), plus rarement *Salmonella*) ou qui sont rencontrés au moment de l'antibiothérapie (*Clostridium difficile* dans l'environnement, en particulier hospitalier, autres pathogènes bactériens par contamination oro-fécale ou alimentaire) sont susceptibles de proliférer et donner lieu à une infection intestinale symptomatique.

Clostridium difficile est une bactérie à Gram positif anaérobie sporulée très répandue dans l'environnement. Seules les souches toxigènes, capables de produire la toxine A et / ou la toxine B, sont pathogènes. Les deux souches sont habituellement produites simultanément mais un faible pourcentage des souches ne produisent que la toxine B (ceci est important pour le diagnostic microbiologique, cf. infra). La bactérie elle-même n'est pas invasive. Les toxines A et B produites par la bactérie pénètrent dans l'entérocyte, inactivent les protéines de la superfamille Rho, conduisant à la désorganisation du cytosquelette et l'altération

L. Beaugerie,
F. Barbut

des jonctions serrées inter-cellulaires [3]. Les toxines induisent également la production de différentes cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, IL6...) au niveau de la lamina propria. Des lésions de colite de gravité variée s'ensuivent, avec une composante pathogénique ischémique, expliquant la production des pseudo-membranes caractéristiques. Depuis 2003, sévit en Amérique du Nord un nouveau variant de la bactérie (souche « NAP1 » ou « 027 ») caractérisé par une délétion au niveau du gène régulateur négatif *tcdC* responsable d'une hyperproduction *in vitro* des toxines A et B, et par la production d'une troisième toxine appelée toxine binaire [4]. La diffusion de ce nouveau variant s'est traduite par une fréquence et une sévérité accrues des infections à *Clostridium difficile*, une moindre sensibilité aux antibiotiques et un taux de rechutes particulièrement élevé [5]. Bien que déjà installé dans de nombreux pays d'Europe (notamment Royaume-Uni, Belgique, Pays-Bas, Allemagne) et signalé fin 2006 dans le Nord de la France [6], le nouveau variant n'est toujours pas endémique en France métropolitaine [7], mais fait l'objet d'une veille sanitaire spécifique. Ainsi, toute infection à *Clostridium difficile* répondant en France à des critères de sévérité fait l'objet d'une recherche secondaire microbiologique de phénotype « nouveau variant » après transmission de la souche à un laboratoire central.

Klebsiella oxytoca est une entérobactérie ubiquitaire à Gram négatif

■ L. Beaugerie (✉)

Service de Gastro-entérologie et Nutrition
Hôpital Saint-Antoine, Assistance publique,
Hôpitaux de Paris et université Pierre et Marie Curie,
184, rue du Faubourg Saint-Antoine, F-75571 Paris cedex 12, France

■ F. Barbut

Unité hospitalière de lutte contre les infections nosocomiales et laboratoire « *Clostridium difficile* »
associé au CNR des bactéries anaérobies et du botulisme,
Hôpital Saint-Antoine, Assistance publique
Hôpitaux de Paris et université Pierre et Marie Curie,
184, rue du Faubourg Saint-Antoine, F-75571 Paris cedex 12, France

E-mail : laurent.beaugerie@sat.aphp.fr

Tableau 1. Épidémiologie des diarrhées et/ou des colites des antibiotiques

	Pour 100 000 habitants en population générale	Pour 100 000 patients hospitalisés
Prescriptions antibiotiques	100 000	100 000
Diarrhée brève	5 000	6 000
Diarrhée brève non médicalisée liée à <i>Clostridium difficile</i>	1 500	3 000
Diarrhée des antibiotiques explorée en ambulatoire	15	
Colite	5	15
Colite sévère à <i>Clostridium difficile</i>	0,5	3
Colectomie/Décès	0,1-0,3	0,5-1,5

responsable de pneumopathies en population générale et d'infections nosocomiales. Cette bactérie produit de façon constitutionnelle une pénicillinase lui conférant une résistance naturelle aux bêta-lactamines (amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline). La responsabilité du germe dans les colites aiguës hémorragiques post-antibiothérapie a été récemment démontrée grâce à des études épidémiologiques [8] et à la reproduction des lésions chez l'animal [9]. La bactérie n'est pas invasive et serait responsable de lésions tissulaires coliques, souvent d'allure ischémique, via une ou plusieurs toxines [10].

L'observation d'infections à *Salmonella* au cours des traitements antibiotiques est ancienne. Expérimentalement chez l'animal, la dose infestante de *Salmonella* est divisée par 1 000 chez un animal pré-traité par antibiotiques [11]. Chez l'homme sous antibiotique, une souche de *Salmonella* naturellement résistante à l'antibiotique pris par un malade va pouvoir soudainement proliférer si elle était en situation de portage chronique ou s'implanter plus facilement après contamination oro-fécale, avec apparition potentielle de lésions de colite.

D'autres germes potentiellement responsables de colites infectieuses (*Shigella*, *E. coli* entéro-hémorragiques) ne se développent pas habituellement sous antibiotiques. Pour rappel, *Staphylococcus aureus* et le pyocyanique ne sont pas retenus comme agents potentiels de colites, quel que soit le contexte.

Epidémiologie (Tableau 1) et facteurs de risque des colites des antibiotiques

En population générale, sur 100 000 habitants, se produit en moyenne une exposition annuelle aux antibiotiques. On peut attendre 50 000 cas (50 %) de vraie diarrhée (plus de 3 selles pendant au moins 2 jours), dans la majorité des cas spon-

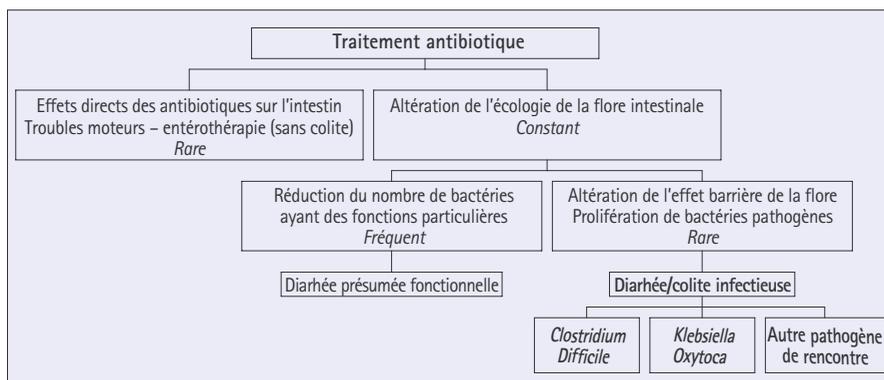


Figure 1. Physiopathologie des diarrhées et colites des antibiotiques [8]

tanément résolutive et sans fièvre [12], ceci correspondant à une « diarrhée fonctionnelle », attribuée notamment à la réduction des capacités fermentaires de la flore colique (Fig. 1) [13]. Si la toxine de *Clostridium difficile* était recherchée dans les selles, elle ne serait trouvée que chez 1 500 malades [14]. La plupart du temps, ces formes ambulatoires d'infections à *Clostridium difficile* cèdent spontanément très vite à l'arrêt de l'antibiothérapie responsable et ne sont ni diagnostiquées ni traitées comme telles. Seuls dix malades ont des examens complémentaires en ambulatoire (recherche de *Clostridium difficile* et de ses toxines) [14,15], et cinq sont hospitalisés avec exploration plus complète, comportant une endoscopie, permettant le diagnostic de colite des antibiotiques, le plus souvent liées à une infection à *Clostridium difficile*, plus rarement à *Klebsiella oxytoca* ou à d'autres germes (*Salmonella*++) (Fig. 2) [8]. Les formes sévères de ces colites sont pratique-

ment toujours dues à *Clostridium difficile*. Elles représentent environ 10 % des colites dues à ce germe et aboutissent environ entre une fois sur 5 et une fois sur 2 à la colectomie et/ou au décès [5,16].

En milieu hospitalier, sur 100 000 patients traités par antibiotiques, 60 000 développent une diarrhée nosocomiale

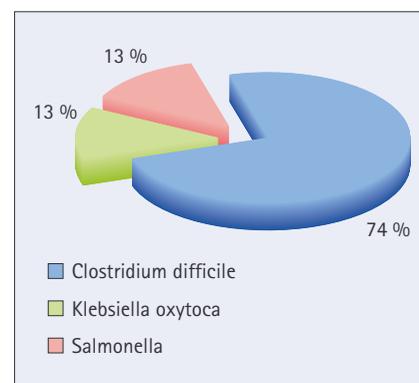


Figure 2. Répartition des causes infectieuses de colites des antibiotiques (à partir d'une série prospective de 93 colites aiguës infectieuses dont 31 colites des antibiotiques)

Tableau 2. Risque de colite des antibiotiques en fonction des agents pathogènes et des classes antibiotiques

	Clostridium difficile ²⁰	Klebsiella oxytoca ⁸
Risque élevé	Ampicilline, amoxicilline Céphalosporines Clindamycine Fluoroquinolones*	Ampicilline, amoxicilline Céphalosporines Pristinamycine
Risque intermédiaire	Tétracyclines Sulfamides Macrolides Chloramphénicol	
Risque faible	Vancomycine Métronidazole Bacitracine	Erythromycine Quinolones

* Surtout pour le nouveau variant de *Clostridium difficile* [21].

brève [17], liée environ une fois sur deux à *Clostridium difficile* (portage élevé du germe chez les malades hospitalisés et dans l'environnement hospitalier) [17,18]. L'incidence finale des formes sévères de colites à *Clostridium difficile* est plus fréquente qu'en population générale, du fait d'une population en moyenne plus âgée et atteinte de co-morbidités [5].

En combinant population générale et hospitalisée, les infections à *Clostridium difficile* sont fréquentes et leurs formes les plus sévères induisent une mortalité annuelle de plusieurs centaines de cas dans les pays développés [19]. Les principaux facteurs de risque d'infection à *Clostridium difficile* sont l'âge supérieur à 65 ans et l'administration d'antibiotiques. L'importance du risque en fonction des antibiotiques [8,20,21] est précisée

dans le tableau 2. À l'hôpital, les infections nosocomiales à *Clostridium difficile* sont favorisées par le caractère prolongé ou répété de l'hospitalisation, la densité et la promiscuité des patients [22].

Indications et modalités du diagnostic microbiologique (Tableau 3) des infections intestinales favorisées par les antibiotiques

Devant toute diarrhée des antibiotiques s'accompagnant de fièvre ou ne cédant pas dans les 24 h suivant l'arrêt de l'antibiotique incriminé, il est justifié de prescrire en routine une recherche de *Clostridium difficile* [23]. En complément, une culture des selles sur

milieu sélectif pour *Klebsiella oxytoca* est justifiée d'emblée en cas de diarrhée hémorragique et une coproculture standard (milieux sélectifs pour *Salmonella*, *Shigella* et *Campylobacter*) est justifiée secondairement en cas de recherche rapide de *Clostridium difficile* négative

Pour *Clostridium difficile*, la technique de référence est le test de cytotoxicité des selles : cette méthode est longue, délicate et coûteuse. Les techniques de recherche rapide de toxines A et B sont spécifiques (> 90 %) et ont une sensibilité moyenne de 80 % [23,24]. La culture sur milieu sélectif est une méthode très sensible mais peu spécifique car elle ne prédit pas le caractère toxigène de la souche. En cas de culture positive, le pouvoir toxigène de la souche isolée doit être recherché. Récemment, des tests dépistant un antigène spécifique de *Clostridium difficile* (la glutamate deshydrogénase) ont été commercialisés : leur valeur prédictive négative est supérieure à 99 % et ils devraient être bientôt utilisés comme méthode de dépistage rapide, les selles positives devant être confirmées par un test dépistant les toxines.

En cas de lésions de colite identifiées en endoscopie (cf. indications infra), il est justifié de prescrire :

- Dans les selles : recherche rapide de toxines A et B de *Clostridium diffi-*

Tableau 3. Modalités et indications du diagnostic microbiologique des colites des antibiotiques

	Examen	Indication
À partir des selles avant la coloscopie	Recherche rapide de toxines (A et B, à défaut B seulement) par technique immuno-enzymatique ET Culture sur milieu sélectif pour <i>Clostridium difficile</i>	Toute diarrhée des antibiotiques s'accompagnant de fièvre ou ne cédant pas dans les 24 heures suivant l'arrêt de l'antibiotique Toute diarrhée nosocomiale
	Culture sur milieu sélectif pour <i>Klebsiella oxytoca</i>	Diarrhée hémorragique sous antibiotiques
	Coproculture standard (milieux sélectifs pour <i>Salmonella/Shigella/Campylobacter/Yersinia</i>)	Toute diarrhée des antibiotiques avec recherche rapide de toxine de <i>Clostridium difficile</i> négative
Pendant la coloscopie	À partir de 3 biopsies muqueuses en territoire lésé (dans de l'eau stérile ou du sérum salé, transport le plus rapide en microbiologie si possible à 4°C) : Culture sur milieux sélectifs pour <i>Salmonella/Shigella, Campylobacter, Yersinia</i> et <i>Klebsiella oxytoca</i>	Optimisation du diagnostic microbiologique ²⁵ , inutile si aspect endoscopique typique de colite pseudo-membraneuse
	À partir d'un échantillon de l'aspirat du liquide fécal intra-colique (prélèvement par cathéter, transport le plus rapide en microbiologie, si possible à 4°C) Mêmes recherches qu'à partir d'un échantillon de selles	Cas où les examens de selles appropriés n'ont pas été faits avant la coloscopie

cile et coproculture « standard » (milieux sélectifs pour *Salmonella-Shigella-Campylobacter* et milieux sélectifs pour *Clostridium difficile* et *Klebsiella oxytoca*);

- À partir de biopsies muqueuses en territoire lésé (3 biopsies dans l'eau stérile ou le sérum physiologique, transportées si possible rapidement et à 4°C dans le service de microbiologie) : culture sur milieux sélectifs standard et milieu sélectif pour Si un échantillon de selles n'a pas été envoyé en microbiologie avant la coloscopie, un aspirat du contenu fécal intra-colique (recueilli via un cathéter d'aspiration dans un tube stérile), avec les mêmes demandes que pour un échantillon de selles, peut être adressé en microbiologie avec des performances diagnostiques attendues équivalentes [25];
- En cas de diarrhée nosocomiale chez un patient adulte hospitalisé, la recherche systématique des toxines de *C. difficile* est préconisée.

Indications, modalités et résultats de la coloscopie

Indications

Une coloscopie est indiquée devant une diarrhée des antibiotiques :

- d'emblée, en cas de forte présomption clinique de colite sous-jacente (diarrhée hémorragique, syndrome dysentérique), de présomption de colite grave sous-jacente (météorisme abdominal et douleur, défense) après avoir éliminé une perforation colique par tomodynamométrie, et en présence de facteurs cliniques prédictifs de sévérité des colites à *Clostridium difficile* (âge > 60 ans, fièvre > 38,4°C) [26];
- secondairement, a) si les explorations biologiques d'une diarrhée des antibiotiques mettent en évidence l'un des éléments suivants, facteurs de gravité potentiels d'une colite sous-jacente à *Clostridium difficile* : hyperleucocytose sanguine > 15 G/L, créatininémie > 200 µmol/L sans

Tableau 4. Précautions d'hygiène particulières concernant les actes d'endoscopie digestive chez des patients atteints d'infection à *Clostridium difficile*

Patients concernés	Tous les malades ayant une endoscopie digestive pour diarrhée des antibiotiques (donc suspects jusqu'à preuve du contraire d'avoir une infection à <i>Clostridium difficile</i>)
Textes réglementaires	Note DHOS/E2/DGS/335 du 01/09/06 Avis du Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) du 26/08/06 et du 04/12/06 Haute autorité en Santé. Avis relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à <i>Clostridium difficile</i> dans les établissements de santé français (20 juin 2008)
En salle d'endoscopie	Port de gants et d'un tablier ou d'une surblouse à manches longues pour tout contact avec le patient Lavage des mains (lavage des mains à l'eau et au savon doux puis désinfection par friction hydro-alcoolique) après tout contact avec le patient Désinfection des surfaces et des sols par de l'eau de javel diluée au 1/5 ^e après examen (ceci peut justifier d'inscrire le patient en dernier dans l'ordre de passage dans une salle)
Traitement des endoscopes après examen	Pas de mesure particulière

insuffisance rénale chronique connue, hypoalbuminémie < 25 g/L [16,26]; b) si les explorations microbiologiques sont négatives.

La justification de la coloscopie est d'optimiser potentiellement le diagnostic microbiologique de la diarrhée des antibiotiques (cf. paragraphe précédent), de chercher l'aspect pseudo-membraneux quasi pathognomonique de colite à *Clostridium difficile*, de chercher des signes endoscopiques de colite grave (ulcérations mettant à nu la musculature) et le cas échéant, d'affaiblir une dilatation colique aiguë.

Précautions d'hygiène particulières (Tableau 4)

Par définition, tout malade ayant une coloscopie pour diarrhée des antibiotiques est suspect d'avoir une infection intestinale à *Clostridium difficile* et des précautions d'hygiène spécifiques doivent être respectées en salle d'endoscopie (note DHOS/E2/DGS/335 du 1^{er} septembre 2006, avis du Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) du 26 août 2006 et du 4 décembre 2006) : port d'un tablier ou d'une surblouse à manches longues et de gants pour tout contact avec le patient, lavage des mains à l'eau et au

savon doux, puis, après séchage complet, désinfection des mains par friction hydro-alcoolique après retrait des gants ou contact avec le patient, lavage des sols et des surfaces par de une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5 % de chlore actif (eau de javel diluée au 1/5^e) après passage du patient en salle d'examen. Ce dernier point est particulièrement contraignant dans le cadre du programme d'une salle d'endoscopie et peut faire discuter de réaliser l'examen endoscopique des patients suspects d'infection à *Clostridium difficile* (c'est-à-dire devant avoir une coloscopie pour diarrhée sous antibiotiques) en dernier dans l'ordre de passage de la salle, afin de pouvoir respecter au mieux les précautions d'hygiène.

En ce qui concerne le traitement des endoscopes utilisés chez des patients suspects d'infection à *Clostridium difficile*, aucune mesure particulière n'est requise

Résultats

L'aspect endoscopique le plus fréquent des colites à *Clostridium difficile* est celui de colite pseudomembraneuse (Fig. 3A), quasi-pathognomonique de cette infection dans le cadre d'une colite des antibiotiques : il s'agit de plaques jaunâtres en relief, rondes ou

ovales posées sur la muqueuse, de 2 à 20 mm de diamètre, diffuses ou épar-
sées. La muqueuse alentour est d'aspect
normal ou peu modifié (perte du
contraste vasculaire, érythème simple).
Les plaques pseudo-membraneuses
peuvent être décollées par une pince
à biopsie fermée, laissant une
muqueuse sous-jacente abrasée. En
histologie, les pseudomembranes cor-
respondent au « jaillissement » d'un
exsudat fibrino-leucocytaire à travers
une nécrose épithéliale localisée, s'éta-
lant ensuite sur la muqueuse alentour.
Dans les formes mineures de colite à
Clostridium difficile sont possibles des
aspects d'érythème diffus pseudo-RCH
ou segmentaire, avec possibles micro-
érosions. Dans les formes les plus
sévères de colite à *Clostridium difficile*
sont possibles des aspects de colites
ulcérées avec ulcérations de profon-

deur variée. Lorsque la musculature est
à nu, il faut parler de colite aiguë
grave (par analogie aux colites inflam-
matoires) [27,28].

L'aspect endoscopique typique de
colite à *Klebsiella oxytoca* (Fig. 3B) est
proche de celui des colites ischémiques
: la muqueuse est œdématisée,
érythémateuse, spontanément hémor-
ragique par plages (aspect tigré possi-
ble), saignant facilement au contact.
Des ulcérations sont également possi-
bles. Les lésions sont souvent segmen-
taires, de limites abruptes, volontiers
coliques droites et respectant le plus
souvent le rectum. Néanmoins, des
formes pancoliques et une atteinte
rectale sont possibles.

Des colites des antibiotiques à d'autres
germes pathogènes que *Clostridium
difficile* et *Klebsiella oxytoca* sont pos-
sibles (notamment *Salmonella*), avec
leurs aspects endoscopiques corres-
pondants. Il arrive enfin qu'au terme
de l'enquête microbiologique, aucune
infection intestinale ne soit mise en
évidence. Le diagnostic se circonscrit
alors, en fonction de l'histologie et de
l'évolution, entre une colite aiguë
auto-limitée inclassée et une première
poussée de MICI [29,30].

Indications des autres examens complémentaires

Des examens biologiques sanguins de
débrouillage (NFS, CRP, Plaquettes,
créatininémie) sont justifiés devant

toute diarrhée des antibiotiques se
prolongeant plus de 48 h ou associée
d'emblée à une fièvre modérée
($< 38,5^{\circ}\text{C}$).

Des examens biologiques supplémen-
taires (albuminémie, ionogramme
complet et un bilan hépatique) sont
justifiée en présence de facteurs
cliniques de sévérité de la diarrhée
(âge > 60 ans, diarrhée hémorragique,
diarrhée profuse, fièvre $> 38,4^{\circ}\text{C}$).

Un examen tomodensitométrique est
nécessaire en urgence, avant la
coloscopie, en cas de météorisme
abdominal important, de douleurs
abdominales permanentes et/ou signes
pariétaux (défense contracture) faisant
suspecter une atteinte péritonéale. Une
perforation colique avérée (gaz dans
le péritoine) contre-indique la colos-
copie mais l'existence d'une dilatation
colique aiguë (définie par un diamètre
de la lumière du côlon transverse
supérieur à 6 cm en un point quel-
conque) indique une coloscopie totale,
notamment pour affaïsser la dilatation
et mettre en place une sonde de drai-
nage gazeux [27,28].

En fonction du degré d'atteinte trans-
murale des lésions, le scanner peut
montrer un épaississement pariétal
colique franc (avec parfois un aspect
festonné en accordéon de la muqueuse
et de la sous-muqueuse assez souvent
rencontré dans les colites à *Clostridium
difficile*) et donner ce fait des indica-
tions sur la localisation et l'étendue de

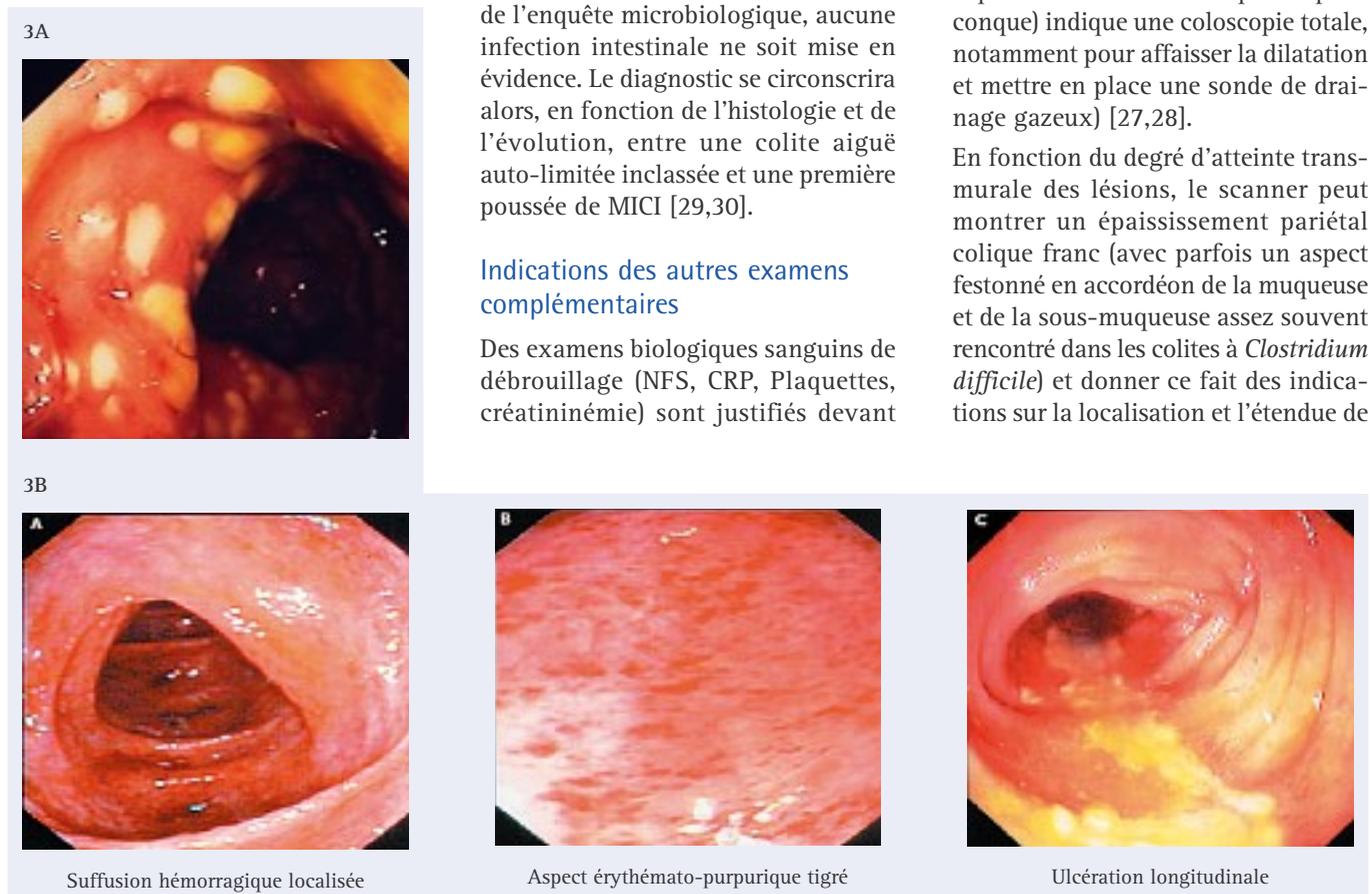


Figure 3. Aspect endoscopique typique de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* (3A) et aspects endoscopiques de colite à *Klebsiella oxytoca*

Tableau 5. Modalités du traitement des colites des antibiotiques à *Clostridium difficile* en fonction de la sévérité de l'infection

Formes non sévères • Absence des éléments cliniques, biologiques et endoscopiques de sévérité (cf. infra)	<ul style="list-style-type: none"> • Métronidazole per os 250 mg x 4 pendant 10 jours^{26,33} • En l'absence d'amélioration clinique et biologique (CRP, leucocytes) en 72 heures, passer au traitement des formes sévères
Formes sévères [16,19,26] : • Présence d'au moins deux des éléments suivants [26] : âge > 60 ans, fièvre > 38,4°C, leucocytes sanguins > 15 G/L*, albuminémie < 25 G/L, créatininémie > 200 µmol/L* • ET/OU choc septique • ET/OU présence d'une ascite ^{31, 32} ou d'une dilatation colique aiguë [27,28] • ET/OU présence de pseudomembranes ou d'ulcères profonds en endoscopie	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycine per os 125 mg x 4 pendant 10 à 14 jours • En l'absence d'amélioration clinique et biologique (CRP, leucocytes) du traitement précédent en 72 heures, perfusion de 300 mg/kg d'immunoglobulines polyvalentes humaines [34] • En l'absence d'amélioration du traitement précédent en 48-72 heures, colectomie subtotale en urgence avec iléostomie et sigmoïdostomie [37]
Cas particulier d'une intolérance alimentaire complète au cours du traitement d'une forme sévère	<ul style="list-style-type: none"> • Tenter d'administrer la vancomycine par sonde naso-gastrique ou lavements (4 x 500 mg/jour) • Métronidazole par voie intraveineuse (500 mg x 4/jour pendant 10 à 14 jours)
Traitement endoscopique de la dilatation colique aiguë	<ul style="list-style-type: none"> • Colo-exsufflation et pose d'une sonde de drainage gazeux intra-colique pendant l'endoscopie^{27,28}

* Éléments considérés par certains comme traduisant une forme sévère à eux seuls [16].

la colite. Par ailleurs, l'examen tomodensitométrique confirme ou infirme l'existence d'une ascite, facteur indépendant de sévérité d'une infection à *Clostridium difficile* [31,32].

L'examen tomodensitométrique peut être indiqué secondairement en présence de facteurs biologiques (hypoalbuminémie < 25 G/L, hyperleucocytose > 15 G/L, créatinémie > 200 µmol/L) ou endoscopiques (ulcères mettant à nu la musculature) de sévérité de la colite, à la recherche d'une ascite et d'une perforation.

Traitement initial des colites à *Clostridium difficile* (Tableau 5)

Les premiers essais thérapeutiques contrôlés des colites à *Clostridium difficile* ont montré une efficacité équivalente du métronidazole et de la vancomycine [33]. Compte tenu qu'il faut limiter l'utilisation de la vancomycine pour éviter la sélection d'entérocoques résistants aux glycopeptides, le traitement des formes non sévères (cf. éléments de sévérité dans le tableau 5) des colites à *Clostridium difficile* repose sur le métronidazole per os à la dose de 4 fois 250 mg par jour pendant 10 jours. L'amélioration clinique et biologique (diminution significative voire normalisation du

taux sérique de la CRP) doit intervenir dans les 72 premières heures.

Un essai thérapeutique contrôlé récent a montré une réponse thérapeutique supérieure de la vancomycine (97 %) par rapport au métronidazole (76 %) dans les formes sévères de diarrhée à *Clostridium difficile* [26]. Il est donc maintenant recommandé, en cas de non réponse au métronidazole ou d'emblée dans toutes les formes sévères de colites à *Clostridium difficile*, d'utiliser la vancomycine per os à la dose de 125 mg x 4/jour pendant 10 à 14 jours [19]. En cas d'iléus, la vancomycine peut être administrée via une sonde naso-gastrique ou par lavements, mais il est prudent d'y associer du métronidazole 500 mg x 3/jour par voie intraveineuse, dont la biodisponibilité dans la lumière colique est peu différente de la voie orale (grâce à l'élimination biliaire du produit actif et son exsudation à travers les lésions coliques). En cas de non-réponse (diarrhée, CRP, leucocytes) de la vancomycine après 48-72 heures de ce traitement, deux études ouvertes suggèrent d'essayer l'immunisation passive d'urgence par 300 mg/kg d'immunoglobulines humaines contenant des anticorps dirigés contre *Clostridium difficile* et ses toxines [34,35]. Si cette mesure médicale de sauvetage n'amène pas d'amélioration clinique et biologique en 48-72 heures, doit se discuter

une colectomie subtotale avec double stomie, qui évite un décès fatal si l'infection se poursuit, mais est néanmoins grevée d'une mortalité périopératoire de l'ordre de 50 % [36,37]. A noter que le traitement des formes sévères relève de la prise en charge médico-chirurgicale et qu'une intervention chirurgicale en urgence peut être requise à tout moment du traitement en cas de survenue d'une perforation colique avérée.

Il est utile de rappeler qu'il n'est pas recommandé de faire une coproculture de contrôle pour confirmer l'efficacité d'un traitement car environ 30 % des patients restent positifs (toxines et/ou culture), malgré la guérison clinique.

Traitement des colites des antibiotiques non liées à *Clostridium difficile*

Les colites à *Klebsiella oxytoca* guérissent habituellement très vite et spontanément en 24-48 h à l'arrêt de l'antibiotique responsable (le plus souvent bêta-lactamines, céphalosporines et pristinamycine). Si ce n'est pas le cas, un traitement oral de cinq jours par ciprofloxacine (1 g/jour) est indiqué [8,9]. Si une colite à *Salmonella* est mise en évidence, un traitement antibiotique potentiellement actif sur la

bactérie (type ciprofloxacine ou amoxicilline-acide clavulanique) mais bien sûr différent de celui sous lequel s'est développé la colite, doit être mis en œuvre en attendant les résultats de l'antibiogramme. Si aucun germe n'est mis en évidence [38], la colite va régresser le plus souvent spontanément en quelques jours [29]. Si tel n'est pas le cas, de nouvelles biopsies sont justifiées pour tenter de faire la preuve d'une éventuelle première poussée de MICI [39].

Traitement des formes récidivantes de colites à *Clostridium difficile*

Environ 20 % des colites à *Clostridium difficile* récidivent (récidive vraie ou réinfection), que le métronidazole ou la vancomycine aient été utilisés, typiquement 4 semaines après la première infection. Après un deuxième épisode, le risque de troisième épisode est de 40 %. Il atteint 60 % après 3 épisodes [40]. Il a été démontré que les malades qui récidivent ont une réponse immunitaire humorale (en particulier un taux d'IgG sériques anti toxine A) insuffisante à la première infection [41,42]. Après avoir documenté par examens de selles la récurrence, il est licite de reprendre l'antibiotique utilisé avec succès pour traiter le premier épisode (les résistances acquises du germe sont exceptionnelles). La coprescription de *Saccharomyces boulardii* à la dose de 500 mg × 2/jour pendant un à trois mois réduit dans ce contexte de moitié le risque de 3^e poussée [43]. Quand les formes récidivantes s'installent, la vaccination a donné des résultats préliminaires prometteurs [44] mais n'est toujours pas disponible. L'immunisation passive répétée (perfusions de 300-500 mg/kg d'immunoglobulines polyvalentes humaines) a été utilisée dans ce contexte avec des résultats prometteurs [45] et expérience personnelle]. L'alternative de restauration d'une flore ne tolérant pas le portage de *Clostridium difficile* par « transplanta-

tion de flore » (administration d'un échantillon de selles d'un proche (après y avoir vérifié l'absence de pathogènes) par lavement [46] ou pulvérisation par cathéter au cours d'une coloscopie [47] a aussi donné de bons résultats en utilisation préliminaire ouverte, mais ce traitement pose des problèmes d'acceptabilité.

Prévention et hygiène [48]

Des recommandations pour la prévention et le contrôle des infections à *Clostridium difficile*, plus grandes pourvoyeuses de colites des antibiotiques, ont été publiées en mai 2006 par le CTINILS et reprises par la Haute Autorité en Santé dans un avis du 20 juin 2008 (<http://www.cclinparis-nord.org/ICD/hcsp200608.pdf>). La prévention primaire repose avant tout sur une politique raisonnée de l'antibiothérapie. La réduction de l'utilisation de certains antibiotiques à risque (clindamycine, céphalosporines, fluoroquinolones) a été ainsi déjà corrélée en milieu hospitalier à une diminution significative de l'incidence des infections à *Clostridium difficile* [49].

En milieu hospitalier, la prévention de la transmission croisée des infections à *Clostridium difficile* requiert avant tout un diagnostic précoce de ces infections afin de mettre en place des précautions « contact ». Ces mesures tiennent compte de la grande résistance des spores dans l'environnement et comprennent : a) l'isolement géographique en chambre seule des patients infectés ; b) la désinfection quotidienne des locaux par l'hypochlorite de sodium à 0,5 % de chlore actif (eau de Javel diluée au 1/5e) ; c) le port de gants systématique pour tout contact avec un patient infecté ou son environnement proche ; d) le renforcement de l'hygiène des mains au retrait des gants (lavage à l'eau et au savon suivi d'une friction hydro-alcoolique) : l'étape de lavage est importante pour enlever une partie des spores de *Clostridium difficile* par un effet mécanique et l'étape de friction

permet d'agir de manière plus efficace sur les autres bactéries potentiellement manuportées ; e) le maintien des précautions « contact » pendant toute la durée de la diarrhée.

Conclusion

Les colites des antibiotiques constituent un domaine transversal de la médecine faisant intervenir potentiellement les médecins généralistes, les gastro-entérologues, les infectiologues, les chirurgiens digestifs les réanimateurs et les hygiénistes. Les gastro-entérologues ont un rôle essentiel à jouer dans la prise en charge de ces colites, notamment des formes sévères de colites à *Clostridium difficile*, du fait de leur savoir-faire acquis dans la prise en charge des formes graves de colites inflammatoires.

Références

1. De La Cochetière MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Dore J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol* 2005;43:5588-92.
2. De La Cochetière MF, Durand T, Lalande V, Petit JC, Potel G, Beaugerie L. Effect of Antibiotic Therapy on Human Fecal Microbiota and the Relation to the Development of *Clostridium difficile*. *Microb Ecol* 2008.
3. Just I, Hofmann F, Aktories K. Molecular mode of action of the large clostridial cytotoxins. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000;250:55-83.
4. Bartlett JG, Perl TM. The new *Clostridium difficile* – what does it mean? *N Engl J Med* 2005;353:2503-5.
5. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, Rene P, Monczak Y, Dasal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9.

6. Tachon M, Cattoen C, Blanckaert K, Poujol I, Carbonne A, Barbut F, Petit JC, Coignard B. First cluster of *C. difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027 associated disease in France: preliminary report. *Euro Surveill* 2006; 11:E060504 1.
7. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, Drudy D, Fitzpatrick F, Wiuff C, Brown DJ, Coia JE, Pituch H, Reichert P, Even J, Mossong J, Widmer AF, Olsen KE, Allerberger F, Notermans DW, Delmee M, Coignard B, Wilcox M, Patel B, Frei R, Nagy E, Bouza E, Marin M, Akerlund T, Virolainen-Julkunen A, Lyytikäinen O, Kotila S, Ingebretsen A, Smyth B, Rooney P, Poxton IR, Monnet DL. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008;13.
8. Beaugerie L, Metz M, Barbut F, Bellaiche G, Bouhnik Y, Raskine L, Nicolas JC, Chatelet FP, Lehn N, Petit JC, Group TICS. *Klebsiella oxytoca* as an agent of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:370-6.
9. Hogenauer C, Langner C, Beubler E, Lippe IT, Schicho R, Gorkiewicz G, Krause R, Gerstgrasser N, Krejs GJ, Hinterleitner TA. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med* 2006;355:2418-26.
10. Minami J, Saito S, Yoshida T, Uemura T, Okabe A. Biological activities and chemical composition of a cytotoxin of *Klebsiella oxytoca*. *J Gen Microbiol* 1992;138 (Pt 9):1921-7.
11. Bohnhoff M, Miller CP, Martin WR. Resistance of the mouse's intestinal tract to experimental salmonella infection. *J Exp Med* 1964;120:805-16.
12. Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, Atlan P, Lalande V, Cousin P, Cadilhac M, Petit JC. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:905-12.
13. Beaugerie L, Petit JC. The gut microflora and the pathogenesis of gastrointestinal disease: antibiotic-associated diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, in press.
14. Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Sweden. The Swedish *C. difficile* Study Group. *Clin Infect Dis* 1998;26:141-5.
15. Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, Lee ML, Platt R. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 1994;169:127-33.
16. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Cmaj* 2004;171:466-72.
17. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, Svenungsson B. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43-50.
18. Barbut F, Corthier G, Charpak Y, Cerf M, Monteil H, Fosse T, Trevoux A, De Barbeyrac B, Boussougant Y, Tigaud S, Tytgat F, Sedallian A, Duborgel S, Collignon A, Le Guern ME, Bernasconi P, Petit JC. Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients. A French multicenter study. *Arch Intern Med* 1996;156:1449-54.
19. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-40.
20. Blanckaert K, Coignard B, Grandbastien B, Astagneau P, Barbut F. [Update on *Clostridium difficile* infections]. *Rev Med Interne* 2008;29:209-14.
21. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41:1254-60.
22. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, McMullen KM, Mayfield JL, McDonald LC, Fraser VJ. Evaluation of *Clostridium difficile*-associated disease pressure as a risk factor for *C difficile*-associated disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1092-7.
23. Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:411-6.
24. Delmee M, Van Broeck J, Simon A, Janssens M, Avesani V. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a plea for culture. *J Med Microbiol* 2005;54:187-91.
25. Barbut F, Beaugerie L, Delas N, Fossati-Marchal S, Aygalenq P, Petit JC. Comparative value of colonic biopsy and intraluminal fluid culture for diagnosis of bacterial acute colitis in immunocompetent patients. *Infectious Colitis Study Group. Clin Infect Dis* 1999;29:356-60.
26. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-7.
27. Beaugerie L, Ngo Y, Goujard F, Gharakhanian S, Carbonnel F, Luboinski J, Malafosse M, Rozenbaum W, Le Quintrec Y. Etiology and management of toxic megacolon in patients with human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 1994;107:858-63.
28. Triadafilopoulos G, Hallstone AE. Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1991;101:685-91.
29. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;107:755-63.
30. Beaugerie L. La démarche diagnostique. In: Rampal P, Beaugerie L, Marteau P, Corthier G, eds. *Colites infectieuses de l'adulte*. Paris: John Libbey Eurotext, 2000:217-242.
31. Zuckerman E, Kanel G, Ha C, Kahn J, Gottesman BS, Korula J. Low albumin gradient ascites complicating severe pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1997;112:991-4.
32. Rubin MS, Bodenstern LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:350-4.
33. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, Lee JT, Jr. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
34. Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, Warny M, Castagliuolo I, LaMont JT,

- Kelly CP. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 1997;41:366-70.
35. McPherson S, Rees CJ, Ellis R, Soo S, Panter SJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum* 2006;49:640-5.
 36. Lipsett PA, Samantaray DK, Tam ML, Bartlett JG, Lillemo K. Pseudomembranous colitis: a surgical disease? *Surgery* 1994;116:491-6.
 37. Bradbury AW, Barrett S. Surgical aspects of *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg* 1997;84:150-9.
 38. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, Jorup C, Grillner L, Ljungh A, Mollby R. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1077-85.
 39. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:318-32.
 40. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1769-75.
 41. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390-7.
 42. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-93.
 43. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL, Noorani Z, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *Jama* 1994;271:1913-8.
 44. Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, Giannasca PJ, Lee CK, Warny M, Monath TP, Kelly CP. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005;128:764-70.
 45. Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:882-4.
 46. Gustafsson A, Lund-Tonnesen S, Berstad A, Midtvedt T, Norin E. Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:721-7.
 47. Persky SE, Brandt LJ. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3283-5.
 48. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tull P, Gastmeier P, van den Broek PJ, Colville A, Coignard B, Dahan T, Debast S, Duerden BI, van den Hof S, van der Kooi T, Maarleveld HJ, Nagy E, Notermans DW, O'Driscoll J, Patel B, Stone S, Wiuff C. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 Suppl 5:2-20.
 49. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998;128:989-95.

Les 5 points forts

- ❶ *Klebsiella oxytoca* est l'agent de la majorité des colites hémorragiques des antibiotiques et des bactéries pathogènes autres que *Clostridium difficile*, telles que *Salmonella*, peuvent être responsables de colites des antibiotiques. Le nouveau variant de *Clostridium difficile*, responsable d'infections globalement plus sévères et plus souvent récidivantes, n'est pas encore endémique en France mais fait l'objet d'une veille sanitaire ;
- ❷ Devant toute suspicion clinique d'infection intestinale à *Clostridium difficile*, il faut demander dans les selles la recherche des toxines (A et B, à défaut B seulement) par test immuno-enzymatique rapide ET culture du germe sur milieu sélectif ;
- ❸ Les formes sévères de colites à *Clostridium difficile* se définissent par des signes clinico-biologiques de gravité (au moins 2 des éléments suivants : âge > 60 ans, fièvre > 38,4°C, hyperleucocytose > 15 G/L, hypoalbuminémie < 25 G/L, créatininémie > 200 µmol/L) ET/OU la présence d'une ascite ET/OU la présence d'un choc septique ET/OU une colite anatomiquement pseudo-membraneuse et/ou sévère (ulcérations profondes, dilatation colique) ;
- ❹ Le recours à la vancomycine orale d'emblée (125 mg × 4/jour) est licite dans les formes sévères de colites à *Clostridium difficile*. En cas de non-réponse à la vancomycine, une perfusion unique d'immunoglobulines humaines (300 mg/kg) est justifiée pour tenter d'éviter la colectomie subtotal de sauvetage ;
- ❺ Des mesures d'hygiène spécifiques sont à prendre en endoscopie lors du passage d'un patient suspect d'infection à *Clostridium difficile* (port de gants et de surblouse, lavage des mains après l'examen à l'eau et au savon puis désinfection par friction hydro-alcoolique, désinfection du sol et des surfaces après passage du patient par de l'hypochlorite de sodium 0,5 % de chlore actif [eau de javel diluée au 1/5]).

Propositions de questions à choix unique

Question 1

Devant une colite à *Clostridium difficile*, l'un des éléments suivants n'est pas en soi un facteur de gravité :

- A. Hypo-albuminémie < 25 g/L
- B. Nombre de selles > 6/24 h
- C. Présence d'une ascite
- D. Fièvre > 38,4°C
- E. Ulcérations profondes en endoscopie

Question 2

Une des techniques suivantes n'est pas appropriée pour l'identification des infections intestinales à *Clostridium difficile* :

- A. Recherche d'antigène spécifique de *Clostridium difficile* dans les selles
- B. Culture du germe sur milieu sélectif à partir des selles
- C. Recherche de toxines de *Clostridium difficile* à partir d'un aspirat du contenu fécal liquide intra-colique prélevé pendant la coloscopie
- D. Recherche de toxines de *Clostridium difficile* à partir d'une biopsie colique
- E. Recherche de toxines de *Clostridium difficile* à partir des selles

Question 3

Une seule des affirmations suivantes concernant le traitement des colites à *Clostridium difficile* est fautive :

- A. Le métronidazole per os (4 × 250 mg/j 10 jours) et la vancomycine per os (4 × 125 mg/j 10 jours) ont une efficacité équivalente au cours des formes non sévères de colites à *Clostridium difficile*
- B. Le métronidazole per os (4 × 250 mg/j 10 jours) et la vancomycine per os (4 × 125 mg/j 10 jours) ont une efficacité équivalente au cours des formes sévères de colites à *Clostridium difficile*
- C. En cas d'intolérance alimentaire, le métronidazole peut être administré par voie intra-veineuse sans compromettre son efficacité potentielle
- D. La vancomycine est inefficace par voie veineuse
- E. La perfusion unique d'immunoglobulines humaines polyvalentes (300 mg/kg) est l'ultime recours du traitement médical avant la colectomie subtotal de sauvetage au cours des formes sévères de colites à *Clostridium difficile*

Question 4

Parmi les mesures d'hygiène suivantes, quelle est celle qui n'est pas appropriée vis-à-vis d'un patient ayant une colite documentée à *Clostridium difficile* :

- A. Isolement en chambre individuelle
- B. Port de gants et d'une blouse ou d'un tablier à manches longues pour tout contact avec le malade
- C. Lavage des mains après retrait des gants à l'eau et au savon puis friction hydro-alcoolique
- D. Port de masque
- E. Lavage quotidien des surfaces et des sols de la chambre par de l'eau de javel diluée au 1/5^e