

Colites de l'antibiothérapie

Laurent Beaugerie
Service de Gastro-Entérologie et Nutrition
Hôpital Saint-Antoine
Paris



Professeur Laurent BEAUGERIE

Colite associée des antibiotiques

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

27

èmes
Journées de
Formation Continue

JFHOD 2009

19-22 mars 2009

Palais des congrès PARIS

Conflits d'intérêts

- Aucun

Définition

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

Traitement antibiotique

Effets directs des antibiotiques
sur l'intestin

Troubles moteurs - entéropathie de l'intestin grêle (sans colite)

Rare

Altération de l'écologie de la flore intestinale

Constant

Réduction du nombre de bactéries ayant
des fonctions particulières

Fréquent

Diarrhée présumée fonctionnelle

Altération de l'effet barrière de la flore
Prolifération de bactéries pathogènes

Rare

Diarrhée/colite infectieuse

***Clostridium
Difficile***

***Klebsiella
Oxytoca***

**Autre pathogène
de rencontre**

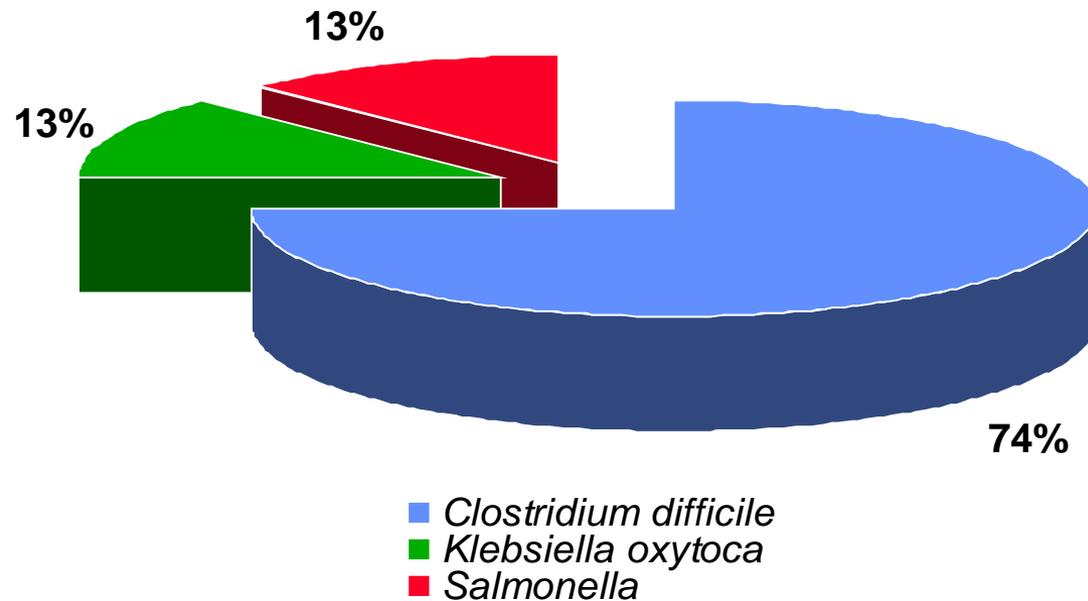
Epidémiologie des diarrhées et/ ou des colites des antibiotique



Prescriptions antibiotiques	100 000		100 000
Diarrhée brève	5 000		6 000
Diarrhée brève non médicalisée liée à <i>Clostridium difficile</i>	1500		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

Répartition des causes infectieuses de colites des antibiotiques

(à partir d'une série prospective de 93 colites aiguës infectieuses dont
31 colites des antibiotiques)



Risque de colite des antibiotiques en fonction des agents pathogènes et des classes antibiotiques

	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
Risque élevé	Ampicilline, amoxicilline Céphalosporines Clindamycine Fluoroquinolones	Ampicilline, amoxicilline Céphalosporines Pristinamycine
Risque intermédiaire	Tétracyclines Sulfamides Macrolides Chloramphénicol	
Risque faible	Vancomycine Métronidazole Bacitracine	Erythromycine Quinolones

Diarrhée des antibiotiques

Klebsiella oxytoca

- Bêta-lactamase chromosomique
- Résistance à l'ampicilline (+++), aux céphalosporines (+), à la pristinamycine (++)
- Diarrhée hémorragique débutant entre J1 et J7¹
- Colite associée (totale ou segmentaire) avec note ischémique
- Evolution en général vite et spontanément favorable à l'arrêt de l'antibiothérapie (sinon ciprofloxacine 1g/j 5 jours)
- Rôle pathogène présumé d'une toxine ²

¹ *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:370

² *Infect Immun* 1994; 62: 172

Démonstration du rôle pathogène de KO

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2003;1:370-376

Klebsiella oxytoca as an Agent of Antibiotic-Associated Hemorrhagic Colitis

LAURENT BEAUGERIE,* MICHAELA METZ,† FRÉDÉRIC BARBUT,§ GUY BELLAICHE,||
YORAM BOUHNİK,¶ LAURENT RASKINE,# JEAN-CLAUDE NICOLAS,**
FRANÇOIS-PATRICK CHATELET,†† NORBERT LEHN,† JEAN-CLAUDE PETIT,§ and
THE INFECTIOUS COLITIS STUDY GROUP

Departments of *Gastroenterology and §Microbiology, Saint-Antoine Hospital, Paris, France; †Department of Microbiology, University of Regensburg, Regensburg, Germany; ||Department of Gastroenterology, Aulnay-sous-Bois Hospital, Aulnay-sous-Bois, France; Departments of ¶Gastroenterology and #Microbiology, Lariboisière Hospital, Paris, France; and Departments of **Microbiology and ††Pathology, Rothschild Hospital, Paris, France

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Klebsiella oxytoca as a Causative Organism of Antibiotic-Associated Hemorrhagic Colitis

Christoph Högenauer, M.D., Cord Langner, M.D., Eckhard Beubler, Ph.D.,
Irmgard T. Lippe, Ph.D., Rudolf Schicho, Ph.D., Gregor Gorkiewicz, M.D.,
Robert Krause, M.D., Nikolas Gerstgrasser, M.D., Guenter J. Krejs, M.D.,
and Thomas A. Hinterleitner, M.D.

N Engl J Med 2006;355:2418-26.

Démonstration du rôle pathogène de KO

September 2003

K. OXYTOCA-ASSOCIATED HEMORRHAGIC COLITIS 373

Table 2. Intestinal Bacteria Identified in the Prospective Cohort of 93 Patients With Acute Colitis

	No antibiotic intake within the 2 months preceding the onset of diarrhea (n = 62)		Antibiotic intake within the 2 months preceding the onset of colitis (n = 1)	
	Established pathogen identified (n = 25)	No established pathogen identified (n = 37)	AAHC (n = 4)	Nonhemorrhagic colitis (n = 27)
<i>Salmonella</i>	12 (48.0)		2 (50.0)	2 (7.4)
<i>Shigella</i>	7 (28.0)		0 (0)	0 (0)
<i>Campylobacter</i>	4 (16.0)		0 (0)	0 (0)
<i>C. difficile</i>	3 ^a (4.0)		0 (0)	12 (44.4)
<i>Plesiomonas</i>	0 (0)		0 (0)	0 (0)
<i>Aeromonas</i>	0 (0)		0 (0)	0 (0)
Mycobacteria	0 (0)		0 (0)	0 (0)
<i>K. oxytoca</i>	1 ^b (4.0)	4 (11.4)	2 (50.0)	1 (3.7)

P < 0,05

NOTE. Values are number (% in the subgroup).

AAHC, antibiotic-associated hemorrhagic colitis, clinically defined as sudden occurrence of bloody diarrhea during antibiotic treatment; *C. difficile*, *Clostridium difficile*; *K. oxytoca*; *Klebsiella oxytoca*.

^aTwo cases in the setting of first attack of inflammatory bowel disease and the third in association with *Campylobacter*.

^bIn association with *Shigella*.

Cytotoxicity assay of *K. oxytoca* strains. Fourteen of the 17 (82.4%) *K. oxytoca* strains from patients with AAHC and 42 of the 90 (46.7%) *K. oxytoca* strains isolated in healthy carriers were cytotoxic for HEp-2 cells. The difference in the cytotoxicity rate of *K. oxytoca* strains between patients with AAHC and healthy carriers of the germ was statistically significant ($P = 0.003$).

Postulats de Koch

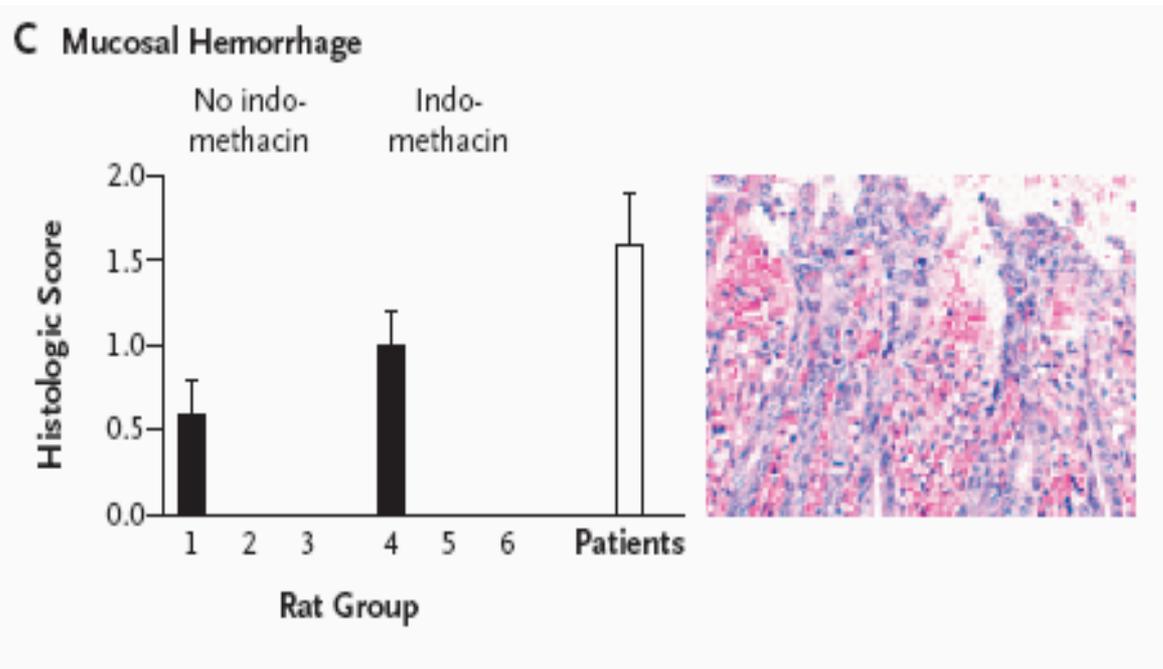
Colites à *Klebsiella oxytoca*

Table I. Revised Koch's requisites for the responsibility of a cause in a disease.

- (i) Prevalence of the disease significantly higher in those exposed to the putative cause
- (ii) Exposure to the putative cause more common in those with the disease
- (iii) Incidence of the disease higher in those exposed (prospective studies)
- (iv) Incubation period after exposure according to a bell-shaped curve
- (v) Spectrum of host responses along a logical gradient from mild to severe
- (vi) Measurable biological host response after exposure (appearance or increase)
- (vii) Reproduction of the disease in animals or humans exposed to the putative cause
- (viii) Decreased incidence of the disease after elimination or modification of the cause
- (ix) Prevention or modification of host response by immunization or drug
- (x) The whole thing makes biological and epidemiological sense

Adapted from Evans As (1976, Yale Journal of Biology and Medicine, 49: 175–195) with permission.

Démonstration du rôle pathogène de *Klebsiella oxytoca*



1 Amox/AcCl + KO

2 Amox/AcCl seul

3 KO seul

4 Amox/AcCl + KO + AINS

5 Amox/AcCl + AINS

6 KO + AINS

Postulats de Koch

Colites à *Klebsiella oxytoca*

Table I. Revised Koch's requisites for the responsibility of a cause in a disease.

- (i) Prevalence of the disease significantly higher in those exposed to the putative cause
- (ii) Exposure to the putative cause more common in those with the disease
- (iii) Incidence of the disease higher in those exposed (prospective studies)
- (iv) Incubation period after exposure according to a bell-shaped curve
- (v) Spectrum of host responses along a logical gradient from mild to severe
- (vi) Measurable biological host response after exposure (appearance or increase)
- (vii) Reproduction of the disease in animals or humans exposed to the putative cause
- (viii) Decreased incidence of the disease after elimination or modification of the cause
- (ix) Prevention or modification of host response by immunization or drug
- (x) The whole thing makes biological and epidemiological sense

Adapted from Evans As (1976, Yale Journal of Biology and Medicine, 49: 175–195) with permission.

Diarrhée des antibiotiques

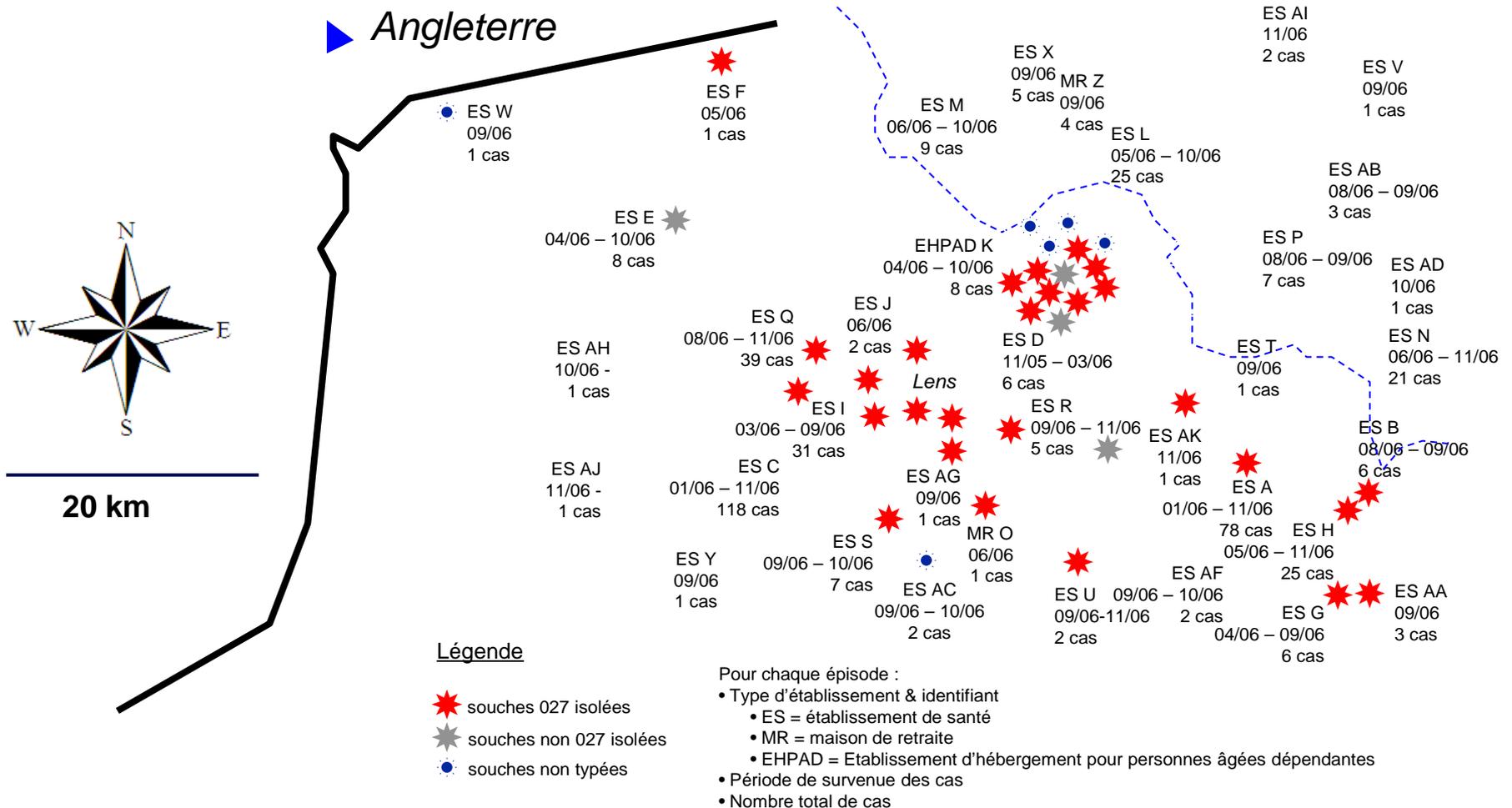
Clostridium difficile

- Bacille anaérobie strict Gram+
- Germe non invasif
- Lésions intestinales liées à l'action conjuguée de 2 toxines A et B
- Faire la preuve de la présence des toxines dans les selles pour établir la responsabilité de *Clostridium difficile* dans la diarrhée

Clostridium difficile
Pathogénicité chromosomique
Nouveau variant (NV)

Gène :	Protéine :	Effet :
<i>tcdA</i> <i>tcdB</i>	Toxine A Toxine B	A+B : glycosylation protéines Rho → Altération cytosquelette
<i>tcdC</i>		Down regulation toxines A et B Mutation (NV) : protéine non fonctionnelle production toxine x 20
<i>cdtA (NV)</i>	Toxine binaire A	Attachement CD à la surface des cellules
<i>cdtB (NV)</i>	Toxine binaire B	Ribosylation des filaments d'actine

Episodes d'infection à *C. difficile*, Nord – Pas de Calais, décembre 2006 (n=37)



Infections à *Clostridium difficile*

Facteurs de risque

- Partout
 - Age > 65 ans
 - Antibiotiques (type, nombre, durée)
- A l'hôpital
 - Hospitalisation prolongée
 - Promiscuité, densité

Modalités et indications du diagnostic microbiologique des colites des antibiotiques

A partir des selles et avant la coloscopie

Examen

Recherche rapide de toxines (A et B, à défaut B seulement) par technique immuno-enzymatique ET

Culture sur milieu sélectif pour *Clostridium difficile*

Bientôt, test antigénique rapide

Culture sur milieu sélectif pour *Klebsiella oxytoca*

Coproculture standard (milieux sélectifs pour *Salmonella/Shigella/Campylobacter/Yersinia*)

Indications

- 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

Diarrhée hémorragique sous antibiotiques

Toute diarrhée des antibiotiques avec recherche rapide de toxine de *Clostridium difficile* négative

Mesures d'hygiène spécifiques concernant les actes d'endoscopie digestive chez des patients suspects ou atteints d'infection à *Clostridium difficile*

Patients concernés	Tous les malades ayant une endoscopie digestive pour diarrhée des antibiotiques et/ou diarrhée nosocomiale (donc suspects jusqu'à preuve du contraire d'avoir une infection à <i>Clostridium difficile</i>)
Textes réglementaires	<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• 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^{ème} 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

Modalités et indications du diagnostic microbiologique des colites des antibiotiques pendant la coloscopie

Examen

A 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 *Salmonella/Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* et *Klebsiella oxytoca*

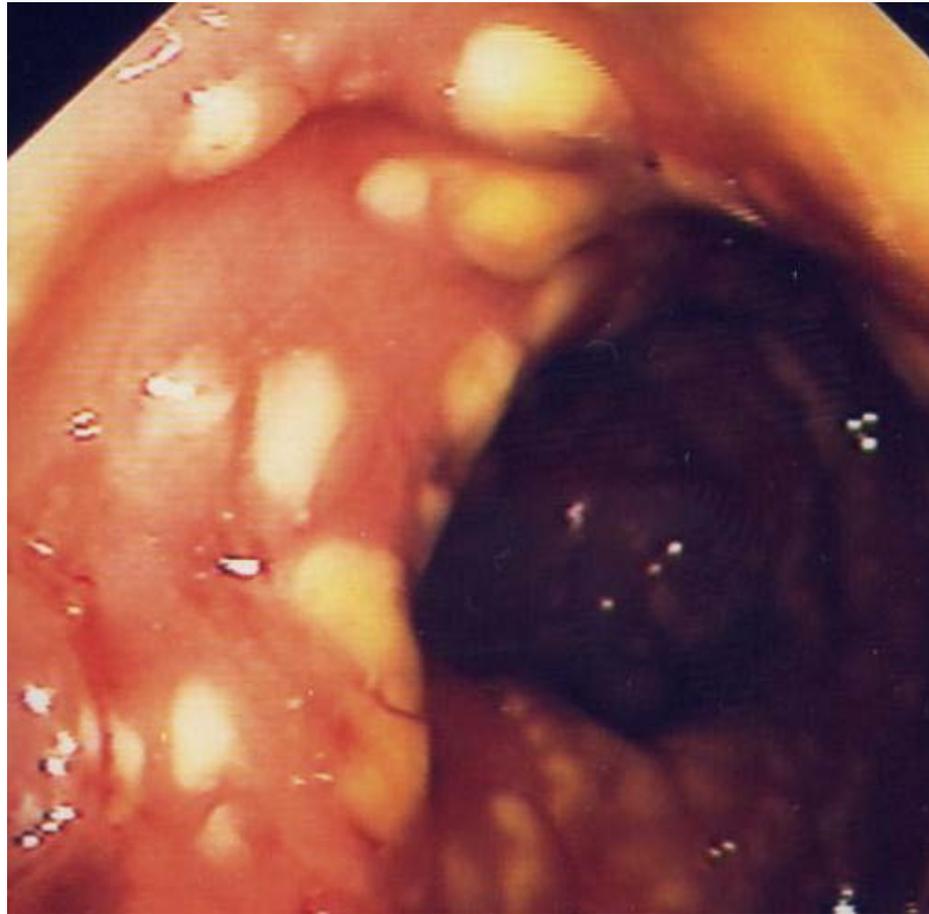
A partir d'un échantillon de l'aspirat du liquide fécal intra-colique (prélèvement par cathéter, transport le plus rapide en microbiologie, si possible à 4°C)
Mêmes recherches qu'à partir d'un échantillon de selles

Indication

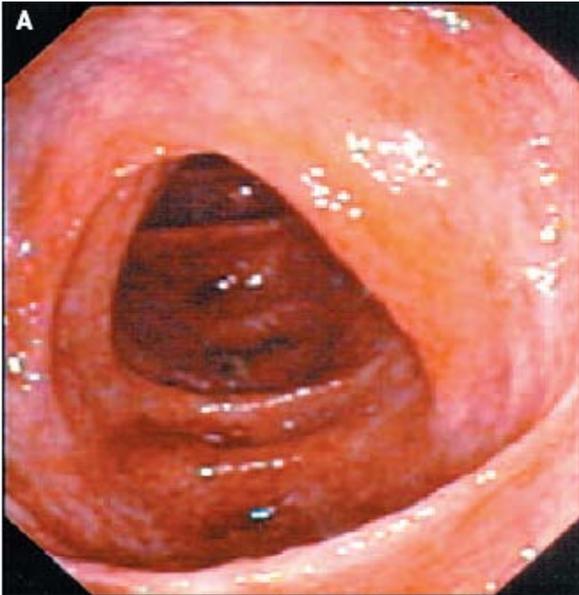
Optimisation du diagnostic microbiologique, inutile si aspect endoscopique typique de colite pseudo-membraneuse

Cas où les examens de selles appropriés n'ont pas été faits avant la coloscopie

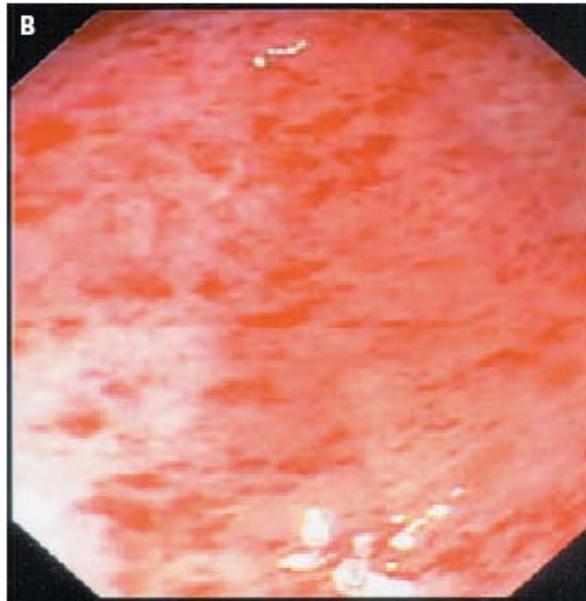
Aspect endoscopique typique de colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*



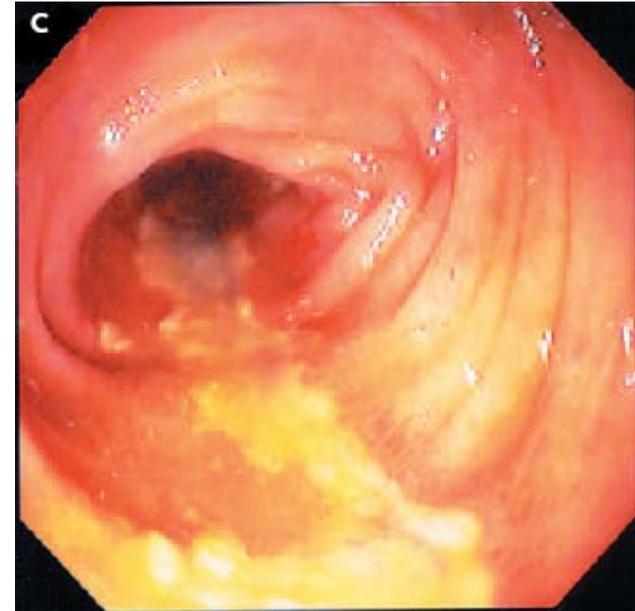
Aspects endoscopiques de colite à *Klebsiella oxytoca*



Suffusion hémorragique localisé

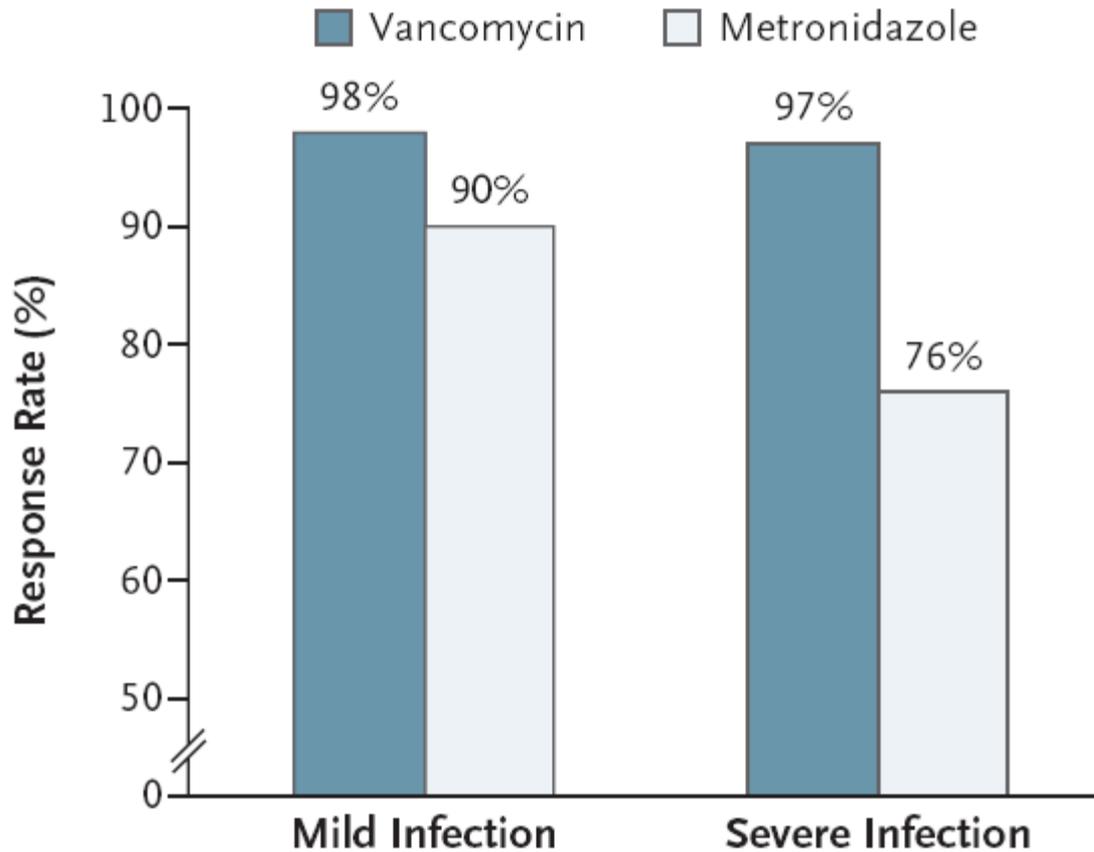


Aspect érythémato-purpurique tigré



Ulcération longitudinale

Traitement médical des colites à *Clostridium difficile*



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)

- Métronidazole per os 250 mg x 4 pendant 10 jours
- En l'absence d'amélioration clinique et biologique (CRP, leucocytes) en 72 heures, passer au traitement des formes sévères

Formes sévères

- Présence d'au moins deux des éléments suivants : âge > 60 ans, fièvre > 38,4°C, leucocytes sanguins > 15 G/L, albuminémie < 25g/L, créatininémie > 200 µmol/L
- ET/OU choc septique
- ET/OU présence d'une ascite ou d'une dilatation colique aiguë
- ET/OU présence de pseudomembranes ou d'ulcères profonds en endoscopie
- 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**
- En l'absence d'amélioration du traitement précédent en 48-72 heures, colectomie subtotale en urgence avec iléostomie et sigmoïdostomie

Traitement endoscopique d'une dilatation colique aiguë à *Clostridium difficile*

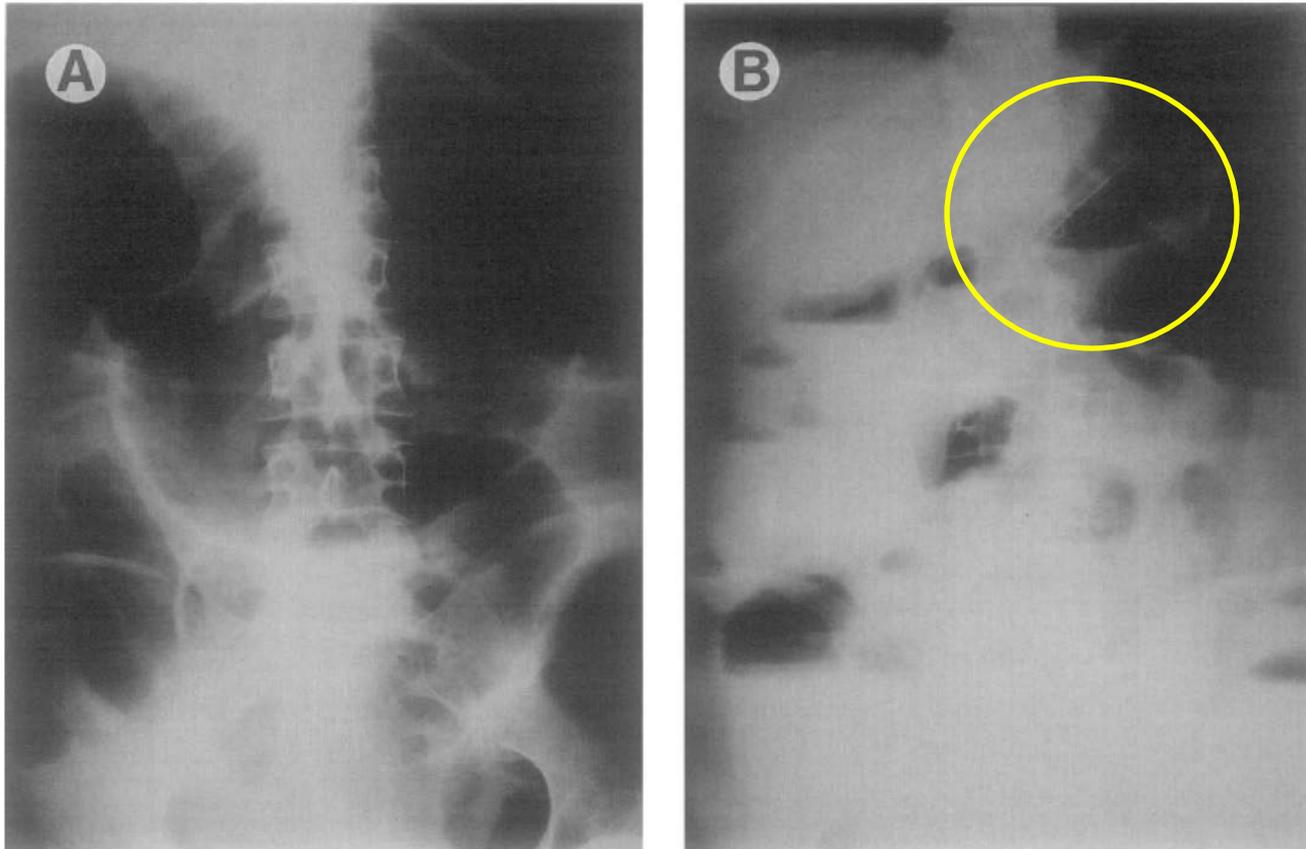


Figure 1. (A) Radiograph of the abdomen of patient 6 in the supine position at the time of the diagnosis of toxic megacolon, showing a marked dilatation of the colon. (B) Radiograph of the abdomen of patient 6 in the upright position 12 hours after colonoscopic insertion of a fenestrated tube.

Infections récidivantes à *Clostridium difficile*

Prévention des rechutes

- Antibiothérapie au long cours : à éviter
- *S. boulardii* (500 mg x2/jour)¹
- Chélateurs (tolevamer)
- Immunisation passive (immunoglobulines)²
- Vaccin³
- Transplantation de flore ⁴

¹ JAMA 1994;271:1913

² J Antimicrob Chemother 2004;53:882-4

³ Gastroenterology 2005;128:764-70

⁴ Am J Gastroenterol 2000;95:3283-5

Colites des antibiotiques

Les points importants

Clostridium difficile

- Problème croissant de Santé Publique
- Mesures d'hygiène spécifiques
- Diagnostic microbiologique évolutif
- Antibiothérapie adaptée à la sévérité des colites
- Enchaînement strict des lignes thérapeutiques dans le traitement des colites sévères

Prévention



Les Points Forts

1 - *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 ;

2- 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 ;

3 - 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) ;

Les Points Forts Suite

4- 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 subtotale de sauvetage ;

5 - 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 1/5e]).