

Madeleine, 67 ans retraitée active

- Bronchite chronique post-tabagique, HTA et cardiopathie ischémique stabilisées
- Prescription de 5 jours d'amoxicilline pour surinfection bronchique
- Transit intestinal de base : une selle tous les deux jours
- Consulte son généraliste à J4 au soir du traitement antibiotique après trois selles très molles dans la journée
 - Non hémorragiques, sans fièvre associée
 - Examen physique de l'abdomen normal

- Quelle hypothèse n°1 par ordre de fréquence ?
- Avec quelle, explication physio-pathologique ?
- Que faire ?

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**

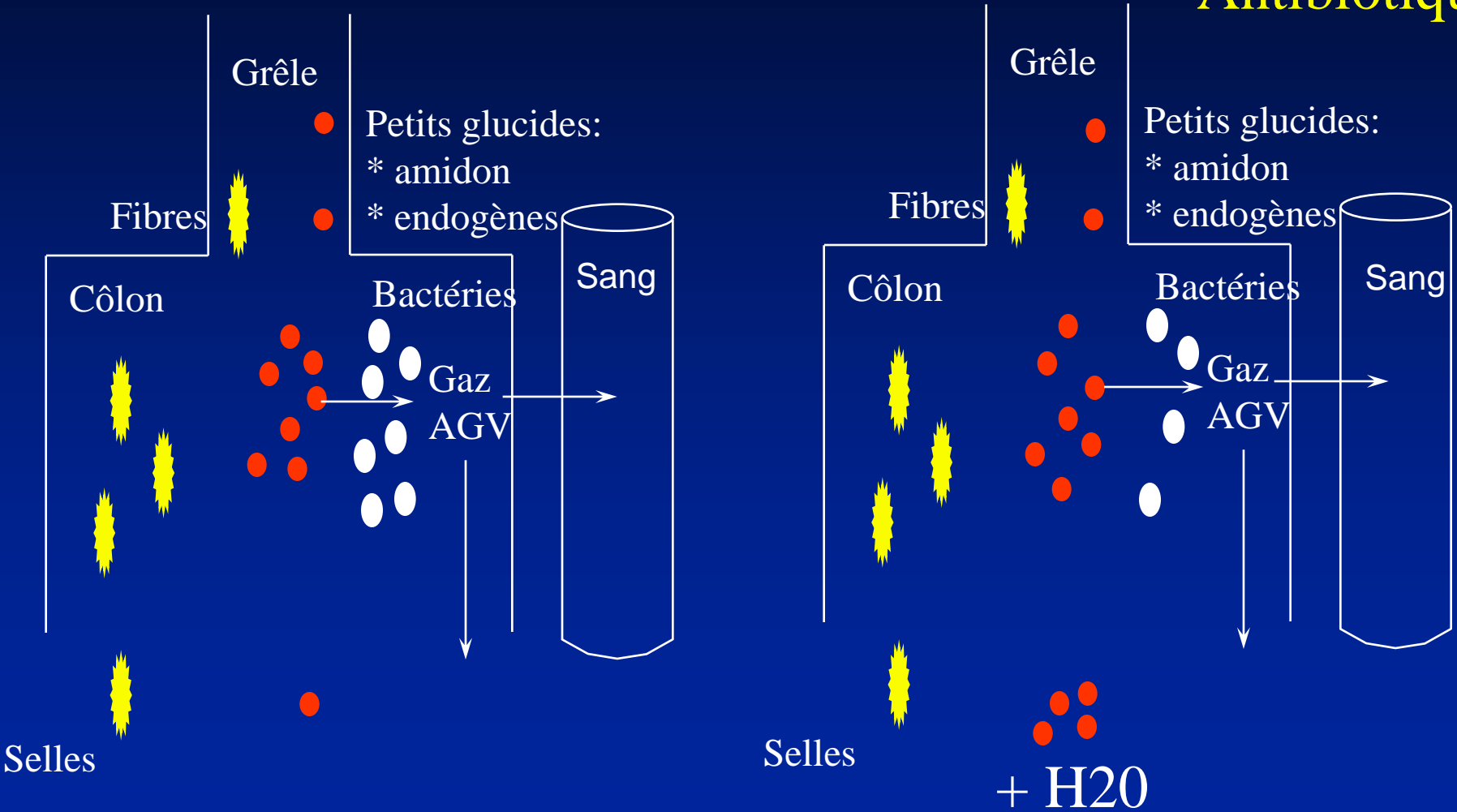
Diarrhée « fonctionnelle » des antibiotiques

- Impact des antibiotiques sur le métabolisme normal des acides biliaires
- Réduction des capacités de fermentation par les bactéries coliques des hydrates de carbone non digérés dans l'intestin grêle (fodmaps)

Diarrhée des antibiotiques

Diarrhée fonctionnelle

Antibiotiques



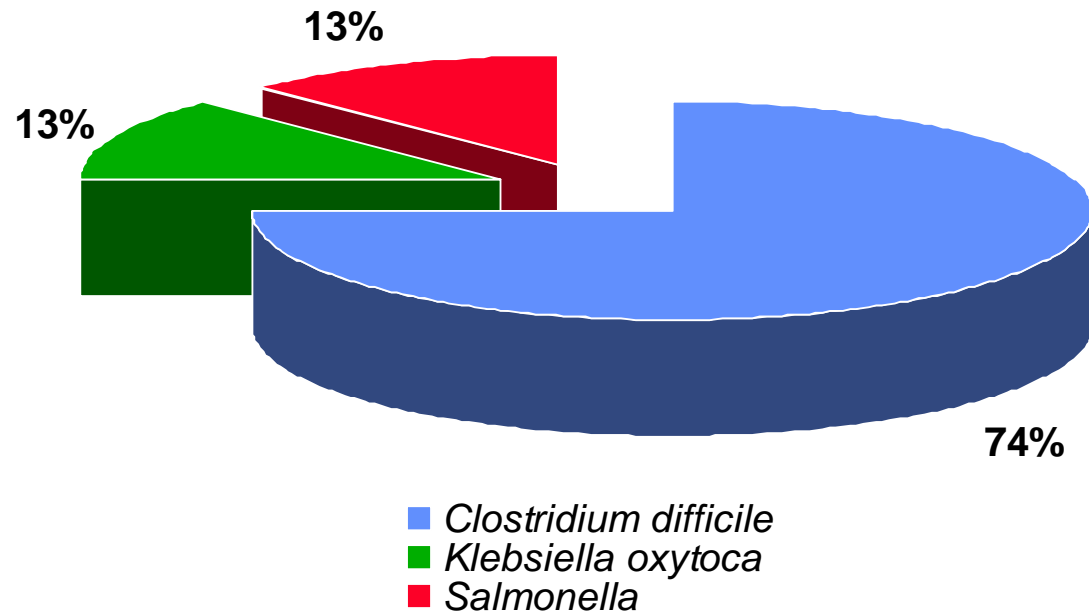
Madeleine, 67 ans retraitée active

- Bronchite chronique post-tabagique, HTA et cardiopathie ischémique stabilisées
- Prescription de 5 jours d'amoxicilline pour surinfection bronchique
- Transit intestinal de base : une selle tous les deux jours
- Consulte son généraliste à J4 au soir du traitement antibiotique après trois selles très molles dans la journée
 - **Hémorragiques**
 - Sans fièvre
 - **Au décours d'une douleur brutale du flanc droit**

- Quelles hypothèses ?
- Quel bilan ?
- Quel traitement ?

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

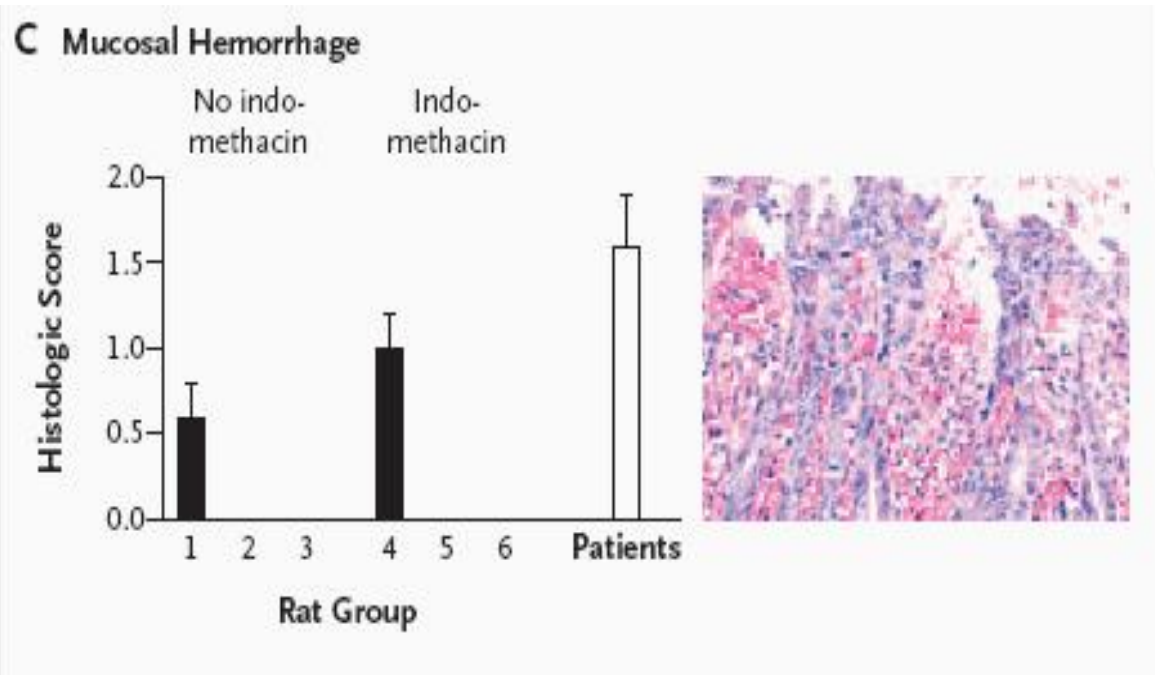
Klebsiella oxytoca

- 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 *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

Madeleine, 67 ans retraitée active

- Bronchite chronique post-tabagique, HTA et cardiopathie ischémique stabilisées
- Prescription de 5 jours d'amoxicilline pour surinfection bronchique
- Transit intestinal de base : une selle tous les deux jours
- Consulte son généraliste à J4 au soir du traitement antibiotique après trois selles verdâtres dans la journée
 - Non hémorragiques
 - Fièvre à 38°2 C
 - Météorisme abdominal diffus et douloureux
 - Fatigue marquée

- Quel diagnostic probable ?
- Quels examens ?
- Quel traitement ?

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



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

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 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*

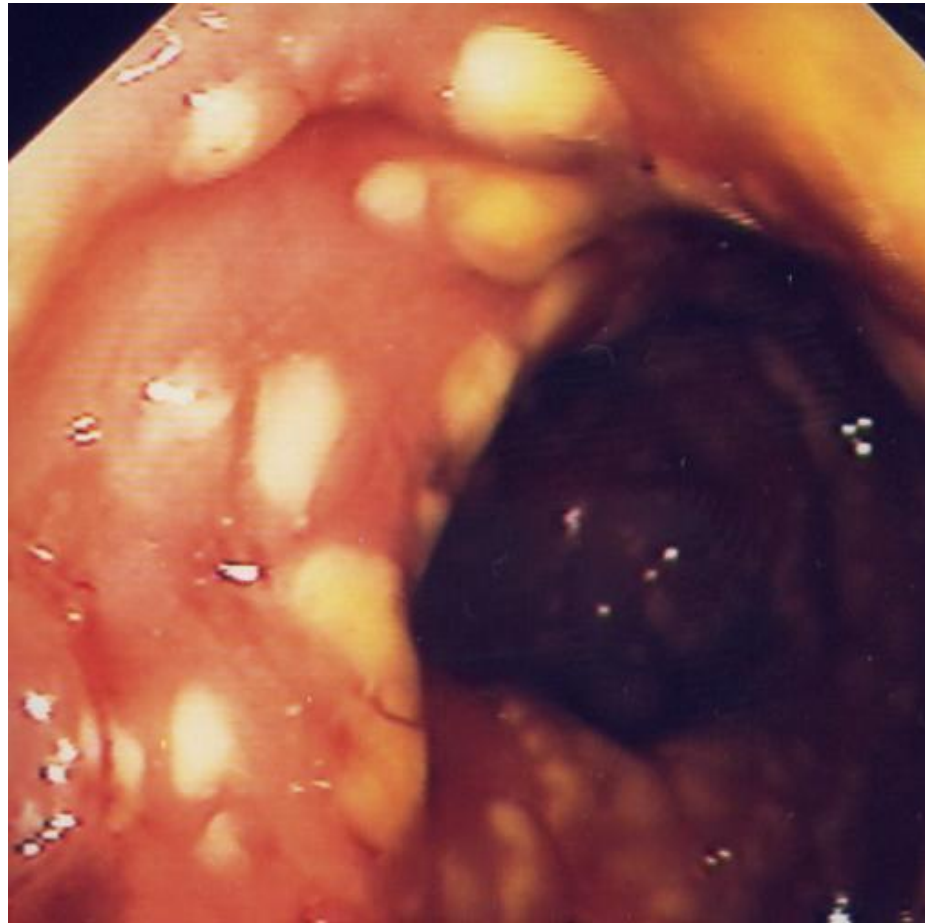
A partir d'un échantillon de l'aspirat du liquide fécal intra-colique (prélèvement par cathéter, transport le plus rapide en microbiologie, si possible à 4°C)
Mêmes recherches qu'à partir d'un échantillon de selles

Indication

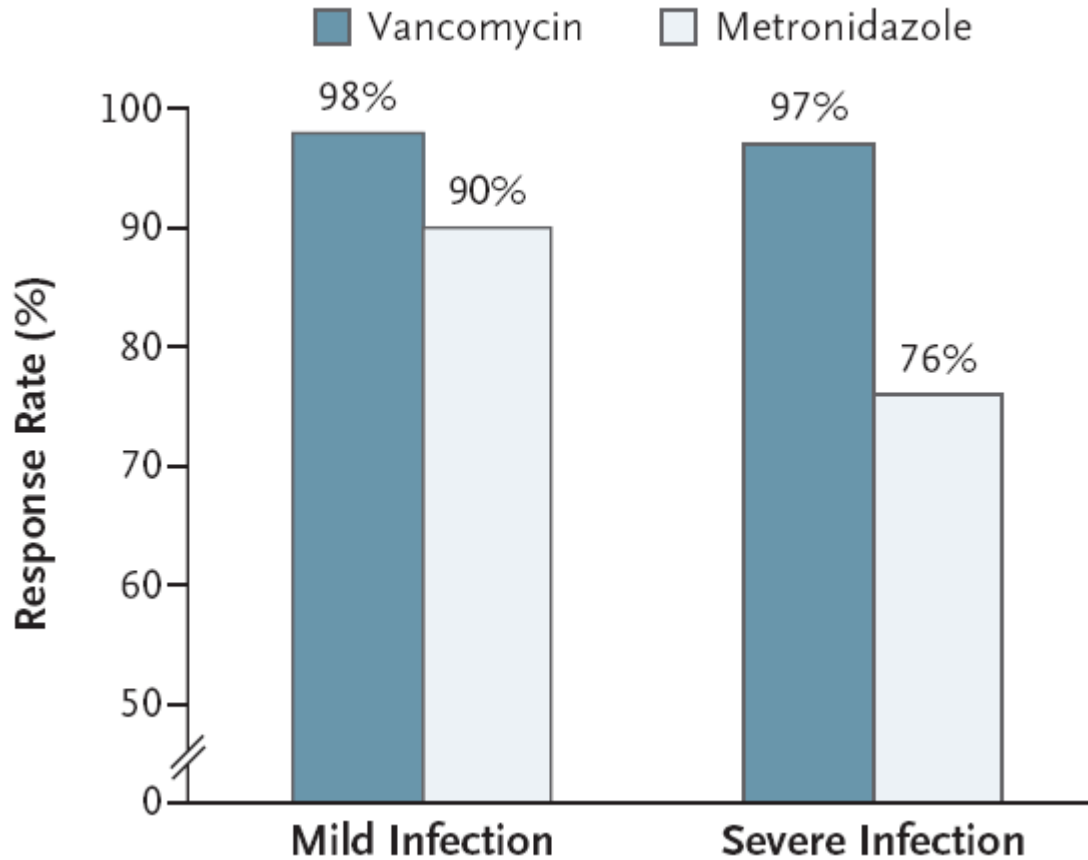
Optimisation du diagnostic microbiologique, inutile si aspect endoscopique typique de colite pseudo-membraneuse

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*



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 500 mgx3 pendant 10 jours
- En l'absence d'amélioration clinique et biologique (CRP, leucocytes) en 72 heures, passer au traitement des formes sévères

Formes sévères

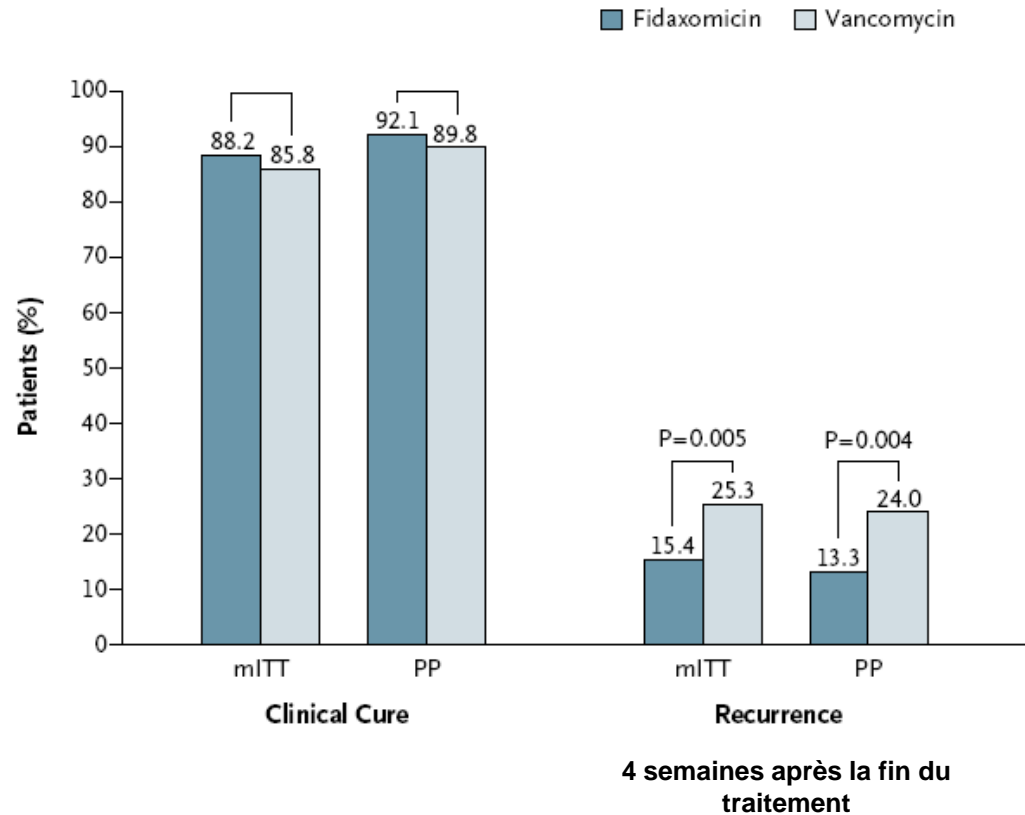
- Présence d'au moins deux des éléments suivants : âge > 60 ans, fièvre > 38,4°C, leucocytes sanguins > 15 G/L, albuminémie < 25g/L, créatininémie > 200µmol/L
- ET/OU choc septique
- ET/OU présence d'une ascite ou d'une dilatation colique aiguë
- ET/OU présence de pseudomembranes ou d'ulcères profonds 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

Fidaxomicine et risque de récurrence

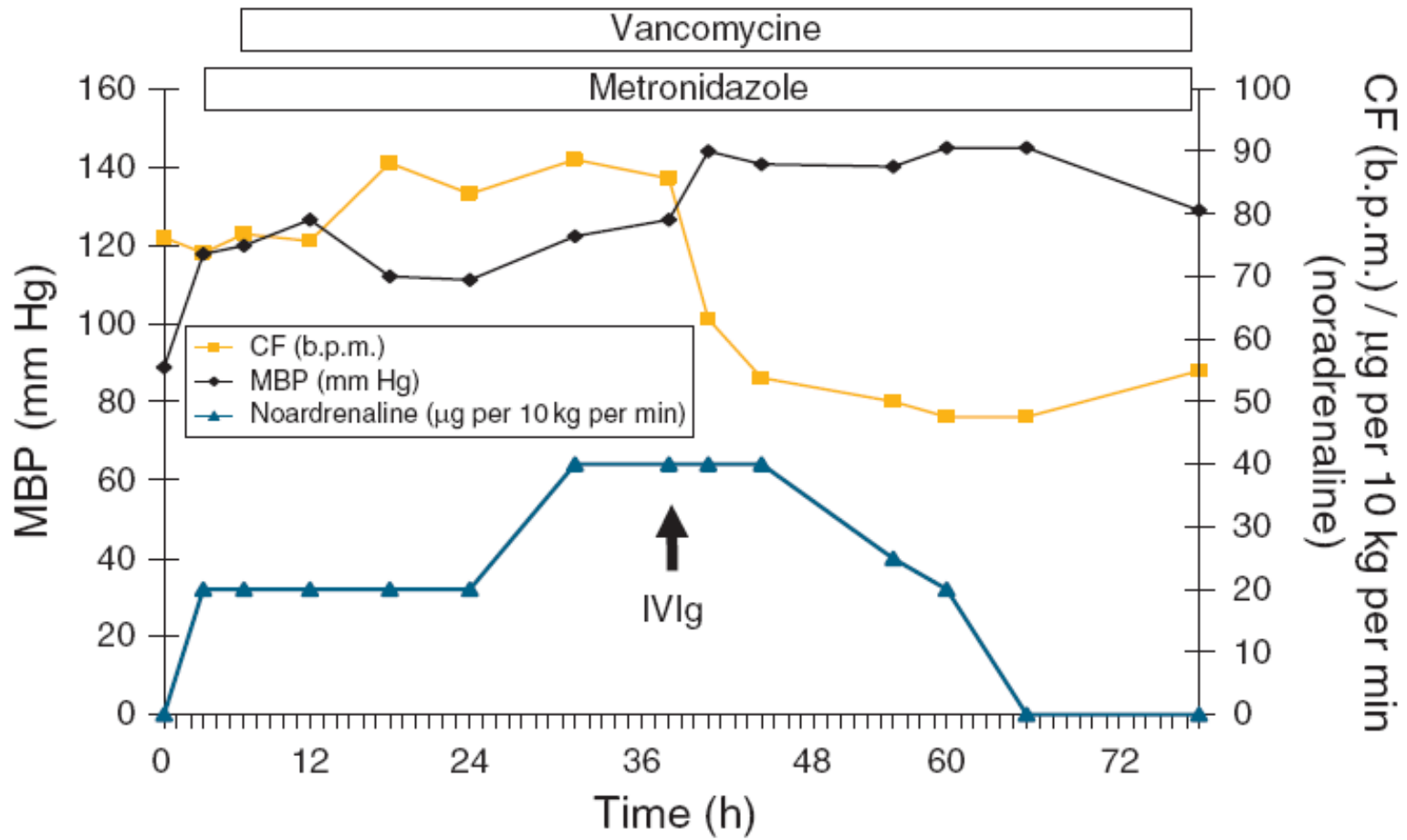
Infection à *C. difficile*:
Essais de phase III de non infériorité
Fidaxomycline (200mg per os x2/j 10j
vs vancomycine

Groupe fidaxomycline: n=302
Groupe vancomycine: n=327



- Fidaxomycline non inférieure à la vancomycine
- Fidaxomycline associé à un taux de récurrence plus faible à 4 semaines

Savoir utiliser les immunoglobulines en sauvetage



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

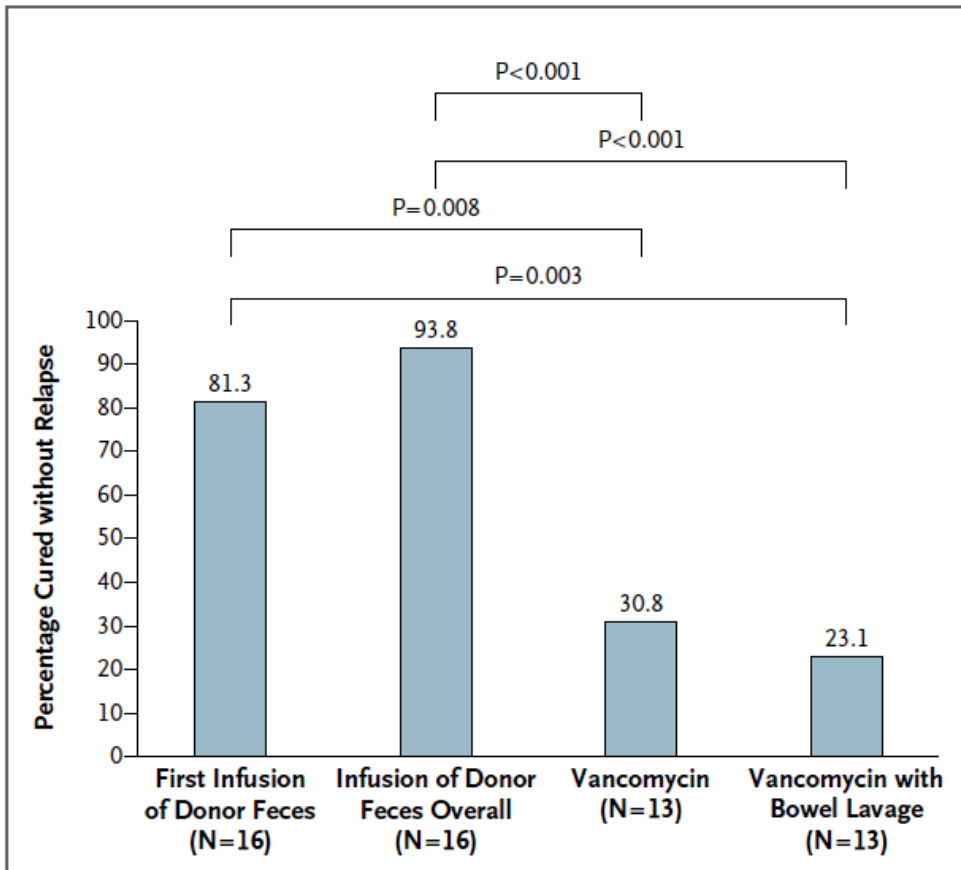
¹ JAMA 1994;271:1913

² J Antimicrob Chemother 2004;53:882-4

³ Gastroenterology 2005;128:764-70

⁴ Am J Gastroenterol 2000;95:3283-5

Indication actuelle: Infection à *Clostridium difficile* récidivante



Etude arrêtée
après analyse
intermédiaire

Figure 2. Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

Shown are the proportions of patients who were cured by the infusion of donor feces (first infusion and overall results), by standard vancomycin therapy, and by standard vancomycin therapy plus bowel lavage.

Prévention

