DPC- Infectiologie. 14/06/2016

ASSOCIATION LIBERTÉ PÔLE SANTÉ

Du microbiote intestinal au *Clostridium difficile*.

Dr Th Levent. Référent antibiotique-Centre hospitalier de Sambre Avesnois.

1. Le microbiote intestinal: *terra incognita* en cours de défrichement.

- **Définition:** Ecosystème complexe de plus de 10^{14} micro-organismes,
- Plusieurs milliers d'espèces différentes,
- 80% des espèces bactériennes sont non cultivables,
- Séquençage du gène bactérien codant pour l'ARN 16S = outil permettant la description de cet écosystème.

Composition d'*Homo sapiens* :

- 1,5 à 2 kg de notre poids sont des bactéries,
- La proportion de gènes humain est de 0,5%!
- **La notion de microbiome :** Organe à part entière,
- Interaction constante système immunitaire-flore intestinale.

Description du microbiote intestinal:

- Colonisation du TD dès la naissance,
- Prédominance des anaérobies,
- 2/3 des espèces dominantes sont propres à chaque individu,
- Extraordinairement stable dans le temps,

Principales fonctions:

- **Digestion**, production de nombreux métabolites,
- **Effet barrière** à la colonisation des bactéries pathogènes,
- Rôle majeur dans la **stimulation** permanente du système immunitaire. Equilibre perturbé au cours de certaines maladies inflammatoires intestinales
- **Joue un rôle** dans l'obésité, la carcinogénèse colique…

Entité structurée et fonctionnelle qui en fait un organe caché.

Connaissance et étude du microbiote intestinal en pleine explosion[1]:

- Limites des cultures bactériennes ,
- Explosion des découvertes depuis les outils moléculaires:
  - ✓ Répertoire des gènes: le métagénome,
  - ✓ Soit plus de 4 millions de gènes (**150x plus** que le génome humain),
  - ✓ Un noyau métagénomique commun, un métagénome spécifique.

Nau. JY. Qu'est-ce qu'un microbiote intestinal normal? Rev Med Suisse 2011;7:1435a-1435a

Notion d' »eubiose» et de «dysbiose».

Eubiose:
Microbiote normal du sujet sain (état d'homéostasie*)

Dysbiose:

- Microbiote avec «distorsion»,
- Etat hautement pertinent pour les grandes pathologies ayant une composante immune (maladies inflammatoires, immunes, dégénératives),
- Perspective:
  - ✓ ***d'études*** sur les mécanismes reliant dysbiose et pathologies,
  - ✓ ***Stratégies*** visant à restaurer l'homéostasie de l'eubiose

* Capacité d'un système à conserver son milieu intérieur en équilibre.

Agents infectieux et cancers. Rôle du microbiote

Infection à *H pylori* et cancers[1].

- Facteurs génétiques mais….
- Certaines souches d'*H pylori*:
  - ✓ Possèdent un îlot de pathogénicité cag,
  - ✓ Production d'une oncoprotéine Cag A

1. Varon. C et al. Infection à *H pylori* et cancer gastrique. Revue Francophone des Laboratoires- Novembre 2013-N° 456

Agents infectieux et cancers.

Infection à *H pylori* et cancers[1].

- Facteurs génétiques mais….
- Certaines souches d'*H pylori*:
  - ✓ Possèdent un îlot de pathogénicité cag,
  - ✓ Production d'une oncoprotéine Cag A

1. Varon. C et al. Infection à *H pylori* et cancer gastrique. Revue Francophone des Laboratoires- Novembre 2013-N° 456

Cancer colorectal et génotoxines du microbiote intestinal[2].

- Certaine souche de *E coli* synthétisent la colibactine
- Colibactine:
  - ✓ induit des cassures doubles brins (ADN des cellules de la muqueuse intestinale),
  - ✓ D'où une instabilité chromosomique,
  - ✓ Puis mutations génétiques moteurs de la carcinogénèse.
- Modèle murin: *E coli* producteur de colibactine, effet promoteur oncogène.

2. Petit. C et al. Rôle des génotoxines produites par des bactéries du microbiote dans le cancer colorectal. Revue Francophone des Laboratoires- Novembre 2013-N° 456

Pour en revenir au *Clostridium difficile*

2. L'agent causal.

- ✓ **Bacille Gram positif anaérobie sporulé,**
- ✓ 15-25% des diarrhées post-antibiothérapie,
- ✓ 95% des CPM,
- ✓ 1° cause de diarrhée nosocomiale.

3. Epidémiologie.

3.1. Incidence:

- ✓ 0,5 -3/ 10 000 JH
- ✓ 70% nosocomial à l'hôpital.
- ✓ Epidémies fréquentes en institution,
- ✓ En ville,
  - ✧ épidémiologie mal connue, mais incidence en augmentation,
  - ✧ ICD communautaire (sans facteur de risque: ATB).

3.2. Portage asymptomatique:

- ✓ 3% de la population (souche non toxinogène)
- ✓ Porteur sain = réservoir

3.3. Constats inquiétants:

- ✓ Les ICD deviennent difficiles à traiter,
- ✓ Patient atteint= 2,5 x plus de risque de décéder dans les 30j[1],
- ✓ La(es) récidive(s)= problème majeur
- ✓ Impacts médico-économiques importants,
  - ✧ Durée d'hospitalisation prolongée de 1 a 3 semaines[2],
  - ✧ Surcoût moyen de 11 366 euros/séjour pour une récidive[2].

1. Hensgen, CID, 2013,
2. Etude ecodif 2011, CHE, 2009.

3.4. Problèmes en médecine générale:

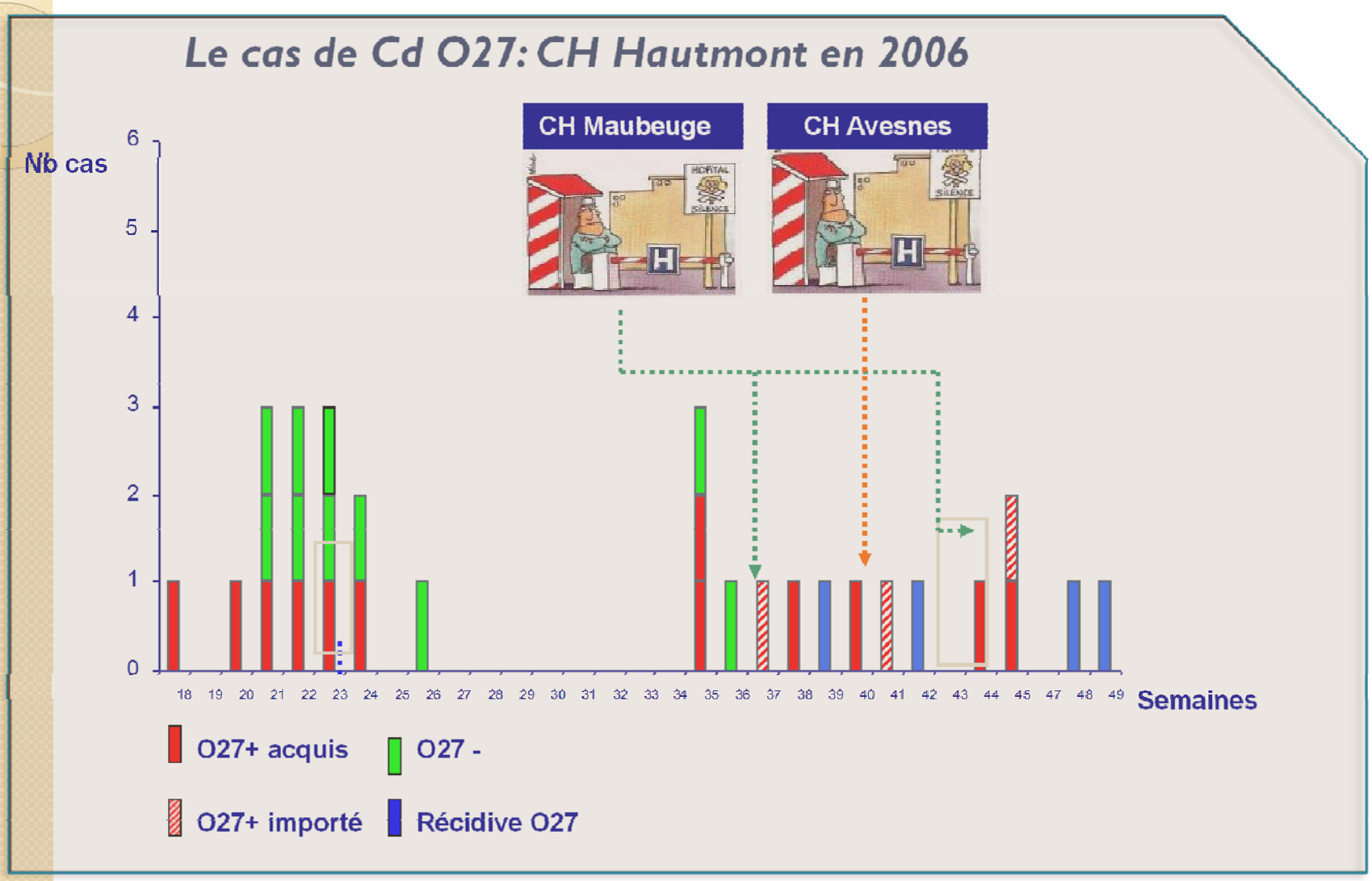
- ✓ Augmentation de prescriptions des ATB en MG,
- ✓ Large prescription des IPP,
- ✓ Taux croissant de patients à risque en milieu communautaire,
- ✓ Difficulté de dépistage,
- ✓ Population considérée sans risque,

Tendances observées:

- ✓ Antibiothérapie FR majeur mais pas le seul. Souvent absence d'exposition aux ATB,
- ✓ Errance diagnostiques, donc augmentation des formes sévères,
- ✓ Patient plus jeunes, fréquence de la souche O27

Potentiel épidémique évident.

Nb de cas	coût
41	148 538 €



3.4. Mode de transmission:

- ✓ Féco-orale,
- ✓ Résistance importante dans l'environnement (forme sporulée),
- ✓ Source environnementale = réservoir,

3.5. Facteurs favorisants:

- ✓ Hospitalisation prolongée, densité de soins importante, contacts entre patients,
- ✓ Age supérieur à 65 ans,
- ✓ Antibiothérapie:
  - ✧ C2G et C3G,
  - ✧ Amox-Ac clavulanique,
  - ✧ Clindamycine, FQ, macrolides
  - ✧ Déséquilibre de la flore et colonisation possible par Cd.

4. Physiopathologie.

3 éléments concourent à la survenue d'une ICD:

- ★ Une diminution de la résistance à la colonisation par Cd,
- ★ L'acquisition d'un Cd,
- ★ La sécrétion de toxines.

Toxines A-B → **Entérotoxiques et cytotoxiques**

- ★ **Lésion des entérocytes,**
- ★ **Réaction inflammatoire +++**

Aucun facteur prédictif évolutif vers une forme sévère ou non

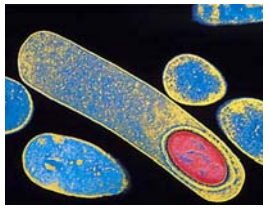
5. Diagnostic clinique.

5.1. Diarrhée simple post-antibiotiques:

- ✓ Diarrhée et signes généraux modérés
- ✓ Amélioration clinique à l'arrêt des ATB en 24-48h.

5.2. CPM:

- ✓ Diarrhée abondante, glaireuse (≥ 7 épisodes/j),
- ✓ Douleurs abdominales, déshydratation, T°,
- ✓ Hyperleucocytose élevée (jusqu'à 80 000 PN/mm^3),
- ✓ Coloscopie: pseudo-membranes,
- ✓ Complications: choc septique, mégacôlon toxique, perforation colique.



5.3. Récidives: *LE* PROBLEME!

- ✓ 20% des cas
- ✓ Si récidive 1: risque de récidive 2 = 40%,
- ✓ Si récidive 2: . risque de récidive 3 = 60%,
- ✓ Mécanisme:
  - ✧ persistance de forme sporulée (70% = rechute),
  - ✧ Réinfection (30% = nouvelle souche),
  - ✧ !!! Rôle de l'environnement (gîte).

Récidives:

- Réapparition de l'ICD dans les 8 semaines suivant un premier épisode résolutif sous TT bien conduit,
- ≠ De l'échec (pas d'amélioration sous TT,
- ≠ Nouvel épisode (Sup 8 semaines)

5.4. Définition d'une ICD

✓ Diarrhées ou mégacôlon toxique,

Et

✓ GDH + **Et** PCR +

5.5. Exclus de la définition:

Patient asymptomatique

et

Culture de selle + pour Cd

et

GDH+

et

toxines-PCR -

5.6. Définition d'un Cas sévère:

- ✓ Patient transféré en réanimation,
- ✓ Mégacôlon, perforation , colite réfractaire,
- ✓ hyperleucocytose ≥ 20 000 /$mm^{3,}$
- ✓ Signes de sepsis.

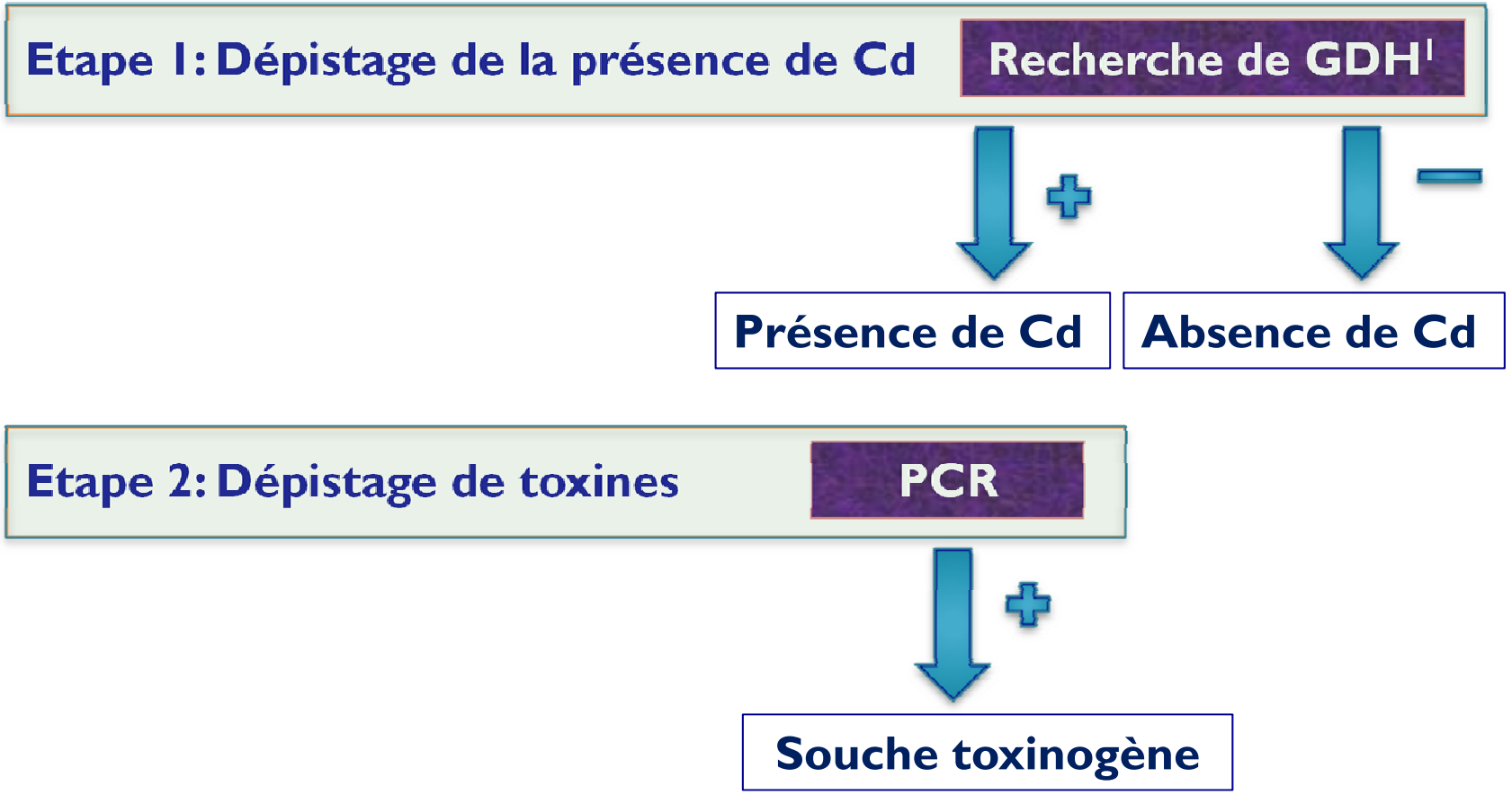
6. Le diagnostic microbiologique:

Etape 1 : Dépistage de la présence de Cd — **Recherche de GDH[1]**

(+) → **Présence de Cd**

(−) → **Absence de Cd**

1. Glutamine déshydrogénase



Tests	Avantages	Inconvénients
GDH	VPN +++++, sensibilité	Peu spécifique
PCR	Spécificité et sensibilité ++++	Coûteux

En pratique:

- En cas de suspicion clinique, faire une recherche de GDH,
- Si GDH +, le laboratoire réalisera une PCR pour confirmer le caractère toxinogène de la souche,
- Ne plus prescrire de recherche de toxines,
- Une GDH ne sera pas demandée et recherchée:
  - sur des selles moulées,
  - En cours ou en fin de traitement,
  - ! Il persiste un portage asymptomatique en fin de traitement.

7. Thérapeutique.

7.1 Traitement du premier épisode.

Forme légère: Arrêt des ATB

Forme modérée:

- ✧ Flagyl® PO, 500 mg/8h pendant 10j,
- ✧ Dificlir® PO, 200 mg/12h pendant 10j

Forme sévère d'emblée,

Ou

Absence de réponse après 3-5j de Flagyl® ou Dificlir®:

- ✧ Vancomycine 125-250 mg/6h pendant 10j

Forme compliquée (iléus, mégacôlon, choc toxique):

- ✧ Vancomycine 500 mg/6h pendant 10j (lavement* ou SNG)
- ✧ **Et** Flagyl IV, 500 mg/8h

* 500 mg dans 100 ml de solution saline/4-6h

7.2. Traitements des récidives multiples

- Pas de Flagyl,
- Aucun intérêt à augmenter la posologie de la Vancomycine

Traitement	Posologie	Durée
Vancomycine	125-250 mg/6h PO Puis 125-250 mg/J tous les 2-3J	10 jours 3-4 semaines
Fidaxomicine	200 mg/12h	10 jours

8. Les nouveautés thérapeutiques.

La Fidaxomicine (Dificlir®)

- ☑ Lactone macrocyclique, spectre étroit,
- ☑ Absorption digestive quasi nulle, tolérance excellente,
- ☑ Non infériorité (FDX 200 mg/12h *Vs* vanco 125 mg/6H, 10jours)*,
- ☑ Mais moindre récurrences dans les 4 semaines suivant la fin du TT (26,9% vanco *Vs* 12,7 FDX, p < 0,01).

* Critère principal: guérison en fin de tt

En pratique: cibler les indications,

- ☑ En première intention dans les situations où une antibiothérapie curative autre ne peut pas être stoppée (situation la mieux documentée),
- ☑ Coût: 200-250 €/J soit 2 000-2 500 €/traitement….

Contre-indications:

- ☑ Enfants,
- ☑ Femme enceinte.

Cattoir et al. Fidaxomicine, un nouveau traitement pour les infections à *C difficile*. Journal des Anti-infectieux (2012) 15,32-38.

La transplantation fécale[1].

- ☑ **Infusion** d'une suspension fécale d'un sujet sain vers le tube digestif d'un autre individu,
- ☑ **Objectif:** restaurer une écologie microbienne adaptée (microbiote déséquilibré),
- ☑ **Indication:** récidives multiples.
- ☑ **Résultats:** taux de guérison de 92%.

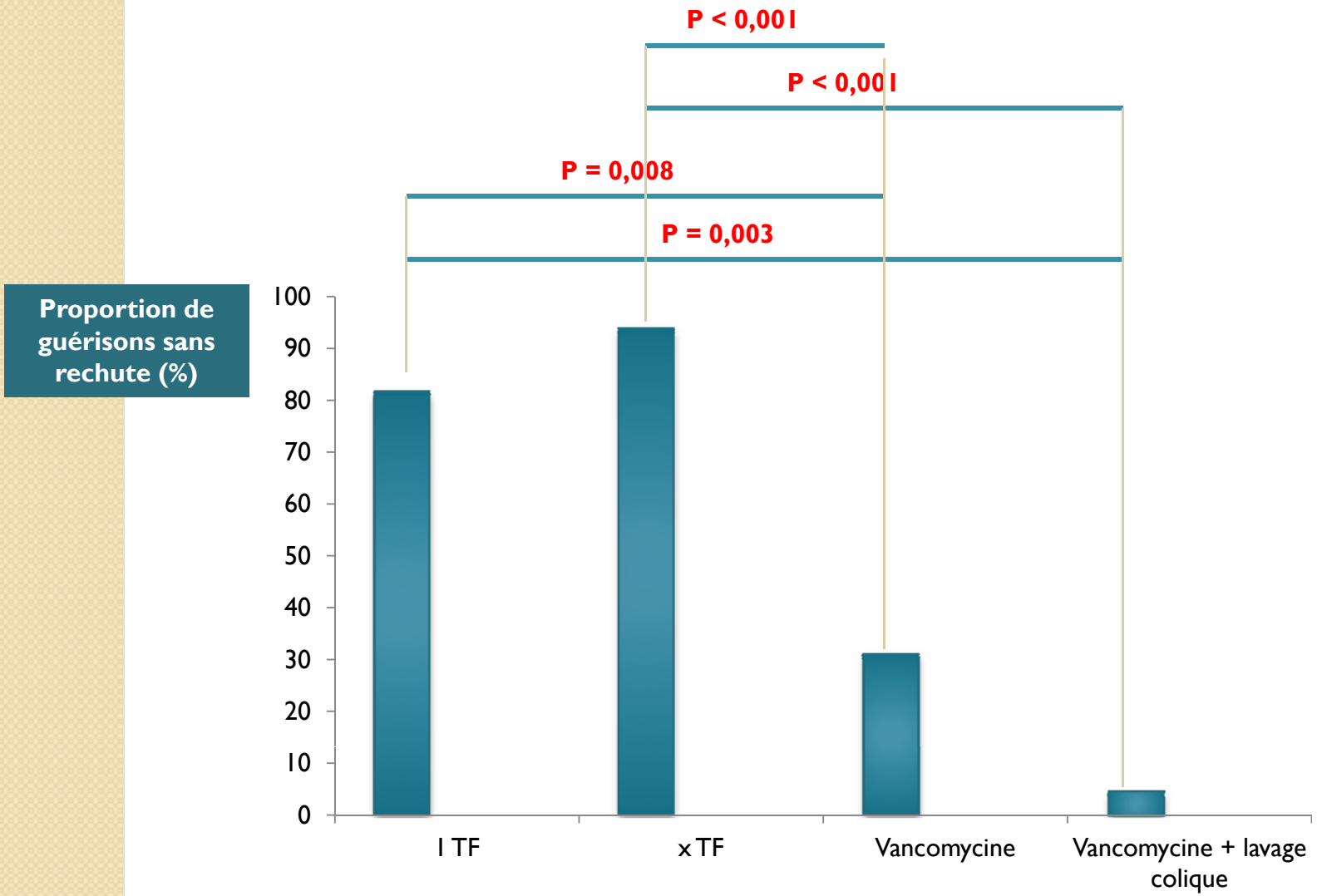
- ☑ **Donneurs:**
  - même famille, sélection à la manière des dons du sang,
  - Il existe des contre-indications (HIV, Hépatites, Toxicomanies…),
  - Dépistage: Cd et toxines, parasites…
- ☑ **La préparation**: Solutions salines (500 ml) + 200-300 g de selles, filtration.
- ☑ **Le transfert**: voie haute ou basse.

Cette méthode est en cours d'évaluation et de formalisation.

Fumery et al. Intérêt et technique de la transplantation fécale. Journal des Anti-infectieux (2013) 15,187-3192.

☑ **Au 3° épisode** après vérification du diagnostic et du traitement de chaque épisode,
☑ **Reporter** si patient justifie d'un ATB prolongée,
☑ **A ce jour pas de CI à la TMF**.

Réduction très significative du risque de récidive



Van Nood. *Et al.* N Engl J Med 2013;368(3): 407-15

9. La prévention.

Recommandations

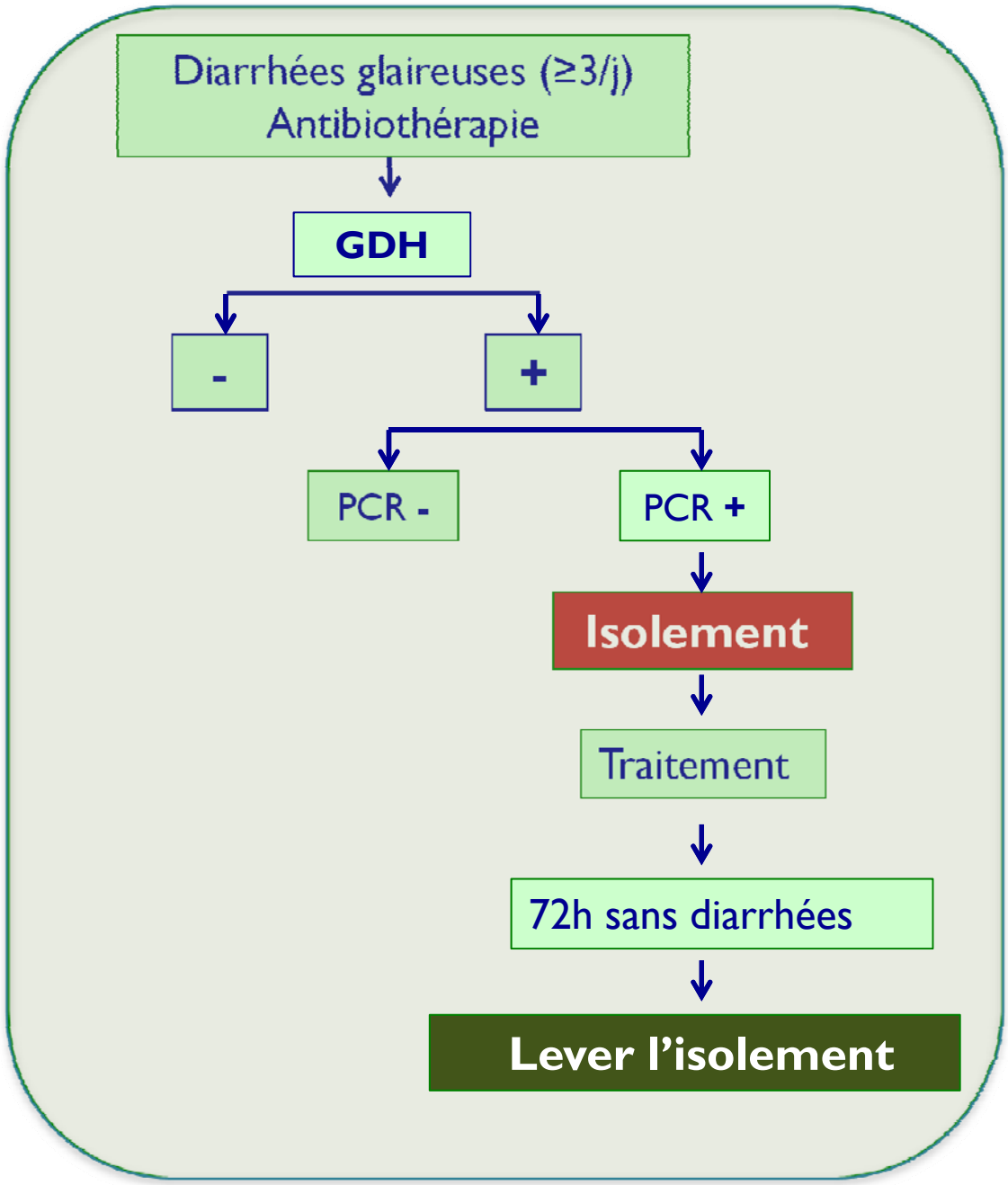
- Signes et histoire clinique faisant évoquer une ICD,
- GDH et PCR +.

Mesures barrières:
Chambre seule, voire cohorting si plus de 2 cas,

Précautions complémentaires spécifiques aux ICD:
- ✓ Gants
- ✓ SHA avant contact,
- ✓ Lavage des mains puis SHA après contact
- ✓ Surblouse à manche longue si contact étroit,
- ✓ Tablier plastique si soins mouillants,
- ✓ Locaux: nettoyage puis eau de Javel (spores)

La prévention repose sur le bon usage des antibiotiques

Isolement


Diarrhées glaireuses (≥3/j)
Antibiothérapie
GDH
-
+
PCR -
PCR +
Isolement
Traitement
72h sans diarrhées
Lever l'isolement

10. Question-réponses.

Questions	Réponses
Bionettoyage: combien de fois/j	Une fois au minimum
Vaisselle à usage unique	Aucun intérêt
Eau de Javel	Oui, active sur les spores
Quand faire des coprologies de contrôle	Jamais, aucun intérêt
Quand lever l'isolement	Selles moulées
Doit-on prendre des précautions standard	Toujours
Protocole pour la douche d'un patient avec une ICD	Non