

LES INFECTIONS DIGESTIVES d'origine bactérienne

(ECN module 7, N° 75, 107, 194, 302, 303)

INTRODUCTION

DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS DIGESTIVES

LES TOXI INFECTIONS (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*)

Les *Escherichia coli* responsables D'ENTERITES

LES INFECTIONS INVASIVES (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*)

LES CAS PARTICULIERS

(*Vibrio cholerae*, *Clostridium Difficile*, *Helicobacter pylori*)

INTRODUCTION

Définitions

Diarrhée = Emission trop rapide de selles trop liquides (>300grs/jour, >3 selles/jours)

Diarrhée chronique > 14 jours (causes métaboliques +++)

TIAC: **T**oxi-**I**nfection **A**limentaire **C**ollective = Survenue d'**au moins 2 cas** similaires d'une symptomatologie gastro-intestinale dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire.

Principes du diagnostic

Coproculture = Recherche d'un germe pathogène dans les selles d'un patient

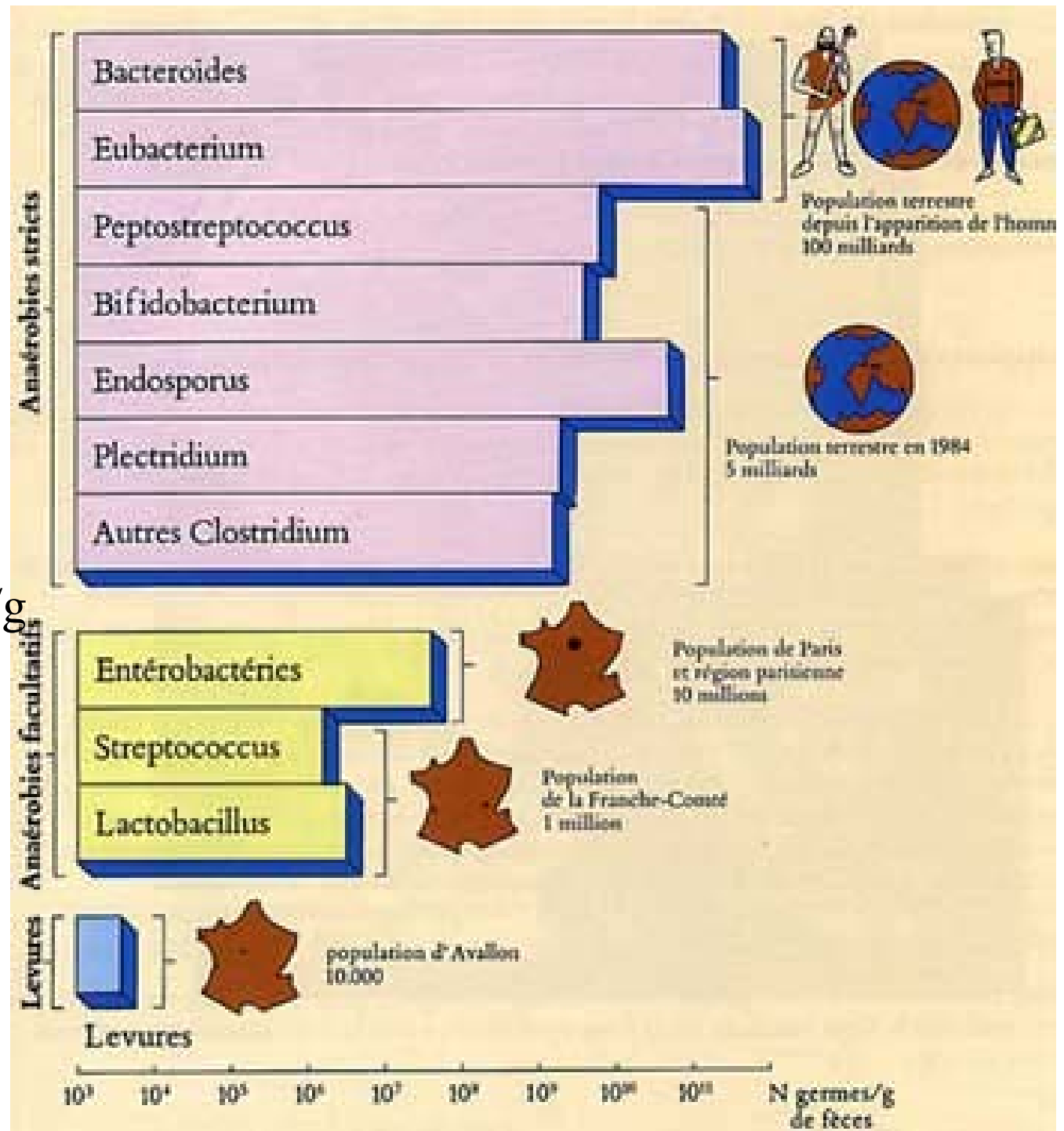
Tenter d'isoler au sein d'une flore complexe bactérienne une espèce réputée comme pathogène au niveau digestif



Flore commensale  CAT bactériologique particulière

Flore colique normale de l'adulte

10⁹ à 10¹⁰ bactéries/g de selles
flore équilibrée et riche



EXAMEN DE COPROCULTURE

Prélèvement

Pot stérile: selles fraîchement émises 10-20g

Ecouvillonage rectal (nourrisson)

Acheminement rapide (<2 heures) au laboratoire ou conservation à 4°C (12h max) ou milieu de transport spécifique.



NON



OUI

Rentabilité de l'examen : FAIBLE

0,5% à 14% de résultats positifs sur « selles pathologiques »

Au laboratoire, 6% de résultats positifs (2006-2007), 40% selles normales.

EXAMEN DE COPROCULTURE

Circonstance de la demande

Diagnostic des infections digestives en cas de diarrhée

Exception

Surveillance de professions spécifiques (*Salmonella*)

Suivi des décontaminations digestives sélectives

Renseignements cliniques indispensables

→ Orientation diagnostique ++++

Contexte clinique

retour voyage

Antibiothérapie récente

notion cas groupés (Toxi-Infection Alimentaire Collective)

Éléments patient

âge

fièvre

malaise, vomissements

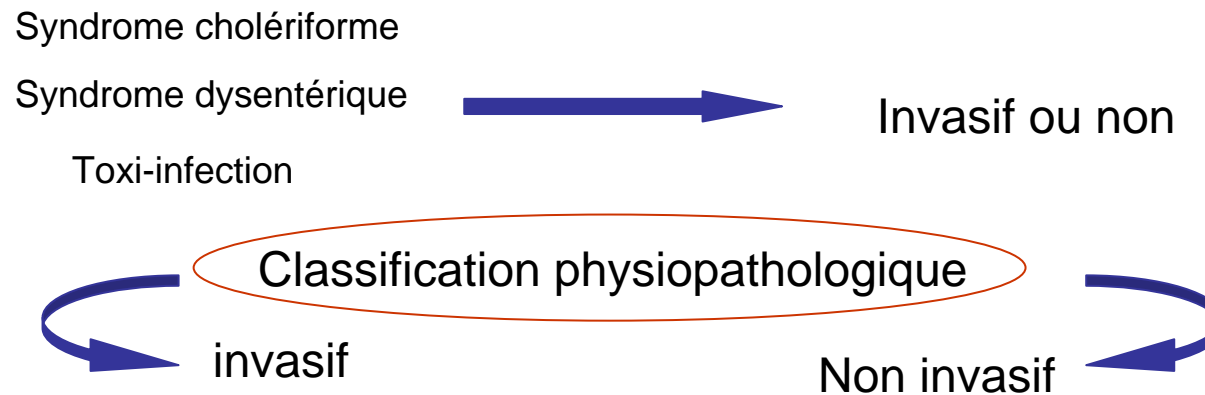
Immunodépression (HIV)

Présence d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU)

DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

Aspect macroscopique du prélèvement

Caractéristique de la diarrhée : physiopathologie



Epidémiologie de la zone géographique

Cultures systématiques : germes pathogènes les plus fréquents

Contexte clinique particulier

information clinique ++++

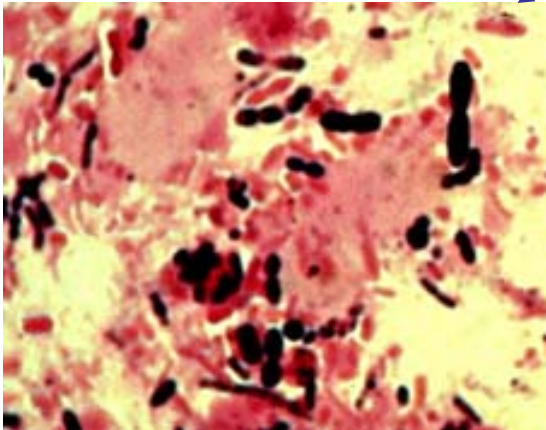
DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE (2)

Organigramme technique

Coproculture

Examen direct

Normale, équilibrée

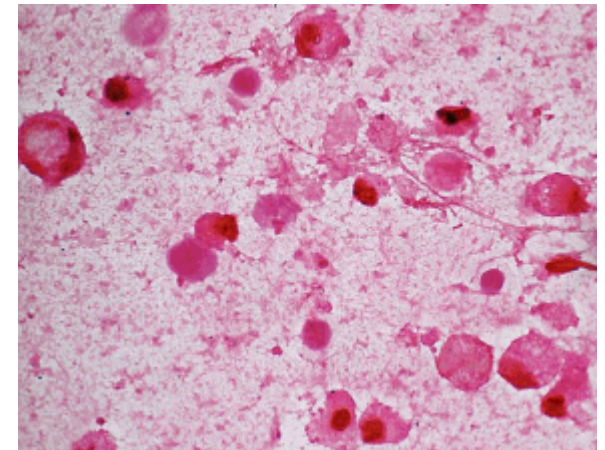


Dysmicrobisme?

Présence de PNNs

Leucocytes --
Hématies -

Leucocytes ++
Hématies +



Cultures systématiques

Salmonella, Shigella, Campylobacter

Cultures spécifiques

Demande spécifique

Aspect de la coproculture

EPIDEMIOLOGIE infections digestives

Variation géographique

Fréquence variable en fonction des régions du monde

En France, deux pics: Hiver / viral Estival / bactérien

En France

Virus: 70% des diarrhées: rotavirus chez l'enfant, Agent de Norwalk chez l'adulte

Salmonella non typhi: « mineures », 1^{er} agent bactérien isolé en fréquence

Campylobacter ssp : deuxième cause probable sous estimée ?, *C. jejuni* > 60%

Les toxi-infections à Staphylococcus : après *Salmonella* non typhi et avant *Shigella*

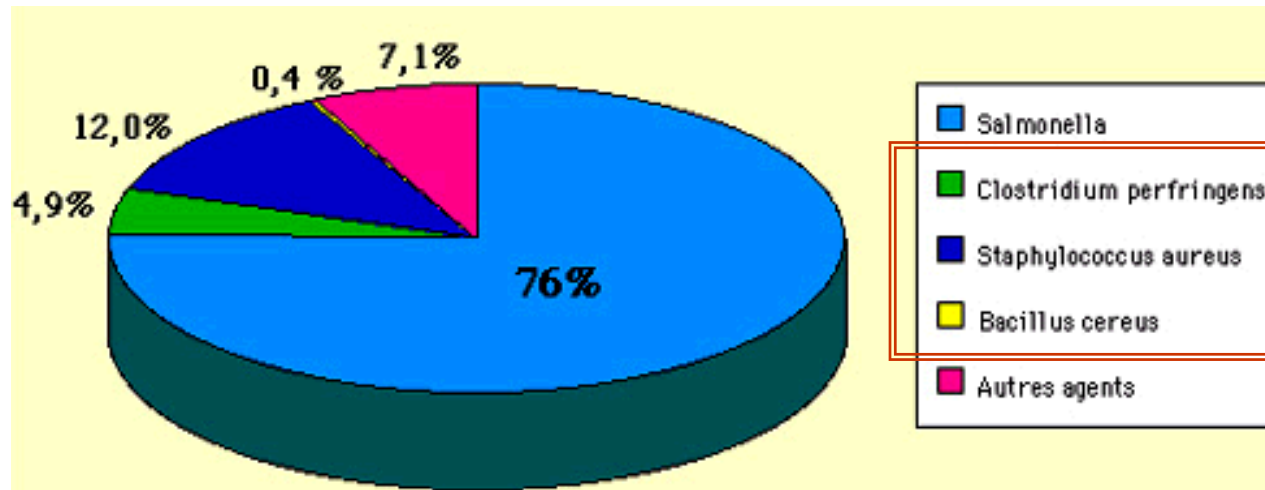
Clostridium difficile : 1^{er} agent des diarrhées hospitalières, forte  d'incidence

Les STEC, EHEC : mal connu mais en progression

Shigella : *sonnei* > *flexnerii* > *dysenteriae*, plutôt rares

EPIDEMIOLOGIE infections digestives (2)

Agents responsables de TIACs en 1997 (rapport BEH)



Empoisonnement

Production d'une entérotoxine
Incubation courte, fièvre abs.

S.aureus
> *C.perfringens*
> *B.cereus*

Agents bactériens rares (manifestations systémiques)

Salmonella typhi, paratyphi A, B, C : fièvre typhoïde, « majeures »

Listeria monocytogenes : pathologie néonatale ++

Brucella : Agent de la brucellose, complications articulaires

Clostridium botulinum : paralysie flasque

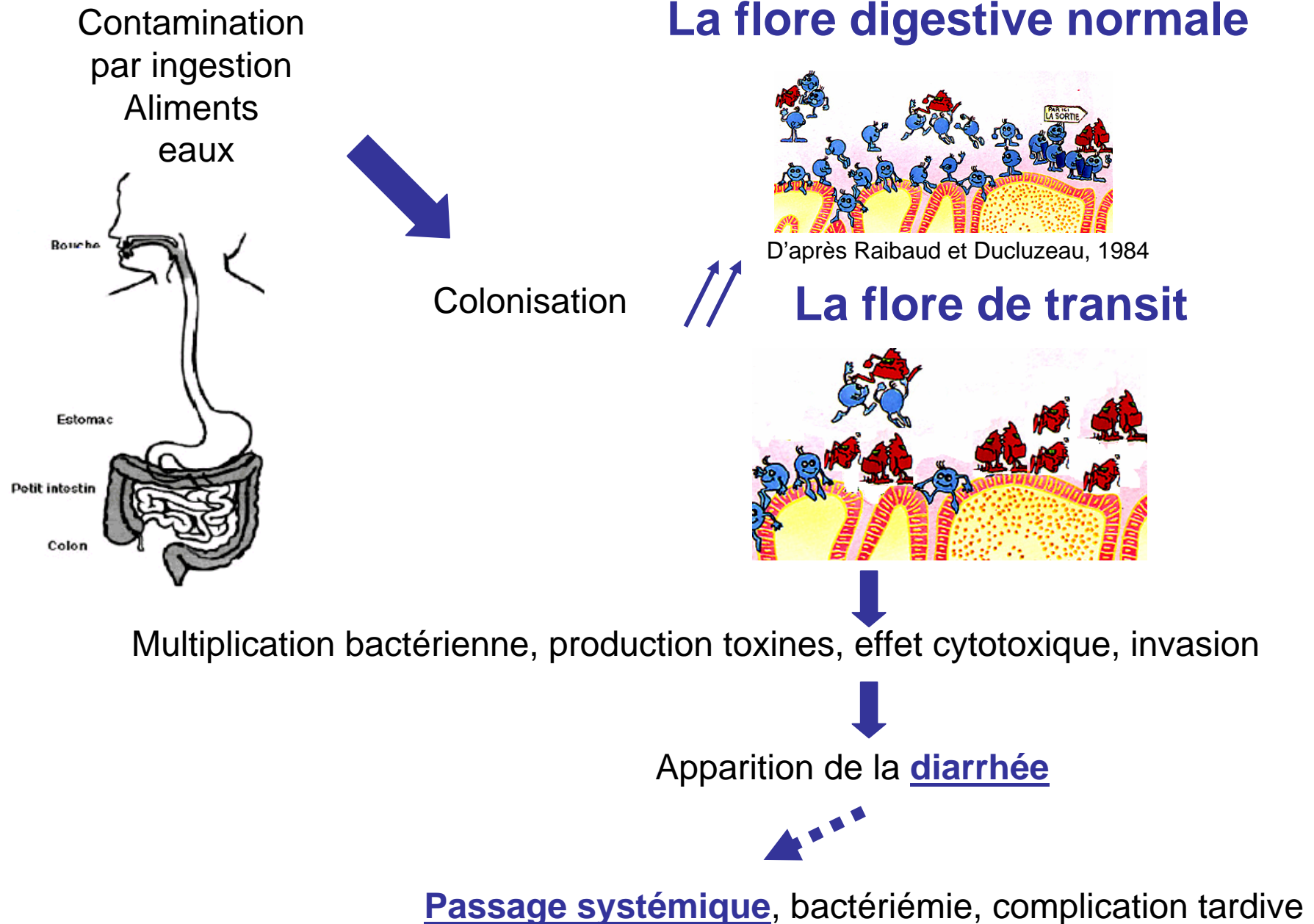
EPIDEMIOLOGIE infections digestives (3)

Penser souvent  Viroses (Rotavirus, Norwalk)

| Bactéries | Non invasif | Invasif | PVD | PD | Contexte |
|----------------------------|-------------|---------|-----|----|-----------------------|
| <i>Salmonella ssp</i> | | + | ++ | + | TIAC, fièvre typhoïde |
| <i>Campylobacter spp</i> | | + | + | ++ | Guillain Barré |
| <i>Shigella</i> | | + | ++ | + | Voyage |
| EHEC (STEC) | | + | | + | SHU |
| <i>Yersinia ssp</i> | | + | | + | Contexte chirurgical |
| ETEC | + | | ++ | | Voyage, « turista » |
| EPEC | + | | ++ | + | Enfants < 2ans |
| <i>C. difficile</i> | + | | | + | Post-AB, nosocomial |
| <i>Aeromonas ssp</i> | + | | + | + | Eaux souillées |
| <i>V. parahaemolyticus</i> | + | | + | | Asie, fruits de mer |
| <i>V. cholerae</i> | + | | + | | Urgence diagnostique |

Ne pas oublier  Parasites (*Giardia, Entamoeba, helminthes..*)

PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS DIGESTIVES



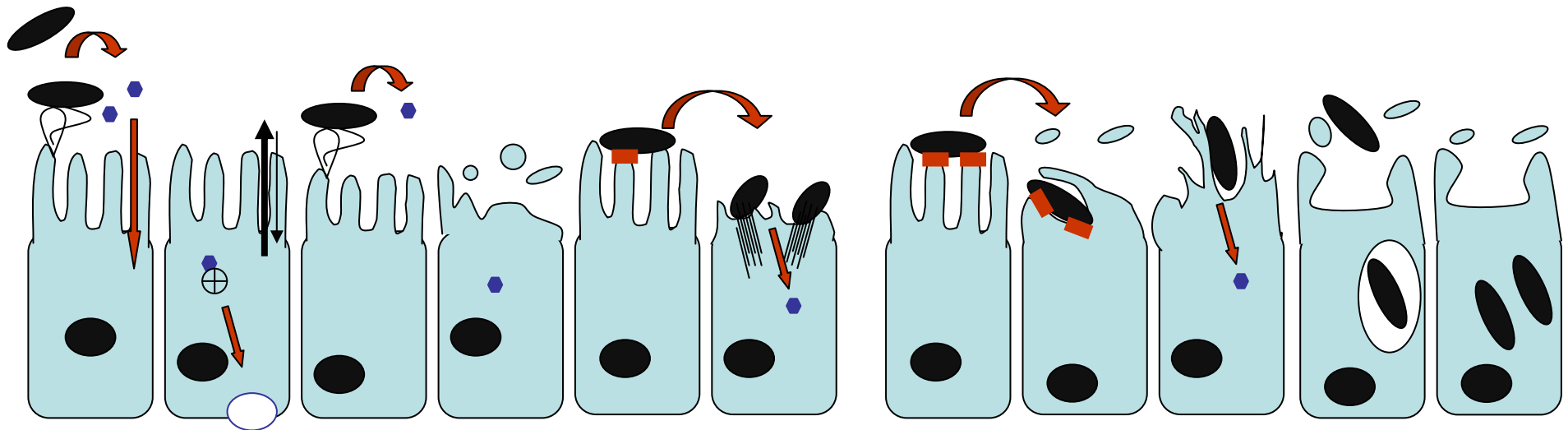
PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS DIGESTIVES (2)

Non invasif, toxigénique

Invasif

cytotonique

cytotoxique



Vibrio cholerae
E. coli toxigène

E. coli enteropathogène
E. coli entérohémorragique

Campylobacter

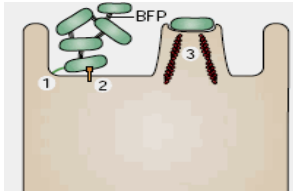
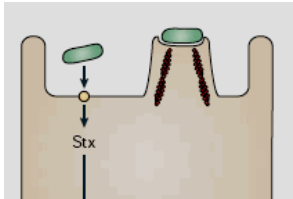
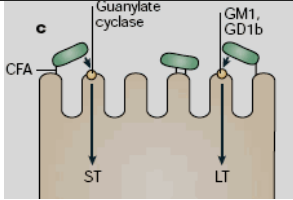
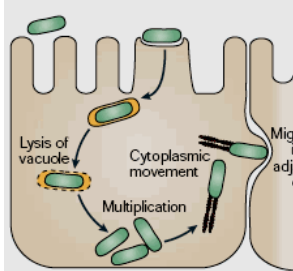
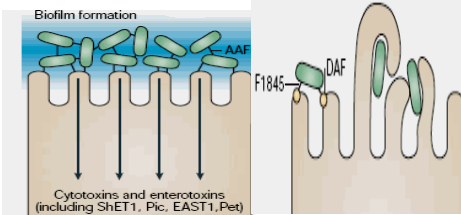
Salmonella
Shigella

Yersinia

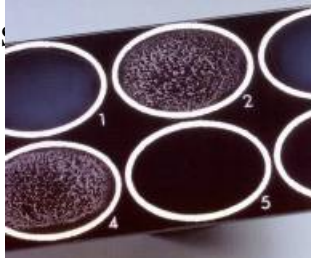


Toxi-infection
(*S.aureus*, *B. cereus*)

→
Développement diarrhée, aspect variable

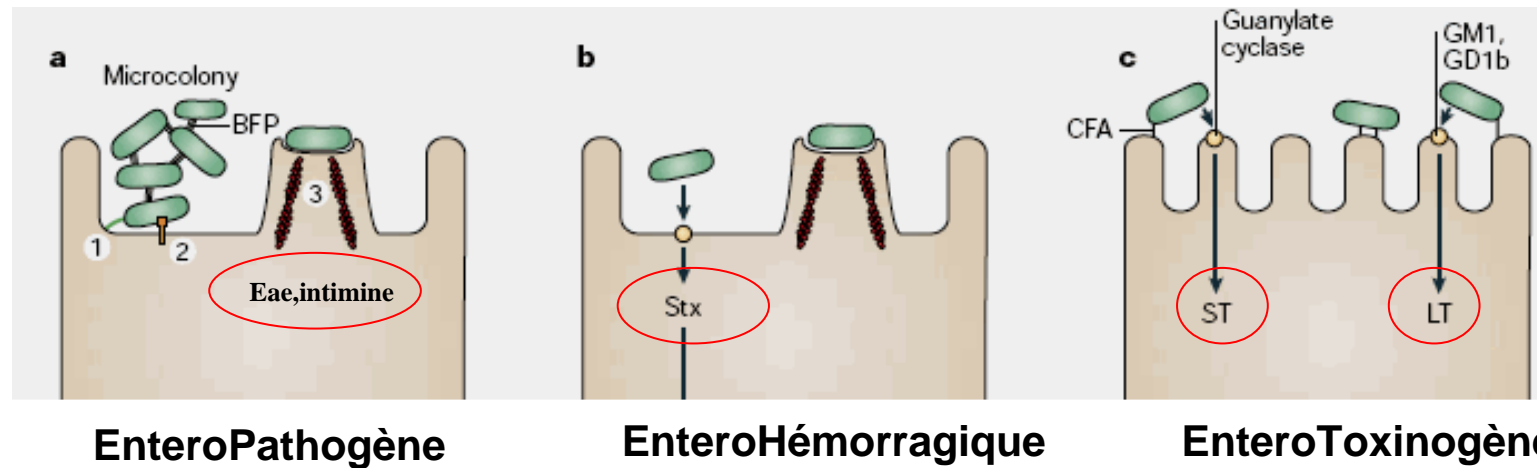
LES *Escherichia coli* RESPONSABLES D'ENTERITES

| Pathovars | Mécanisme | Modèle | Virulence |
|---------------------------------------|---|--|---|
| EPEC Entero Pathogène | Non invasif, cytotoxique |  | Marqueurs de virulence : Locus LEE intimin protéine codée par <i>eae</i> gene |
| EHEC Entero Hémorragique | Non invasif, cytotoxique |  | Marqueurs de virulence idem EPEC associés à toxines spécifiques <i>stx</i> gene (vérotoxine shiga-like) |
| ETEC Entero Toxinogène | Non invasif cytotonique |  | Toxines codées par des plasmides: toxine thermolabile LT et toxine thermostable ST |
| EIEC Entero Invasif | Invasif, Similaire <i>Shigella</i> |  | Marqueurs de virulence : plasmide identique à <i>Shigella</i> |
| EAEC/ DAEC | Non invasif, cytotonique et cytotoxique |  | Facteurs d'adhésions, toxines Mécanisme de virulence mal connu |

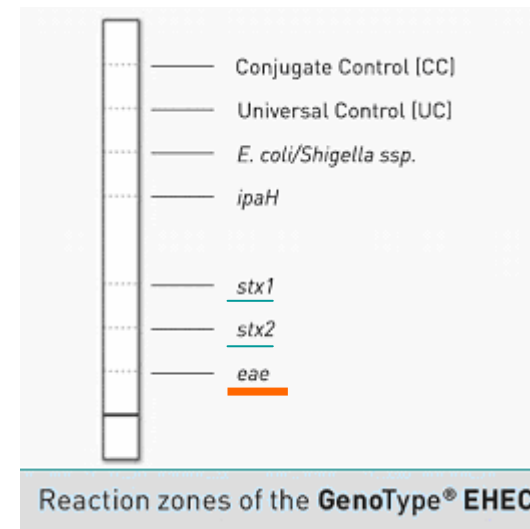
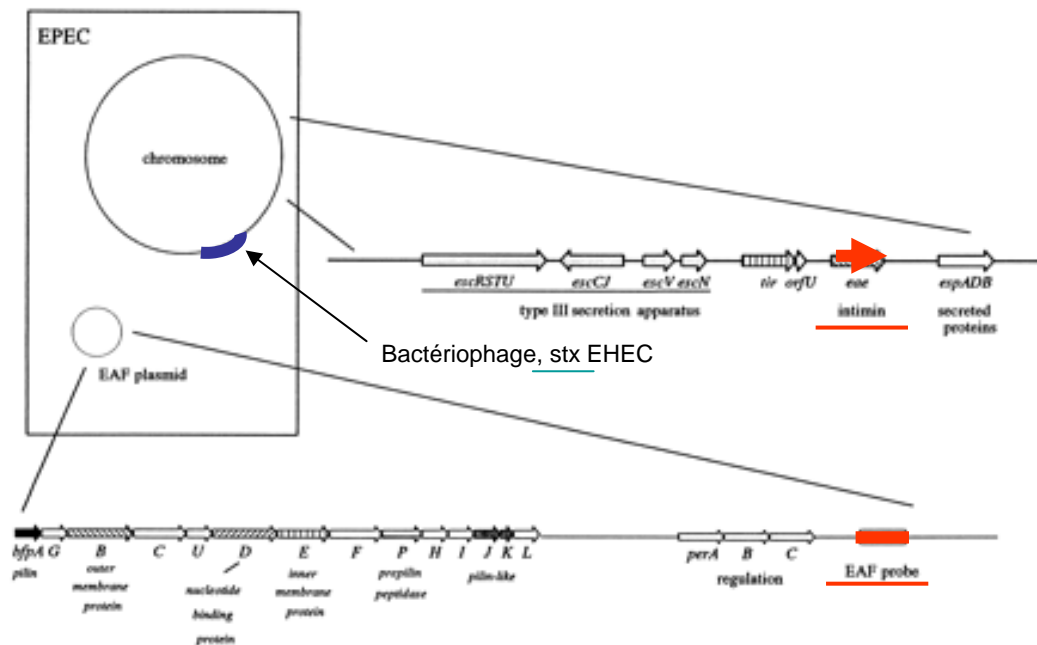
LES *Escherichia coli* RESPONSABLES D'ENTERITES (2)

| Pathovars | Contexte | Clinique | Bactériologie |
|-------------|--|---|--|
| EPEC | Enfant < 2 ans, Epidémie Pays en voie de développement | Diarrhée cholériforme, Absence de leucocytes Déshydratation | Sérotypes restreints O26, 55, 86, 111, 126.. (agglutination)  |
| EHEC | Surtout chez l'enfant, Pays industrialisés, restauration rapide, viande mal cuite | Diarrhée séro sanglante Complication majeure : Syndrome hémolytique et urémique (SHU) Létalité 3 à 5% | Sérotype majoritaire : O157:H7 (agglutination) sorbitol négatif  |
| ETEC | Régions tropicales ++ Retour de voyage en zone d'endémie (40% des cas) | diarrhée cholériforme et douleurs abdominales Résolution spontanée, 2 à 5 jours (20 à 50% des voyageurs) | Détection des toxines Absence de méthode de routine  |
| EIEC | Pays en voie de développement | Diarrhée cholériforme et parfois dysentérique avec fièvre élevée, douleurs abdominales | Sérotypes variables |

LES *Escherichia coli* RESPONSABLES D'ENTERITES (3)



Mise en évidence des facteurs de virulence spécifiques



Reaction zones of the GenoType® EHEC EPEC

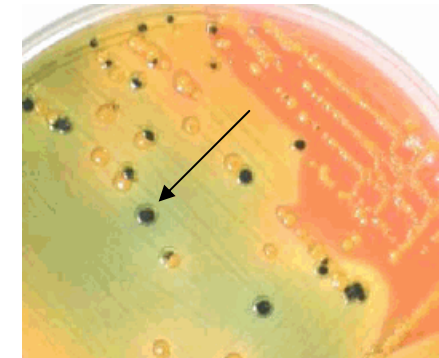
LES INFECTIONS INVASIVES

Première cause : *Salmonella enterica*

Une espèce, différents sérovars (Enteritidis> Typhimurium...)

Suspicion sur l'aspect des colonies, critères biochimiques présomptifs

Recherche spécifique systématique
(Hektoen ++, SS, XLD)



Lactose (+)

RAS

Lactose (-)

+

centrées noires H₂S (+)

Lactose (-)

+

H₂S (-)



Test urée indole

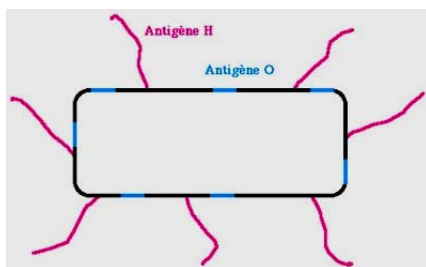


Urée (-)

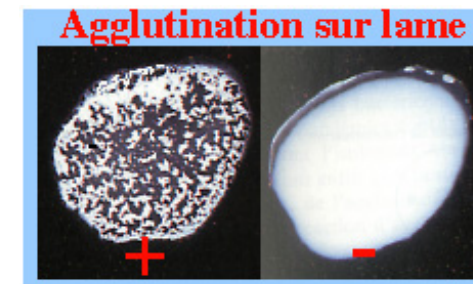
Urée (-)

Urée (+)

Salmonella, Shigella

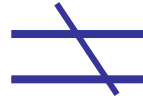


Sérogroupage avec
antisérums spécifiques



LES INFECTIONS INVASIVES à *Salmonella*

Majeures : fièvre Typhoïde
100 à 150 cas/an en France.



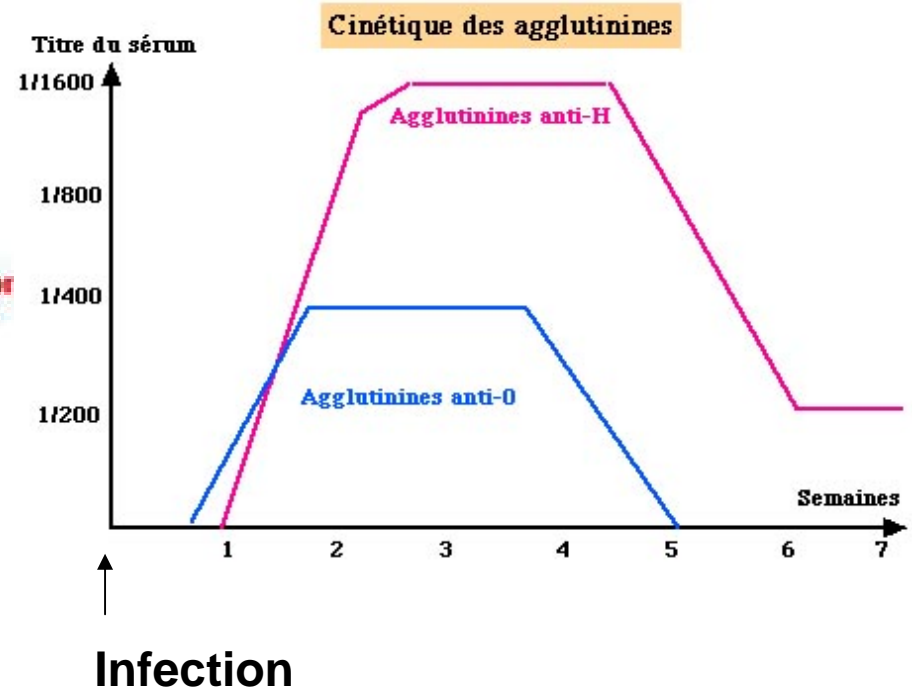
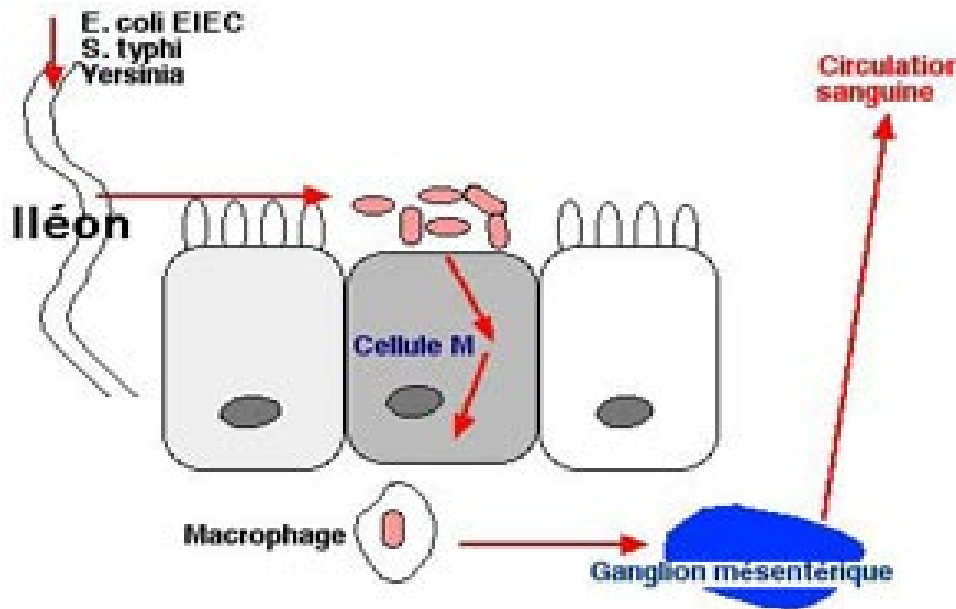
Mineures : gastro-entérites

Salmonella enterica sérogroupes Typhi, Paratyphi A, B, C

Bactériémies (+++) : **HEMOCULTURES** Manifestations systémiques

Immunité : **SERODIAGNOSTIC Widal Félix**

Physiopathologie : **Cellules M**



LES INFECTIONS INVASIVES (2)

***Campylobacter* : deuxième cause en France**

C. Jejuni > *C. coli* > *C. fetus*

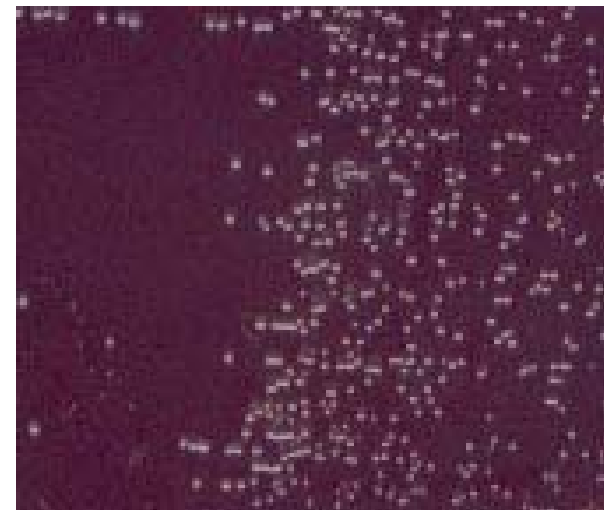
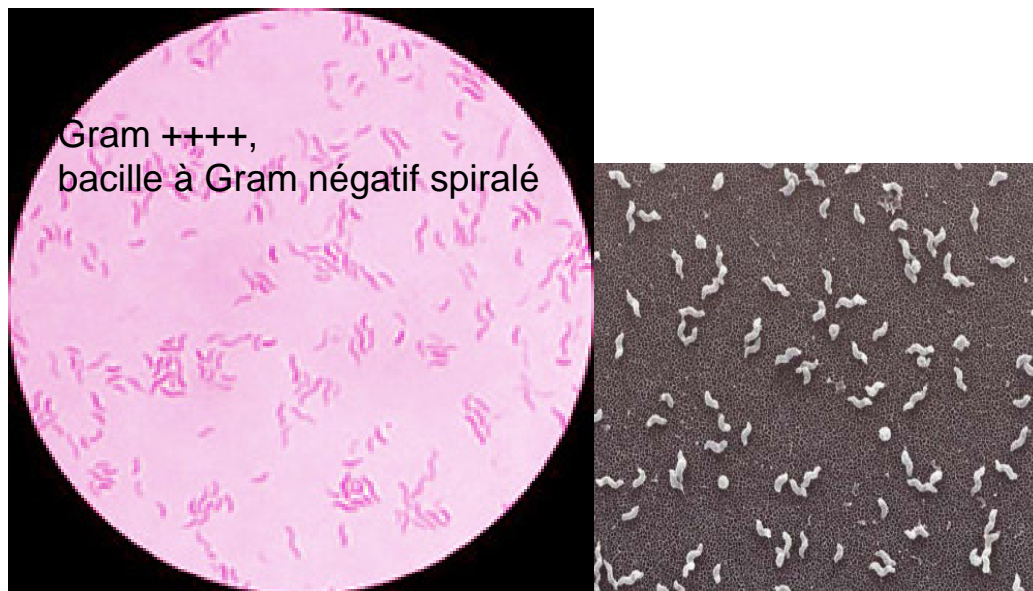
Recherche systématique pour toute selle anormale

Enfant < 10 ans et Adulte > 65 ans

Pic de fréquence estivale (juillet-août)

Complication tardive : Syndrome de Guillian Barré

Cultures délicates milieu spécifique ++,
délai de 72H,
oxydase positive,
microaérophile



LES INFECTIONS INVASIVES (3)

Yersinia

Pathologie assez rare, plutôt sporadique, enfant < 10 ans

Y. enterocolitica +++ > *Y. pseudotuberculosis* (syndrome pseudo appendiculaire)

Etude EPICOP, 1999-2000 : 8% des diarrhées bactériennes documentées

Rapport activité CNR, 2006 : 360 souches *Y. enterocolitica* pathogènes

Transmission

viande de porc



Complications

arthrites (HLA-B27), Erythème noueux



Cultures caractéristiques sur CIN, à 35 ou 22°C, uréase rapide

Demande spécifique

Biosérotype pathogène (4/O:3; 2/O:9)

Cellule de surveillance : CNR, Institut Pasteur



1er CAS PARTICULIER : LE CHOLERA

Urgence thérapeutique et de Santé Publique

- 7 pandémies depuis le début de 19^{ème} siècle
- Zone d'endémie: Afrique, Inde-Asie, Amérique latine.
- Contamination interhumaine (eau souillée +++)
- Incubation variable : de quelques heures à 5 jours
- *Clinique:*
 - Diarrhée liquidienne, profuse, selles abondantes (10 à 50/jour), afécales, incolores avec des grumeaux blanchâtres (grain de riz).
 - Vomissements et douleurs abdominales
 - Absence de fièvre
- Risque de déshydratation aiguë et de collapsus cardiovasculaire.
- Mortalité sans tt > 50%
- Formes bénignes (surtout dans pays développés, cas importés)

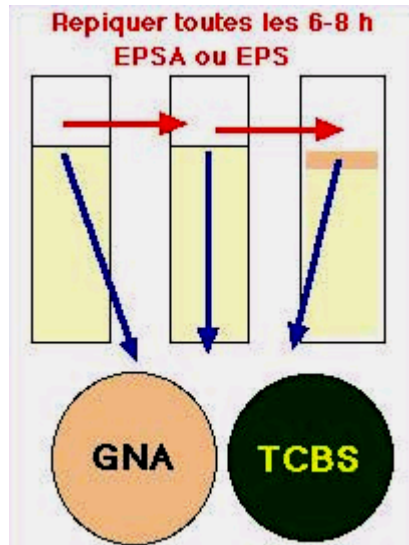
Agent responsable du Choléra : *Vibrio cholerae*

Démarche diagnostique standardisée

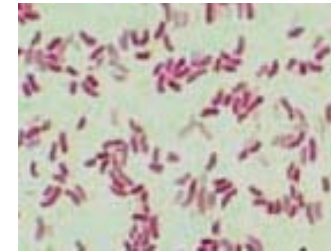
Protocole spécifique
Technique enrichissement

Culture milieux alcalins
TCBS

Agar avec saccharose



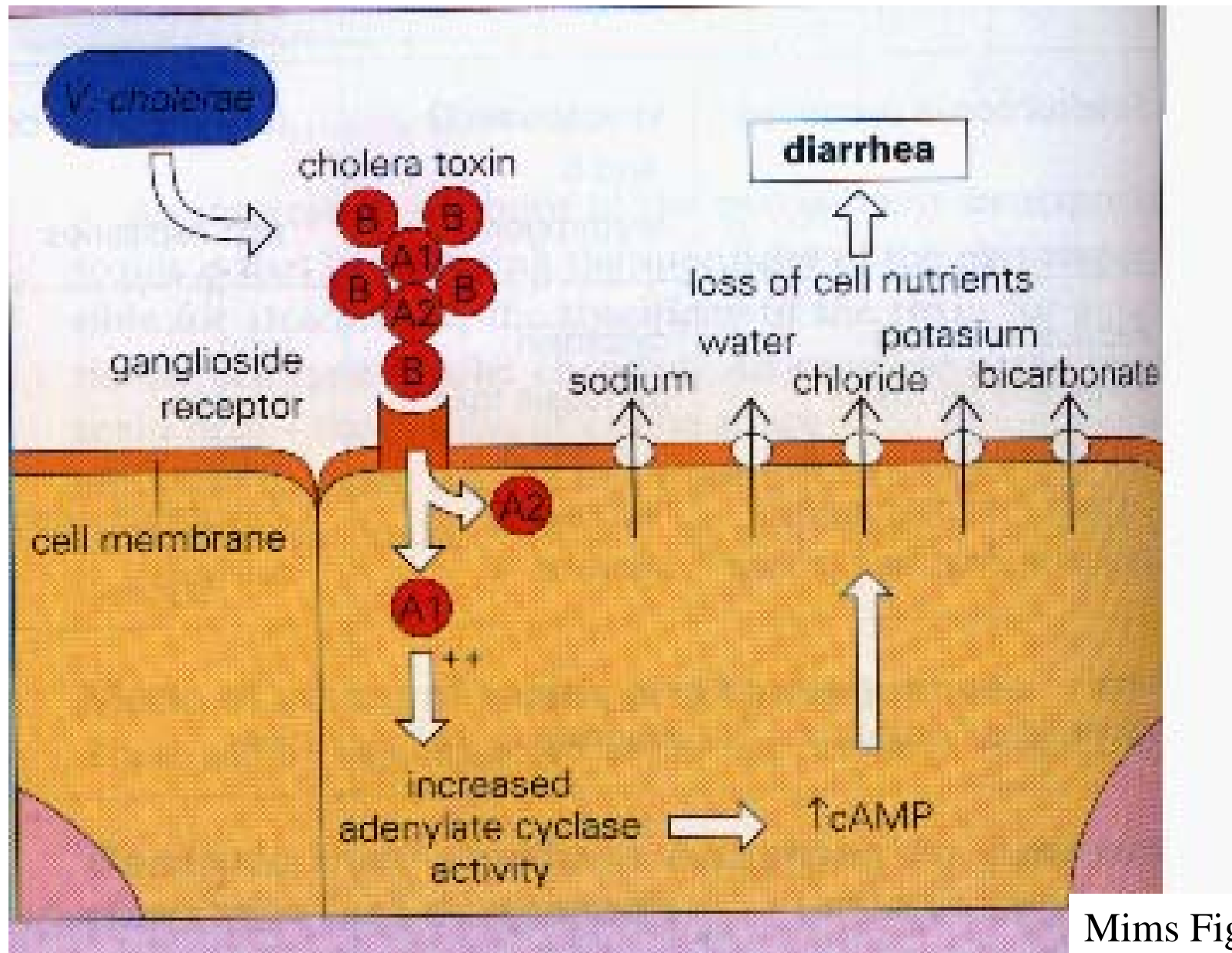
Bacille Gram – incurvé,
mobile +++



Agglutination spécifique



Physiopathologie: Toxine cholérique



Mims Fig 12.4

2 eme CAS PARTICULIER : La diarrhée NOSOCOMIALE

Agent responsable : *Clostridium difficile*

Agent de la colite pseudomembraneuse , Antibiothérapie +++
Production d'une TOXINE

Infections à *C. difficile* : incidence habituelle

- À l'hôpital : 1 – 10 p. 1000 admissions
 - type de services
 - pression antibiotique
 - mesures d'isolement en place
 - prescriptions de recherche de *C. difficile*

Olson MM et al, *ICHE* 1994
Alfa MJ et al, *J Clin Microbiol* 1998
- Nosocomiales dans >70% des cas
 - souvent épidémiques
 - réanimation, maladies infectieuses, hématologie, gériatrie
 - favorisées par méconnaissance, diagnostic tardif, difficulté à reconnaître un clone épidémique
 - CD est responsable de plus de 10% des diarrhées nosocomiales

Svenugsson B et al, *J Clin Microbiol* 2003
- Portage asymptomatique encore plus fréquent
 - 8 – 21% des patients acquièrent *C. difficile*
 - restent asymptomatiques dans 2/3 cas

McFarland LV et al, *N Engl J Med* 1989
Clabots CR et al, *J Infect Dis* 1982

(d'après Barbut, juin 2006)

Découverte d'une nouvelle maladie ++++

- Situation préoccupante
 - augmentation de l'incidence des ILCD
 - augmentation de la sévérité des ILCD
 - Québec : 18,2% formes compliquées
 - Québec : létalité x3 (13,8%)
 - moins bonne réponse au métronidazole
- Emergence et dissémination rapide d'un clone hypervirulent
 - 82% des souches isolées au Québec
 - 51% dans certains hôpitaux des Etats-Unis
 - PCR-ribotype « 027 », pulsotype NAP1, toxinotype III,
 - toxine binaire (+),
 - résistance aux nouvelles fluoroquinolones,
 - hyperproduction de toxines A et B, délétion du gène *tcdC*

Gilca R et al, *INSPQ* 2005

McDonald LC et al, *Emerg Infect Dis* 2008

Gilca R et al, *INSPQ* 2005

Pépin J et al, *CMAJ* 2005

Loo VG et al, *CMAJ* 2004

Loo VG et al, *N Engl J Med* 2005

McDonald LC et al, *N Engl J Med* 2005

(d'après Barbut, juin 2006)

Emergence du **clone « 027 »**, hyper-virulent, hyperproducteur de toxine
Première description Canada et USA, 1ère souche France en mai 2006
Réseau de surveillance en France (centres référents)

Diagnostic bactériologique de *C. difficile*

Techniques immunoenzymatiques

Rechercher la toxine A et B
Rapide, spécifique, Urgence
TechLab:
ToxA/B Quik Chek



Recherche de la toxine +++

Toxine (-)

Toxine (+)



Technique de référence test cellulaire (+/- neutralisation)

Très sensible, très spécifique

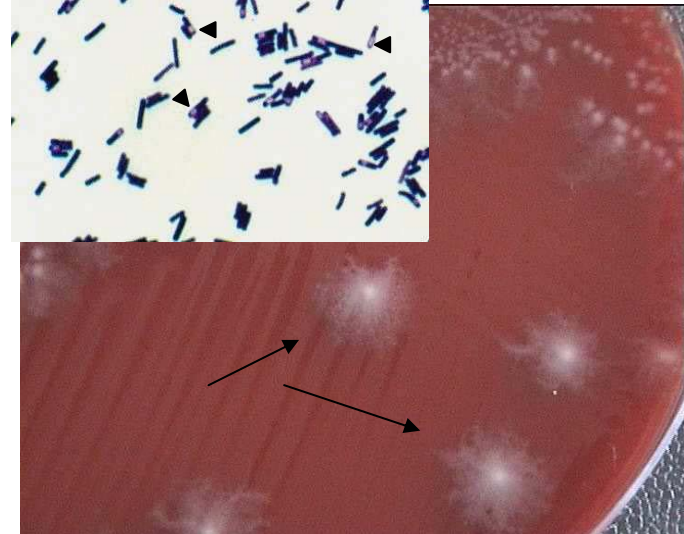
Standardisation difficile, technique lourde, lecture avertie +++

Distinguer l'effet toxique et l'effet cytotoxique spécifique

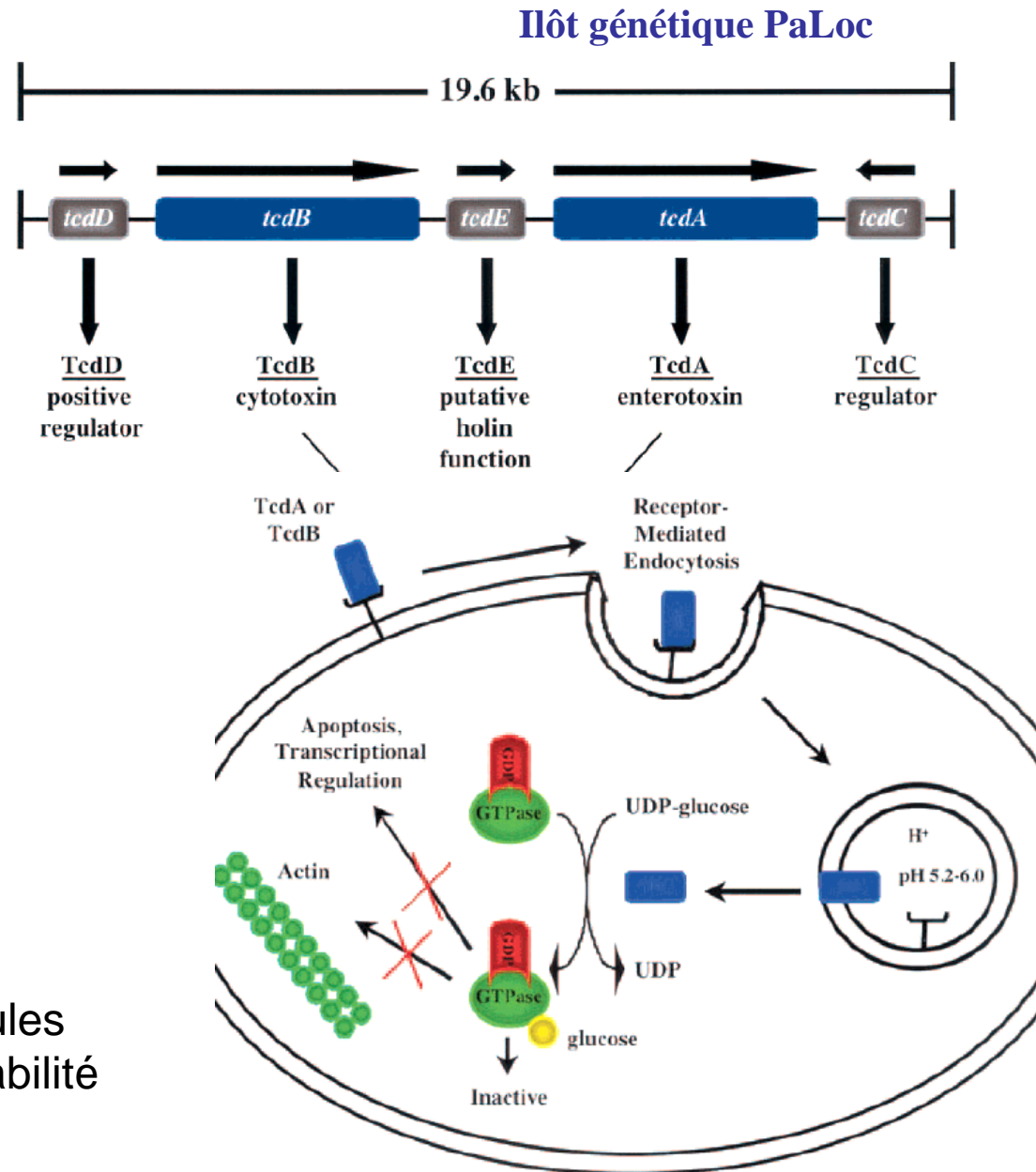
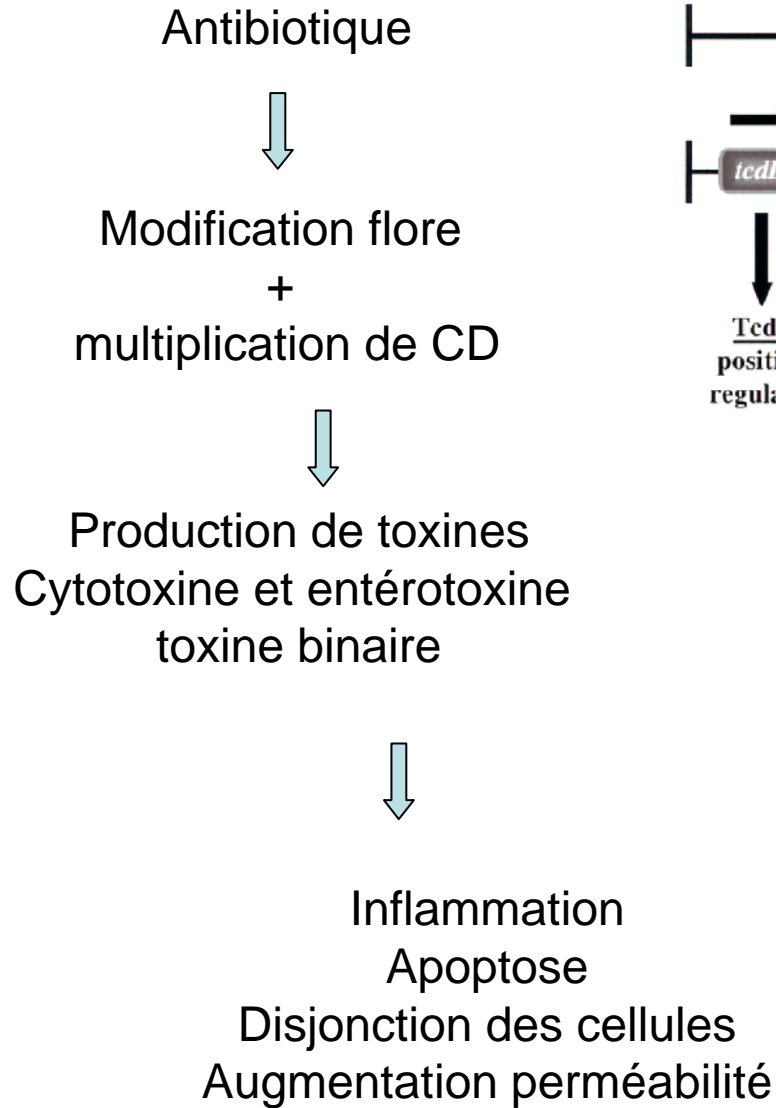
Bactérie anaérobie stricte, gros bacille à Gram (+), sporulée

Cultures colonies caractéristiques sur CCFA, anaérobie
(verre frité, odeur +++)

Epidémiologie de la souche
(profil antibiotique pour recherche clone hyper-virulent,
formes cliniques)



Physiopathologie : *Clostridium difficile*, producteur de toxine



3 eme CAS PARTICULIER : La Gastrite Bactérienne

Agent responsable : *Helicobacter pylori* (HP)

HISTORIQUE: découverte en 1983 par Barry Marshall et Robin Warren (Prix Nobel). D'abord *Campylobacter* puis *Helicobacter* en 1989

HABITAT: Au niveau de l'antré de patients
Réservoir humain, conditions socio-économiques
Source des infections pas clairement identifiée
(eau, aliments, transmission interhumaine probable..).

Tableau 1. Tableau d'ensemble sur l'infection Hp

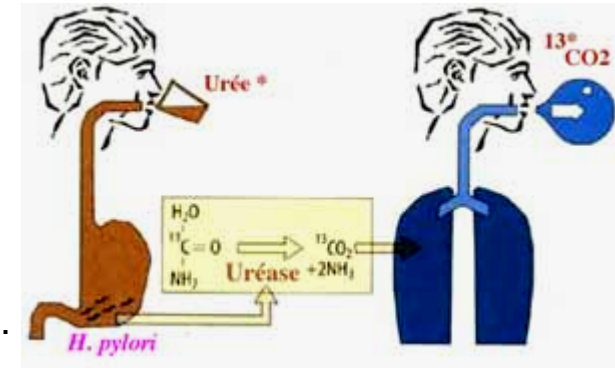
| | |
|-------------------------------------|---------|
| Mexico, Amérique centrale et du Sud | 70%-90% |
| Afrique | 70%-90% |
| Asie | 50%-80% |
| Europe de l'Est | 70% |
| Europe occidentale | 30%-50% |
| Etats-Unis et Canada | 30% |
| Australie | 20% |

Diagnostic bactériologique de *H. pylori*

INDIRECTE: **Activité RESISTANTE acidité gastrique**
DIRECTE: **Mettre en évidence la bactérie**

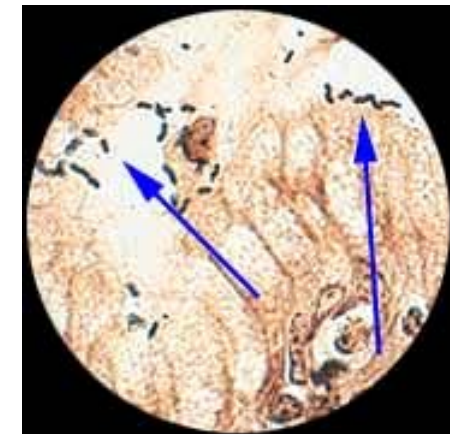
- **Diagnostic INDIRECT non invasif :**

- Recherche production **Uréase** : à l'aide test respiratoire (urée marquée C13 spectrométrie).
- Recherche IgA dans la salive ou IgG sériques +/-.
- Recherche antigènes spécifiques dans les selles (enfant ++).

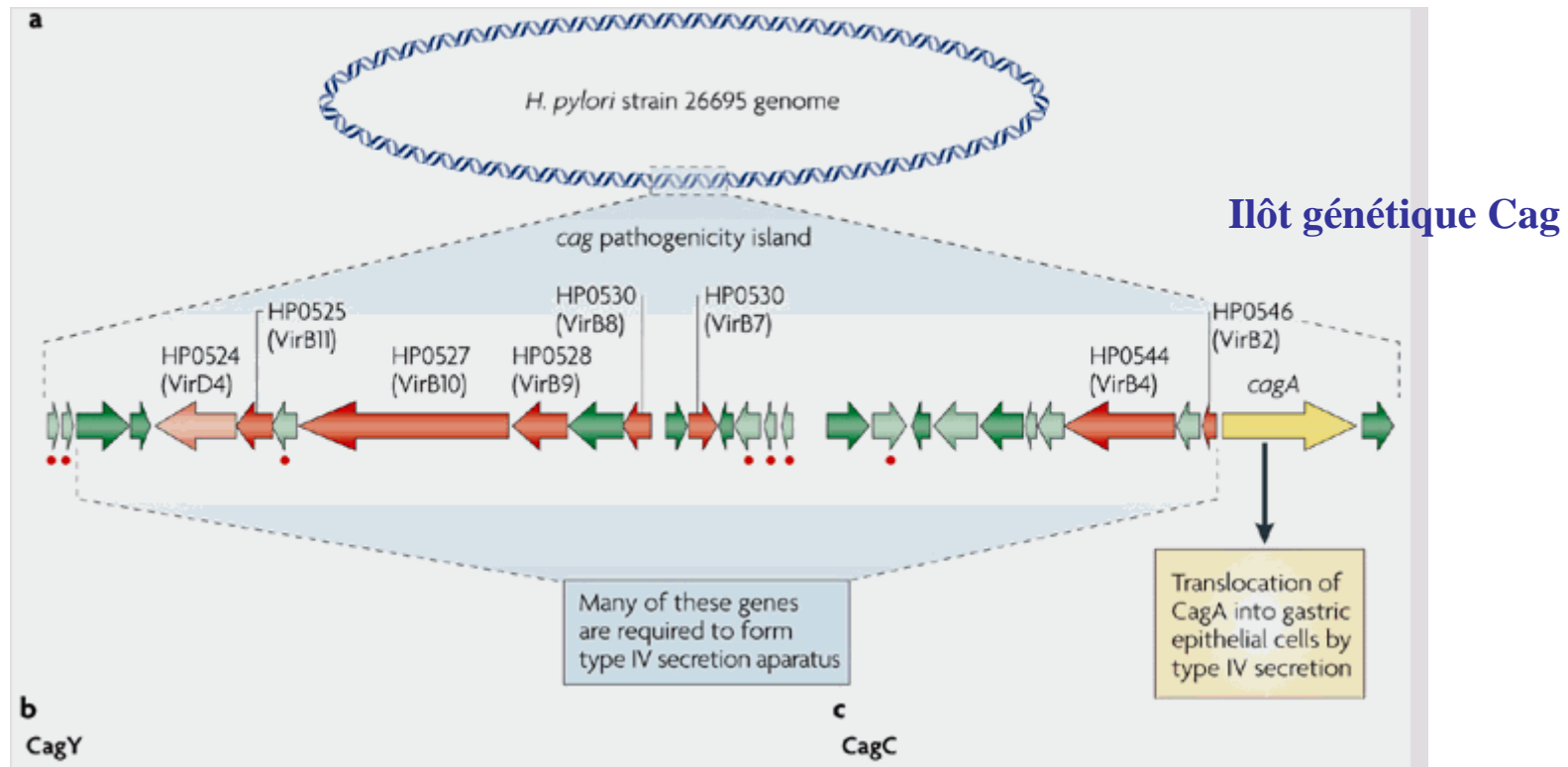


- **Diagnostic DIRECT invasif :**
(endoscopie pour biopsies (3) antrales et fundus)

- transport rapide à $+4^\circ\text{C}$, bien dilacérer les biopsies,
- test Uréase sur biopsie (+ en quelques minutes).
- Examen direct évocateur
Bacille à Gram négatif spiralés incurvés
- Culture sur milieux spécifiques, atmosphère micro-aérophile, en 48h, oxydase (+)



Physiopathologie : *Helicobacter pylori*, Inflammation et cancer



(D'après S. Suerbaum et C. Josenhans, 2007)

- Colonisation (70% asymptomatiques) : Flagelle, Adhésines, Uréase: (neutralisation acidité gastrique).
- Réaction inflammatoire: Uréase, VacA (cytotoxine vacuolisante), NAP (protéine activant les polynucléaires neutrophiles).



Gastrique chronique, ulcère duodéal, cancer gastrique, MALT

CONCLUSIONS

Aspect clinique et interrogatoire fondamental

Suivre Evolution : déshydratation chez nourrisson, colite infectieuse....

Penser Déclaration maladies obligatoires ++

(Salmonelloses, *S. dysenteriae*, TIAC, SHU)

NOTIONS THERAPEUTIQUES

Symptomatique ++++

Réhydratation, anti-pyrétiques, antalgiques

Dialyse en cas de SHU

Limite de la transmission (isolement, arrêt travail...)

Antibiothérapie (en cas de formes cliniques graves, prolongées, mal tolérées)

Fonction du germe

Fonction de l'**antibiogramme**

AB Systématique pour *C. difficile* et *Helicobacter Pylori*

Principales molécules :

Fluoroquinolones, Azythromycine,
Flagyl ou Vancomycine (*C. difficile*)

Anti-acides et clarythromycine/amoxicilline (HP)

INFECTIONS DIGESTIVES BACTERIENNES

Objectifs du cours

- ↳ Comprendre la physiopathologie de l'infection digestive bactérienne
 - ↳ Connaître les indications de l'examen de coproculture et son principe
 - ↳ Savoir documenter la demande pour le diagnostic bactériologique
 - ↳ Connaître le nom des principales bactéries responsables de diarrhée bactérienne
- ↳ Connaître l'épidémiologie et les caractères clinico-biologiques des infections à *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Yersinia* et *EHEC*
 - ↳ Apprendre à reconnaître l'infection à *C. difficile*
 - ↳ Connaître les méthodes diagnostiques de l'infection à *Helicobacter pylori*
- ↳ Apprendre à reconnaître une TIAC
 - ↳ Connaître les principes thérapeutiques