



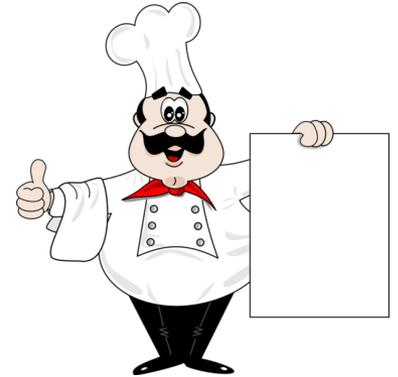
Diarrhées Infectieuses

Prof. Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale

Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes

Menu



- **Généralités**
- **Quelles sont les diarrhées qu'il faut explorer ?**
- **Quelles sont les diarrhées qu'il faut traiter ?**
- **Ce qu'il faut retenir**

Généralités

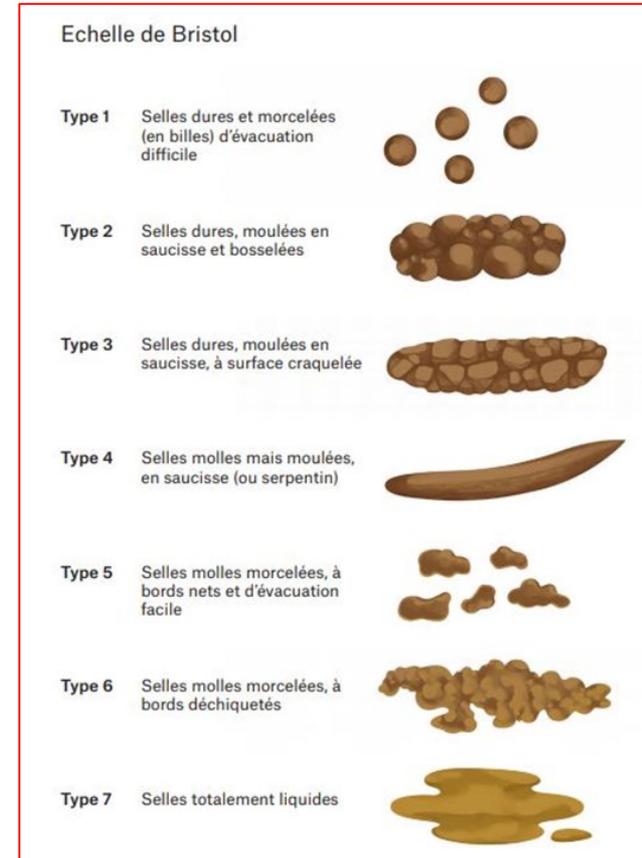
- **Définition: ≥ 3 selles non moulées/j**

- **Tempo**

- 0-2 semaines = aiguë
- 2-4 semaines = persistante
- >4 semaines = chronique

- **Physiopathologie**

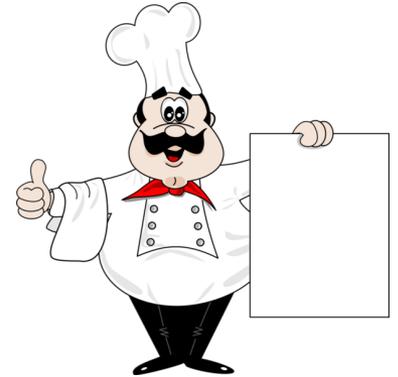
- **Cholériforme** = sécrétoire (toxines, pas de lésion muqueuse)
- **Gastro-entéritique** = invasive sous-muqueuse (tissu lymphoïde)
- **Dysentérique** = invasive entérocytes + cellules épithéliales



Généralités

Cholériforme	Gastro-entéritique	Dysentérique
Diarrhée très liquide (aqueuse) Apyrétique	Diarrhée non sanglante Vomissements Fièvre modérée	Selles glairo-sanglantes Douleurs abdominales Fièvre (sauf amoebose)
Virus (noro-, rota-, adéno-) Bactéries: - <i>E. coli</i> entéro-toxinogène (turista) - TIAC (<i>S. aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> & <i>Clostridium perfringens</i>) - <i>Vibrio cholerae</i>	<i>Campylobacter jejuni</i> Salmonelles mineures Virus (noro/rota/adéno) <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>E. Coli</i> entéro-pathogène	<i>Shigella</i> sp. <i>E. coli</i> entéro-hémorragique (toxine shiga-like) ou entéro-invasif Amoebose colique

Menu



- Généralités
- **Quelles sont les diarrhées qu'il faut explorer ?**
- Quelles sont les diarrhées qu'il faut traiter ?
- Ce qu'il faut retenir

Quelles diarrhées faut-il explorer ?

- **Immunodéprimé 'lourd'**
 - Greffé, hémopathie maligne, VIH avec CD4 <200, etc.
- **Mauvaise tolérance**
 - Déshydratation, vomissements prolongés, fièvre > 38.5° C
 - Fréquence (> 6 selles/j)
 - Douleurs abdominales intenses
- **Durée > 4 semaines**
- **Tous les syndromes dysentériques**

Les TIAC

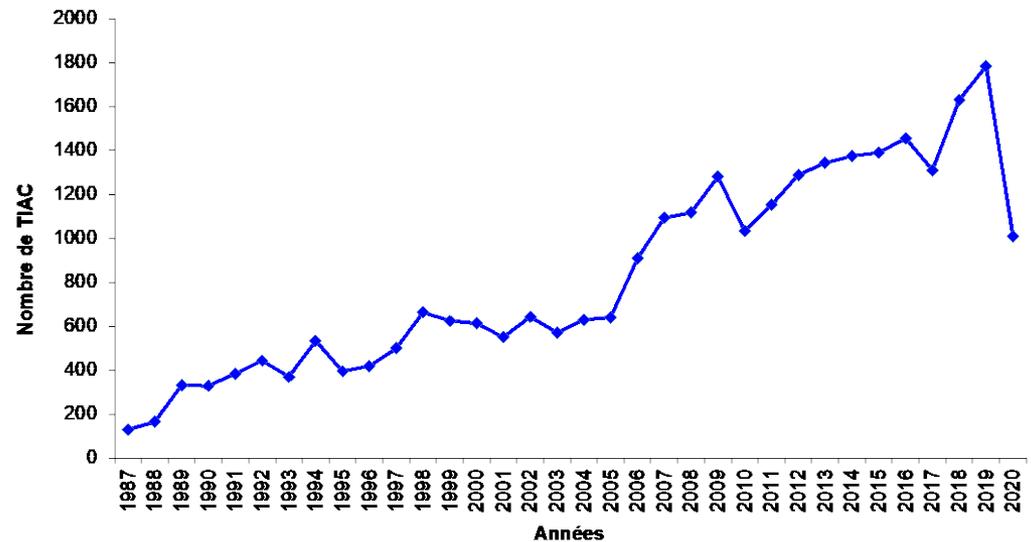


Figure 1 : Nombre de TIAC déclarées en France aux ARS et/ou aux DD(CS)PP entre 1987 et 2020.

- Cas groupés d'intoxications alimentaires
- Palmarès en France
 - Salmonelloses mineures
 - Syndrome cholériforme: *S. aureus*, *B. cereus*, *C. perfringens*
- Prélèvements selles
- Aliments 'témoins' pour syndromes cholériformes

Quelles explorations ?

- **Diarrhée aiguë fébrile mal tolérée**
 - => **coproculture**: salmonelles, shigelles, *C. jejuni*, *Y. enterocolitica*
- **Diarrhée nosocomiale et/ou sous ATB**
 - => Recherche *Clostridioides difficile* **toxinogène**
- **Diarrhée apyrétique > 4 semaines**
 - => Parasitologie des selles
- **Diarrhée de l'immunodéprimé 'lourd'**
 - => **coproculture**: salmonelles, shigelles, *C. jejuni*, *Y. enterocolitica*
 - ⇒ **virologie**: multiplex (rota-, noro-, adéno-)
 - ⇒ **parasitologie**: cryptosporidies, microsporidies
- **Diarrhée + fièvre retour Afrique => recherche paludisme**

Quelques pièges des examens de selles

- **La richesse du microbiote fécal**

=> *S. aureus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, etc. = **aucune valeur**

- ***Clostridioides difficile* = banal**

=> Valeur diagnostique seulement si **toxigène** et pas de cause alternative

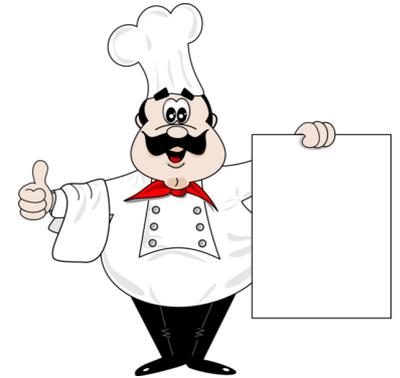
- **De nombreux parasites sont de signification indéterminée**

=> *Blastocystis hominis*

⇒ *Entameba dispar*

- **Tests PCR hyper-sensibles !**

Menu



- Généralités
- Quelles sont les diarrhées qu'il faut explorer ?
- **Quelles sont les diarrhées qu'il faut traiter ?**
- Ce qu'il faut retenir

Règles générales

- **Prévention des cas secondaires = hygiène**
 - ⇒ Solutions hydro-alcooliques (sauf *C. difficile*)
 - ⇒ Règles 'de base', mais renforcées
- **Anti-diarrhéiques**
 - ⇒ Privilégier un anti-sécrétoire (racécadotril)
 - ⇒ Lopéramide seulement si diarrhée non grave mais gênante
- **Traitements sans efficacité démontrée (inutiles ?)**
 - ⇒ Probiotiques (tous ceux disponibles en 2023 !)
 - ⇒ Pansements intestinaux
- **Alimentation adaptée / hydratation**

Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial

Lancet 2013; 382: 1249–57

Stephen J Allen, Kathie Wareham, Duolao Wang, Caroline Bradley, Hayley Hutchings, Wyn Harris, Anjan Dhar, Helga Brown, Alwyn Foden, Michael B Gravenor, Dietrich Mack

	Microbial preparation	Placebo	OR (95% CI)	p value
Antibiotic-associated diarrhoea				
Antibiotic-associated diarrhoea*	159/1470 (10.8%)	153/1471 (10.4%)	1.04 (0.83–1.32)	0.72
<i>Clostridium difficile</i> diarrhoea	12/1470 (0.8%)	17/1471 (1.2%)	0.70 (0.34–1.48)	0.35

ATB & diarrhées bactériennes

- **Pas d'ATB systématique**

- Guérison spontanée courante chez immunocompétent
- Plus rapide que les résultats de la coproculture...
- ATB = FDR de portage prolongé (salmonelle, *E. coli* entéro-hémorragique) ?

- **Principales indications des ATB**

- Syndrome dysentérique fébrile
- Syndrome gastro-entéritique ou cholériforme mal toléré
- Immunodéprimé

- **Si ATB indiqué, azithromycine en 1^{ère} intention**

- 500 mg x 1/j x 3 j (*voire prise unique 1 g si Turista*)

Cas particuliers: shigellose => C3G; *Yersinia* => cipro ou cycline

Cas clinique

- **Ginette, 70 ans**
- **Pas d'ATCD sauf 'gastrite' (=> oméprazole)**
- **Pyélonéphrite aiguë à *E. coli***
 - => ofloxacine, 14 jours
- **J7**
 - **Diarrhée 'fétide'** (7 selles en 1 jour, odeur 'crottin de cheval')
 - **Douleurs abdominales**
 - **T = 38.2° C**
 - **Pas de signe de gravité**

Peut-on reconnaître le *C. difficile* à l'odeur ?

CHRISTMAS 2012: RESEARCH

Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study

 OPEN ACCESS

Marije K Bomers *consultant*¹, Michiel A van Agtmael *consultant*¹, Hotsche Luik *canine trainer and psychologist*², Merk C van Veen *resident*³, Christina M J E Vandenbroucke-Grauls *professor*⁴, Yvo M Smulders *professor*¹



Cliff has been trained to sniff out the bacteria *clostridium difficile*

Cas clinique 'vignette'

- **Ginette, 70 ans**
- **Pas d'ATCD sauf 'gastrite' (=> oméprazole)**
- **Pyélonéphrite aiguë à *E. coli***
 - => ofloxacine, 14 jours
- **J7**
 - **Diarrhée 'fétide'** (7 selles en 1 jour, odeur 'crottin de cheval')
 - **Douleurs abdominales**
 - **T = 38.2° C**
 - **Pas de signe de gravité**
 - ***C. difficile* Ag+ / toxine+**

Quel traitement ?

Infections à *Clostridioides difficile* (ICD)

- **Principaux FDR**

- ATCD ICD
- ATB large spectre (C3G, quinolones), durée >7 j
- Âge >65 ans
- IPP ?

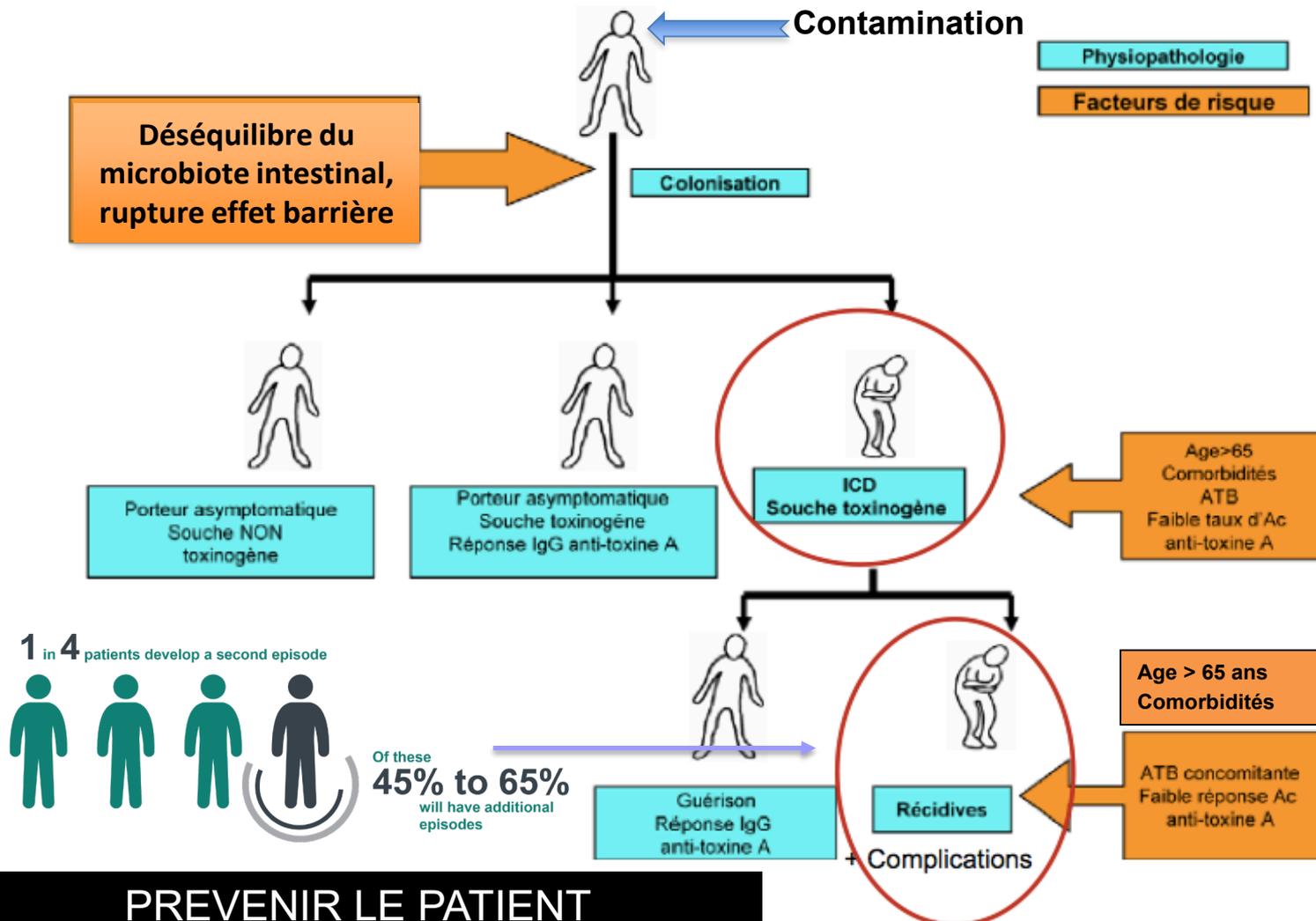
- **Symptomatologie variable**

- Douleurs abdominales + troubles du transit

- **Traitement**

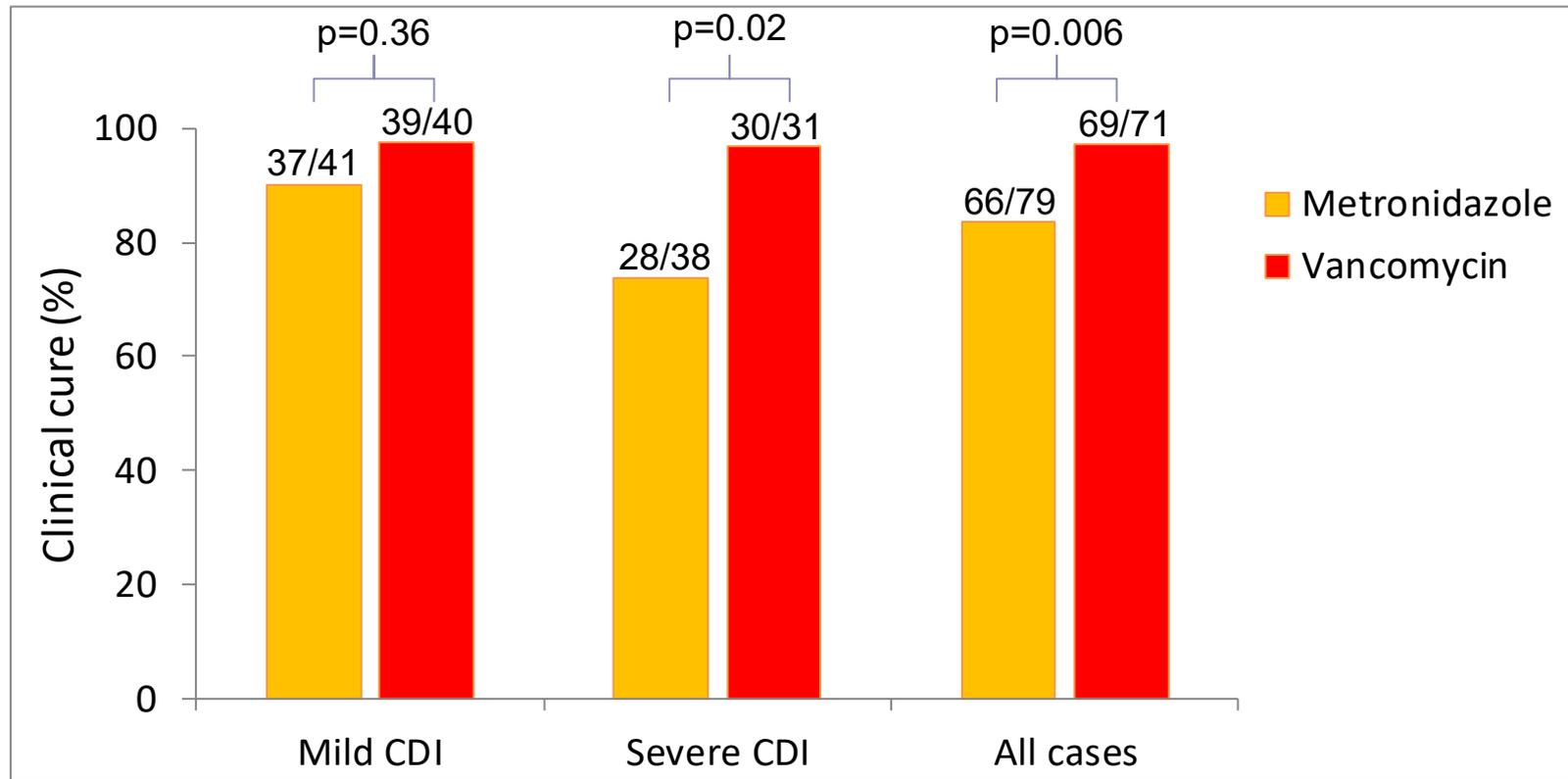
- Stop ATB responsable si possible + stop IPP
- Vancomycine ou fidaxomicine x 10 j
- Isolement jusqu'à J2 normalisation transit
- Pas de contrôle de copro

Physiopathologie de l'ICD



PREVENIR LE PATIENT
 du risque de récidence (4-8 semaines)
 avec une conduite à tenir

Metronidazole vs. vancomycine



EDITORIAL

Editorial commentary: Vancomycin for your mother, metronidazole for your mother-in-law



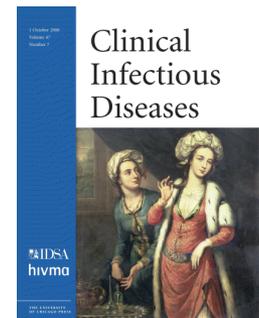
www.elsevierhealth.com/journals/jinf

EDITORIAL COMMENTARY

Metronidazole for *Clostridium difficile*-Associated Disease: Is It Okay for Mom?

Dale N. Gerding

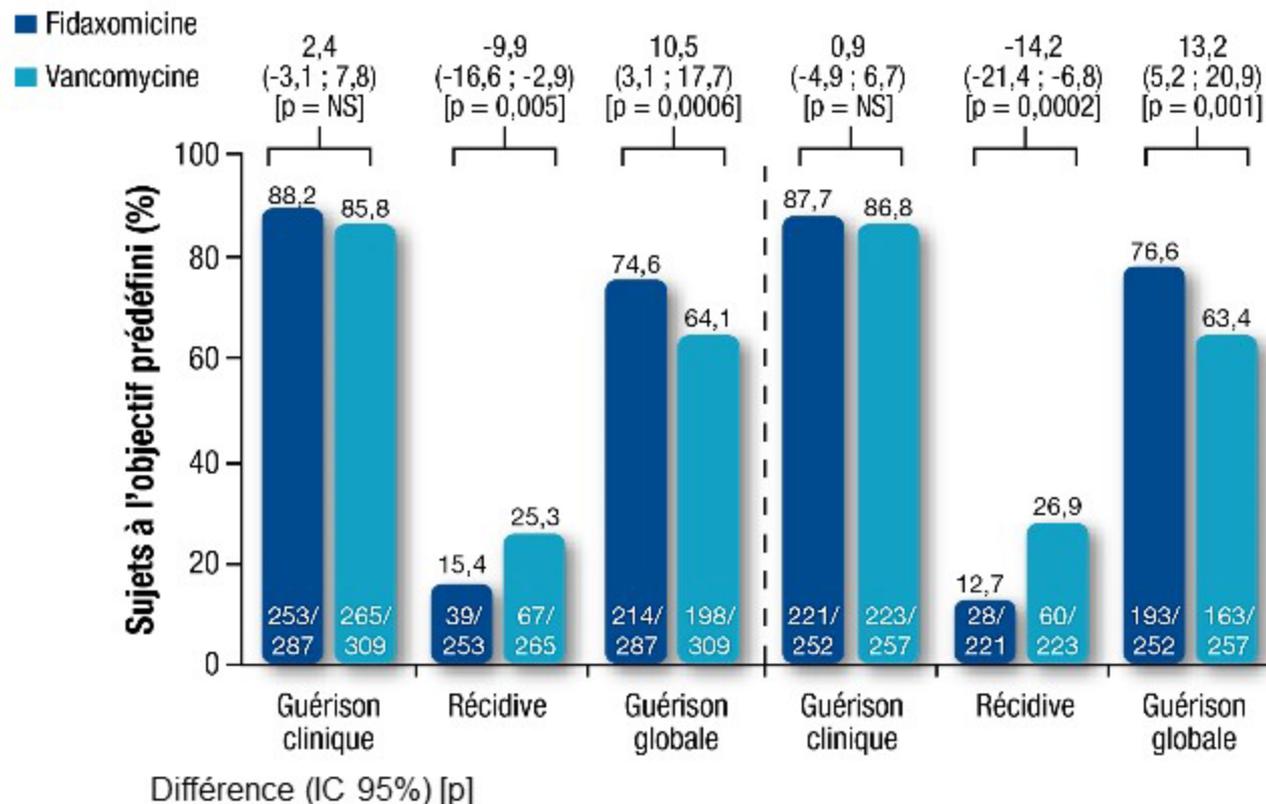
Hines Veterans Affairs Hospital and Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Hines, Illinois



Traitement d'un 1^{er} épisode d'ICD

Traitement
& Suivi

2 essais de phase 3 Fidaxomicine vs Vancomycine



Moins de récurrence avec la Fidaxomicine

Louie TJ, *et al.* NEJM 2011;364:422-431.

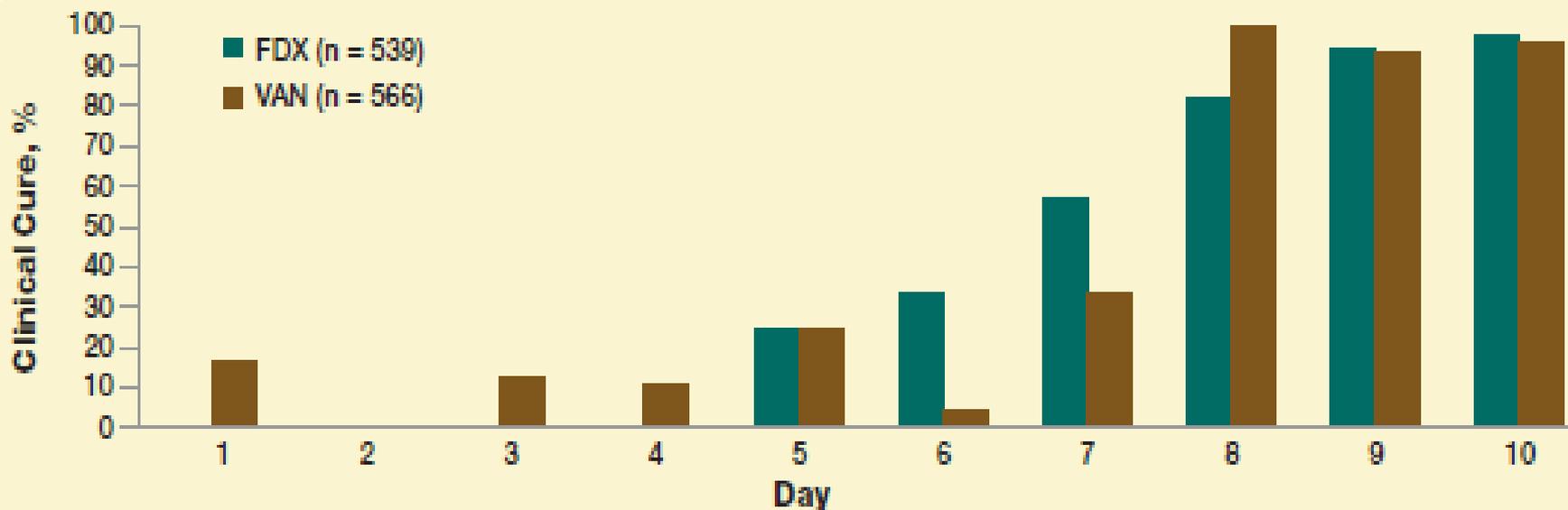
Cornely OA, *et al.* Lancet Infect Dis 2012;12:281-9.

Cornely OA, *et al.* Clin Infect Dis 2012;55:154-61.

Predictors of Treatment Failure With Fidaxomicin and Vancomycin in *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

T. Louie,¹ Y. Golan,² K. Mullane,³ M. Miller,⁴ D. Crook,⁵ A. Lentnek,⁶ Y. Kean,⁷ S. Gorbach^{2,7}

Figure 2. Effect of treatment duration on clinical cure (mITT, N = 1105).



Traitement des ICD

Molécule	Dosage recommandé	Prescription
Fidaxomicine	200 mg/12 h x 10 j	H (rétrocession)
Fidaxomicine pulsée	200 mg/12 h de J1 à J5, puis 200 mg toutes les 48h de J7 à J25	H (rétrocession)
Vancomycine	125 mg/6 h x 10 j	H (rétrocession)
Vancomycine pulsée	125 mg/6 h x 14 j, puis 125 mg/12 h x 7 j, puis 125 mg/24 h x 7 j, puis 125 mg toutes les 48 h x 7 j, puis 125 mg toutes les 72 h x 7 j	H (rétrocession)

Présentation clinique

Critères

Traitement

Formes peu ou modérément sévères

Pas de comorbidité, Leucos $<15000/\text{mm}^3$
Créatinine <1.5 x valeur de base

Stop ATB responsable et IPP +
Abstinence ou Vanco per os x 10 j

Formes sévères

Leucocytes $>15000/\text{mm}^3$ ou
Créatinine >1.5 x valeur de base ou
Terrain 'à risque' (âge >65 ans, IDP, ATB)

Vanco per os 125 mg x 4/j x 10 j ou
Fidaxomicine PO: 200 mg x 2/j x 10 j*
* À privilégier si poursuite autre ATB

Formes graves et compliquées

Augmentation lactatémie
Hypotension
Choc
Iléus
Mégacôlon toxique

MTZ 500 mg/8h IV, 10j +
VA 500 mg x 4/j, 10j
par voie entérale via
sonde nasogastrique et/ou rectale par lavements
(500 mg dans 100 ml de sérum physiologique /4-12h)**
Discussion perfusion Ig
Consultation spécialisée
Avis chirurgical précoce

Récidives

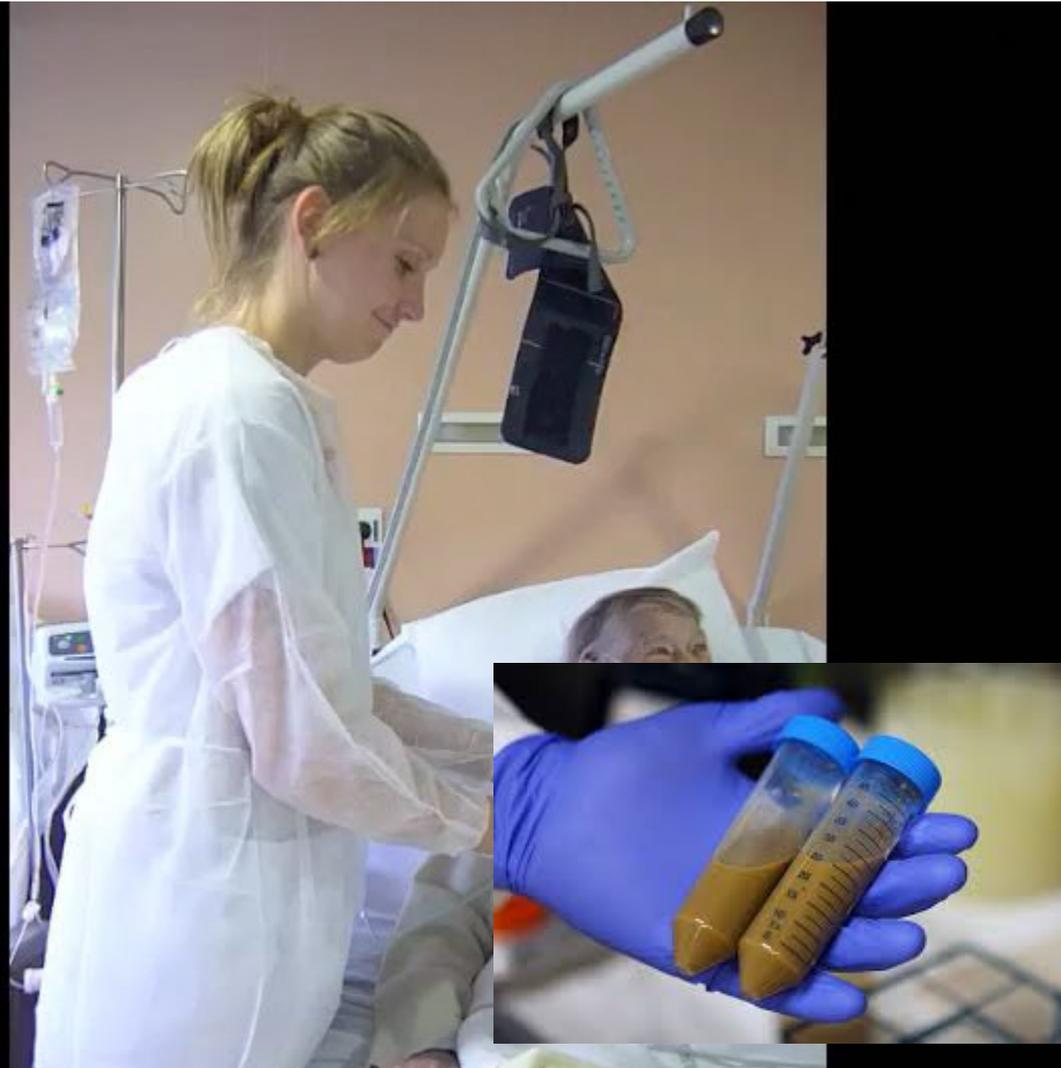
1^{ère} récurrence

Fidaxomicine 'pulsée'

Récidive multiples

Transplantation microbiote intestinal ?

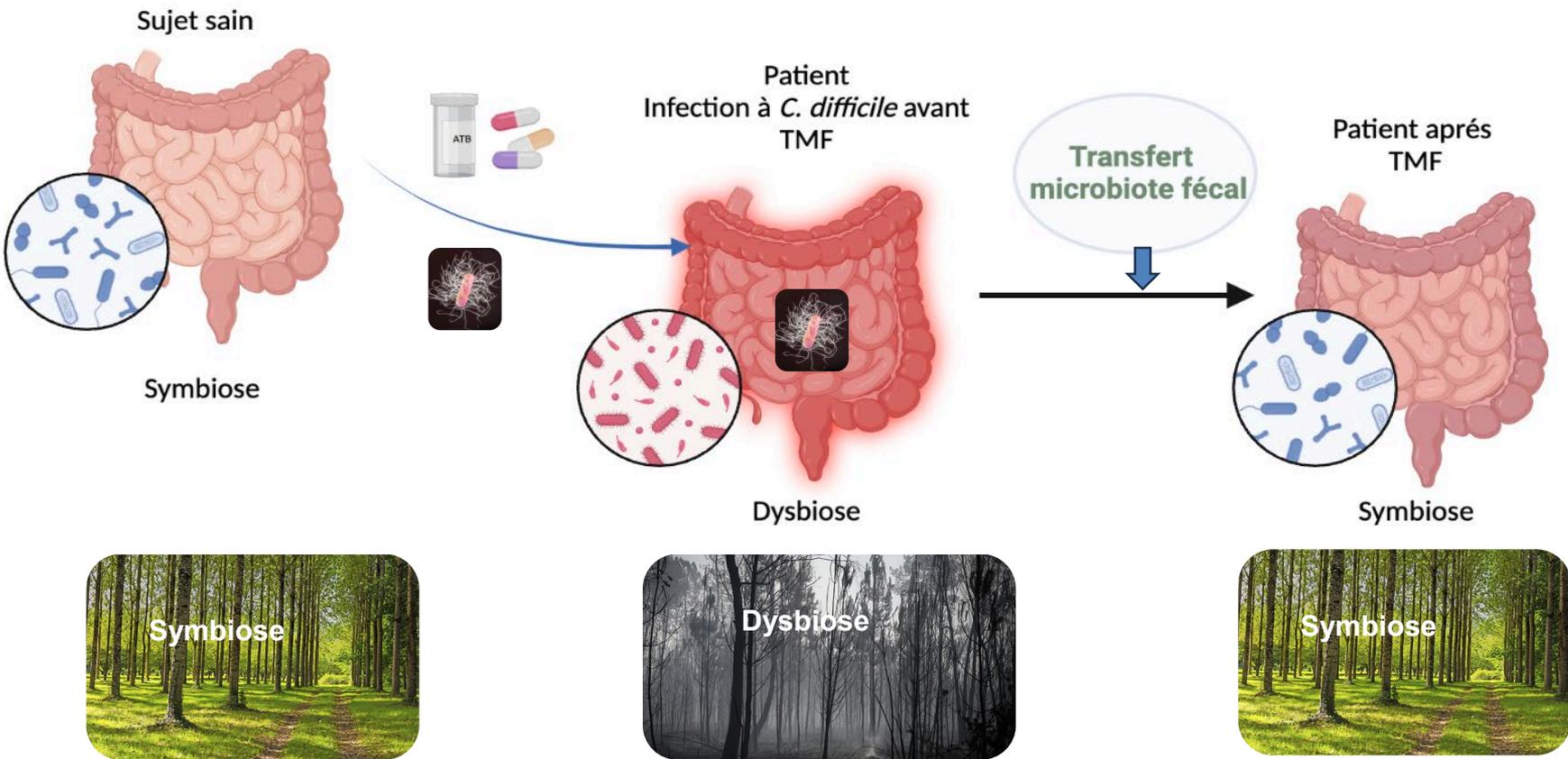
Le traitement 'révolutionnaire' des colites à *Clostridioides difficile*





Transplantation de microbiote fécal et ICD
ou Transplantation de microbiote intestinal
Pour que la vie ne manque pas de “selles”

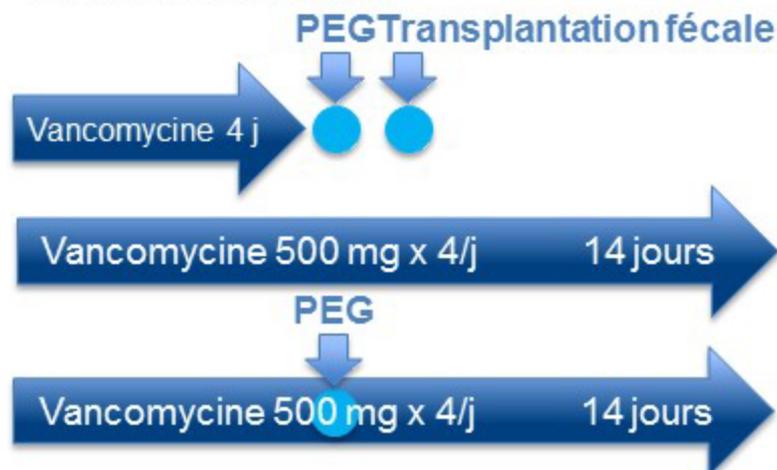
Quel est le principe ? Modulation du microbiote



Quelle place pour la transplantation de microbiote fécal ?

Méthodologie

- Principal critère : résolution de la diarrhée due à *C. difficile* sans récurrence après 10 semaines.
- 3 bras randomisés:

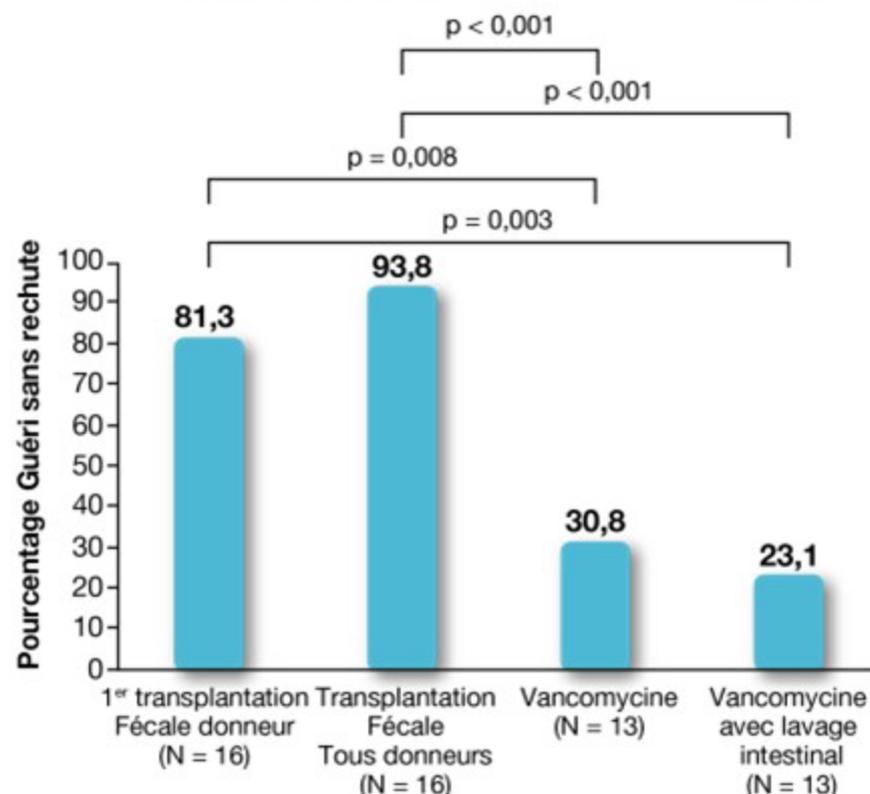


- Etude arrêtée après analyse intermédiaire
- Excellent profil de tolérance
- Effets secondaires mineurs :**
 - Diarrhée transitoire
 - Douleurs abdominales modérées

PEG: polyéthylène glycol. Utilisé pour le lavage intestinal

Van Nood E, et al. NEJM 2013;368:407-415.

Taux de guérison sans récurrence pour infection à *Clostridium difficile* récurrente



Donneur

- **Age : 18-65 ans**
- **IMC < 30**
- **Absence de pathologies chroniques**
- **Absence de traitement curatif au long cours**
- **Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don**
- **Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don**
- **Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale**
- **Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don**
- **Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don**
- **Absence d'antécédents de fièvre typhoïde**
- **Aspect macroscopique normal des selles**
- **Dépistage négatif d'agents infectieux (cf. liste proposée en annexe 1)**



Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection

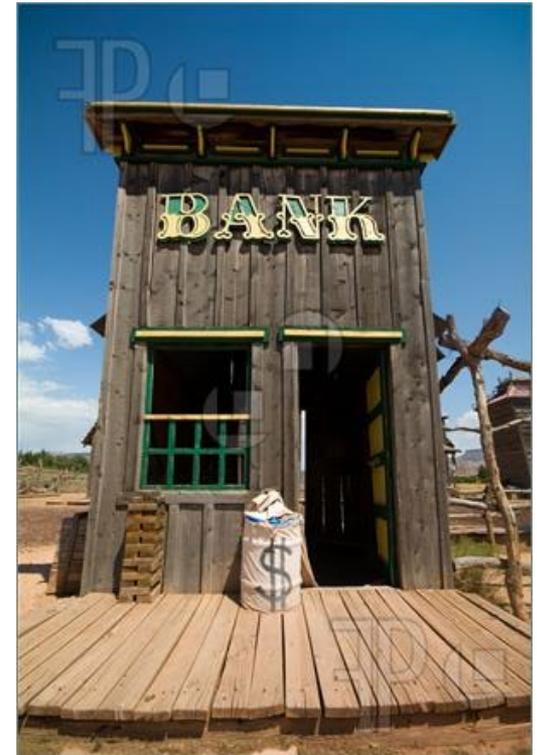
A Randomized Clinical Trial

JAMA. 2016;315(2):142-149. doi:10.1001/jama.2015.18098

Christine H. Lee, MD; Theodore Steiner, MD; Elaine O. Petrof, MD; Marek Smieja, MD, PhD; Diane Roscoe, MD; Anouf Nematallah, MD; J. Scott Weese, DVM; Stephen Collins, MBBS; Paul Moayyedi, MB; Mark Crowther, MD; Mark J. Ropeleski, MD; Padman Jayaratne, PhD; David Higgins, MB; Yingfu Li, PhD; Neil V. Rau, MD; Peter T. Kim, PhD

Table 2. Number of Fecal Microbiota Transplantations and the Proportion With Clinical Resolution at 13 Weeks After Last Transplantation

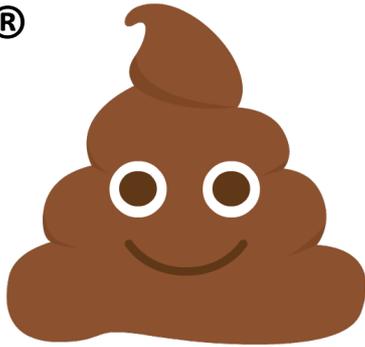
No. of FMTs	No. (%) With Clinical Resolution			
	mITT Population		Per-Protocol Population	
	Frozen (n = 108)	Fresh (n = 111)	Frozen (n = 91)	Fresh (n = 87)
1	57 (52.8)	56 (50.5)	57 (62.7)	54 (62.1)
2	24 (75.0)	22 (70.3)	19 (83.5)	20 (85.1)
3-5	13 (87.0)	12 (81.1)	9 (93.4)	9 (95.4)
>5	4 (90.7)	5 (85.6)	2 (95.6)	1 (96.6)
Total	98/108 (90.7)	95/111 (85.6)	87/91 (95.6)	84/87 (96.6)



Quelle voie d'administration ?

- ✓ **Voie orale (gélules)**
 - 20 gélules/24h en une prise (autres modalités sur 1 jour ?)
 - 2 jours consécutifs
- ✓ **Voie haute (sonde/endoscopie)**
 - Naso-duodénale (150-200 mL)
 - Naso-jéjunale
- ✓ **Voie Basse**
 - Lavement par voie rectale (< efficacité) (150-200 mL)
 - Coloscopie (200-250mL)

Edrem®



Voie orale



Mesures d'hygiène

- **Lavage fréquent des mains à l'eau et au savon**
 - Sortie de toilette +++
 - Avant repas
- **Les solutions hydro-alcooliques sont inefficaces**
- **Nettoyage des surfaces 'à risque': Eau de Javel 0,5%**
 - Toilettes
 - Baignoire

Diarrhées infectieuses: Conclusions

- **Diarrhée infectieuse = évènement courant, le + souvent résolutif**
- **A explorer si grave, prolongée, dysentérique et/ou immunodéprimé**
 - **Coproculture si diarrhée aiguë fébrile**
 - **Parasito des selles si diarrhée prolongée apyrétique**
 - **Recherche *C. difficile* toxinogène si ATB en cours ou récents / nosocomiale**
 - **Aliments témoins si TIAC cholériforme**
- **Conduite à tenir**
 - **hygiène**
 - **azithro 500 mg x 1/j x 3 j si diarrhée bactérienne**
 - **vancomycine ou fidaxomicine x 10 j si ICD**

Questions ?

