

DIARRHEES INFECTIEUSES

La diarrhée est un phénomène pathologique se manifestant par l'élimination d'une quantité anormale de selles et notamment d'eau (>300 g/j). Ainsi selon l'OMS, les diarrhées aiguës se définissent comme **l'émission d'au moins trois selles molles à liquides par 24 heures depuis moins de 14 jours**. Elles résultent d'un **trouble de l'absorption ou de la sécrétion intestinale**, c'est-à-dire de la perturbation des échanges électrolytiques et aqueux de part et d'autre de la muqueuse digestive.

Les diarrhées infectieuses peuvent survenir à tout âge. Leur gravité est liée au risque de déshydratation qui peut survenir surtout chez le nourrisson et le sujet âgé. Elles sont provoquées par de nombreux agents pathogènes: bactéries, virus (rotavirus, adénovirus, ...), parasites (amibes, giardia, cryptosporidies, microsporidies, ...) ou levures. Nous ne traiterons ici que les agents bactériens.

1- Physiopathologie des diarrhées infectieuses

1.1 Rappel physiologique :

a) Intestin et eau

La muqueuse intestinale est essentiellement constituée d'entérocytes qui jouent un rôle prépondérant dans l'absorption des nutriments, notamment de l'eau et des électrolytes. Elle présente une surface de contact considérable avec le contenu intestinal grâce à des dispositifs anatomiques d'amplification (villosités, microvillosités, bordure en brosse). Cette organisation anatomique particulière lui permet d'absorber quotidiennement environ 9 litres de liquide (2 L fournis par l'alimentation et environ 7 L de sécrétions digestives). La majeure partie (7 à 8 L) est absorbée au niveau de l'intestin grêle et une quantité plus faible (1 à 2 L) au niveau du côlon. Le reste, soit environ 200 ml, est éliminé dans les selles.

L'absorption intestinale de l'eau est un phénomène passif lié aux mécanismes mis en jeu pour l'absorption du sodium.

b) Les moyens de défense du tube digestif contre les agents infectieux

- **Le système immunitaire intestinal :**

Le système lymphoïde associé à l'intestin peut être divisé en deux compartiments fonctionnels: un inducteur et un effecteur de la réponse immunitaire intestinale :

- le **compartiment inducteur** comprend les **formations lymphoïdes organisées** (plaques de Peyer, appendice), où la reconnaissance des antigènes intraluminaux initie la réponse immunitaire. Ce tissu lymphoïde est drainé par des vaisseaux lymphatiques vers les ganglions mésentériques puis le canal thoracique et le sang.
- Au cours du cycle hémolympatique, les lymphoblastes se transforment en cellules matures formant le **tissu lymphoïde diffus** (compartiment effecteur). Ce tissu lymphoïde diffus est constitué de lymphocytes T intra-épithéliaux (LIE) exerçant une forte activité cytotoxique, de lymphocytes T du chorion capables d'induire une réponse inflammatoire locale et de plasmocytes responsables de la production d'IgA sécrétoires.

- **Sécrétions de sucs digestifs** (gastriques, biliaires, pancréatiques et intestinales)

La sécrétion acide gastrique constitue un moyen important de défense contre les micro-organismes ingérés. Ainsi, une sécrétion acide basse (gastrectomie, médicaments anti-sécrétoires) est un facteur de risque reconnu pour le choléra, les salmonelloses et certainement pour bien d'autres pathogènes.

Les sécrétions pancréatiques et intestinales contiennent plusieurs composés anti-infectieux : enzymes protéolytiques pancréatiques, peptides anti-microbiens (défensines), lysozyme et lactoferrine.

- **Motricité gastro-intestinale :**

La motricité influe sur le temps de contact des micro-organismes avec les cellules épithéliales mais aussi avec les différents moyens de défense intestinaux, ce qui se répercute sur leur capacité de colonisation durable de l'intestin.

- **Mucus :**

Le mucus sécrété par les cellules caliciformes constitue une barrière physique entre la lumière et les cellules épithéliales de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon. De plus, il concentre les IgA sécrétoires et les sucs digestifs.

- **Effets de barrière exercés par la flore endogène :**

La microflore intestinale humaine est très abondante (environ 10^{14} bactéries pour un homme adulte) et très diversifiée (plus de 400 espèces cultivables). Elle joue un rôle très important dans la santé humaine en :

- participant à la digestion des aliments
- permettant un meilleur développement du système immunitaire

- en préservant l'individu de la colonisation par des bactéries pathogènes

1.2 Mécanismes physiopathologiques

La physiopathologie des diarrhées aiguës d'origine bactérienne permet de reconnaître différents mécanismes dont principalement la production de **toxine** et/ou l'**invasion** de la muqueuse digestive.

a) Troubles de la fonction d'absorption intestinale : SYNDROME DYSENTERIQUE

Le processus fondamental est l'invasion de la muqueuse digestive et son altération, ce qui entraîne des troubles de l'absorption. Les lésions se localisent préférentiellement au niveau iléocolique. Il s'agit du **syndrome dysentérique**.

La première étape est la fixation des bactéries à la surface de la muqueuse digestive au niveau des entérocytes et des cellules M des plaques de Peyer. **L'étape fondamentale est l'invasion de l'épithélium** selon deux modalités distinctes:

- **Modèle Shigelle** : il y a invasion avec multiplication à l'intérieur des cellules épithéliales suivie d'une destruction de l'épithélium. Ceci induit une réaction immunitaire avec afflux de polynucléaires et la formation d'abcès.
- **Modèle Salmonelle** : traversée intracellulaire de l'épithélium au sein d'une vacuole de phagocytose, sans entraîner la mort cellulaire. Puis prise en charge par les macrophages résidants dans le tissu sous-épithélial. Les Salmonelles colonisent très rapidement le tissu lymphatique et peuvent ensuite être libérées dans le sang circulant entraînant une septicémie à « point de départ lymphatique ».

Le syndrome dysentérique se traduit par l'apparition assez brutale d'un malaise général avec fièvre à 39-40°C, de vomissements, mais surtout de douleurs abdominales diffuses; s'accompagnant d'épreintes et de ténésmes. Les selles sont nombreuses, glaireuses, riches en polynucléaires, parfois sanglantes. Les formes graves s'observent surtout chez le sujet affaibli, avec risque de diffusion extra-intestinale de l'infection -> septicémie.

b) Troubles de la fonction de sécrétion intestinale : SYNDROME CHOLÉRIFORME

Le syndrome cholériforme résulte de l'action d'**entérotoxines**. Ces toxines induisent des **altérations biochimiques sans provoquer de destruction** cellulaire ou villositaire.

Ce syndrome peut résulter:

- de **l'ingestion de toxine préformée**, produite par un germe dans des aliments mal conservés (TIAC: Toxi-Infection Alimentaire Collective). La toxine est alors directement active après ingestion de l'aliment contaminé et les signes digestifs sont alors très précoces (quelques heures).
- de la **colonisation des parties hautes de l'intestin par les bactéries pathogènes**. Ces bactéries se fixent à la surface des entérocytes sur les microvillosités grâce à des facteurs d'adhésion (adhésines). Puis les bactéries fixées se multiplient et produisent une toxine protéique (entérotoxine).

Les entérotoxines entraînent une **stimulation soit de l'adénylate cyclase avec augmentation de L'AMPc** au sein de l'entérocyte (entérotoxine de *Vibrio cholerae*, toxine thermolabile (LT) des *E. coli* entérotoxigènes, toxines de *Staphylococcus aureus*) soit de la **guanylate cyclase avec augmentation du GMPcyclique** (toxine thermostable de *E. coli*). Il en résulte une sécrétion accrue d'ions sodium et chlorures par l'entérocyte d'où une élimination accrue d'eau et d'électrolyte.

La diarrhée est donc aqueuse et extrêmement abondante mais **sans leucocytes, ni sang** dans les selles. Le risque de déshydratation aiguë est important, faisant toute la gravité de la maladie surtout chez les jeunes enfants et les sujets âgés. La fièvre est absente ou peu élevée, les douleurs abdominales moins fréquentes que dans le syndrome dysentérique. La diarrhée cesse en 3 à 5 jours, dès que la population entérocytaire s'est régénérée et a retrouvé une fonction normale.

c) Gastroentérite aiguë fébrile :

Elle a un mécanisme mixte.

Elle se manifeste par des selles liquides afécales, des douleurs abdominales diffuses +ou- importantes, des vomissements, parfois présence de mucus, de pus et/ou de sang et on a parfois de la fièvre et possible bactériémie.

2. Principaux micro-organismes impliqués

2.1 Bactéries dites « entéro-invasives » :

2.1.1 Shigelles :

a) Signes cliniques :

Les Shigelles sont responsables de troubles digestifs allant de la simple diarrhée au syndrome dysentérique. La **dysenterie bacillaire** se traduit par l'apparition brutale, après une incubation de 2-3 jours, d'une fièvre élevée

(39/40°C) avec vomissements, douleurs abdominales diffuses en cadre colique s'accompagnant de ténésmes (sensations de brûlures et envies continuelles d'aller à la selle) et épreintes (coliques violentes).

Les selles sont moyennement abondantes, glairo-sanglantes parfois purulentes.

b) Physiopathologie :

Le pouvoir pathogène des Shigelles est principalement lié à leur pouvoir d'envahir l'épithélium rectal et d'induire une intense réaction inflammatoire de la muqueuse: ce sont **des bactéries dites entéro-invasives**. Elles adhèrent à la bordure en brosse du gros intestin (iléon, côlon), puis pénètrent dans les cellules intestinales par invagination de la membrane (caractère invasif plasmidique). Les bactéries vont alors se multiplier dans les cellules intestinales, les détruire et déclencher un afflux de polynucléaires. Les facteurs nécessaires à l'invasion sont codés par des gènes regroupés en « îlot de pathogénicité », porté par un plasmide de 220kb.

De plus, les Shigelles produisent une toxine cytotoxique qui inhibe la synthèse protéique. C'est une N-glycosidase qui agit sur l'ARN ribosomal et entraîne le blocage de la synthèse d'ARN ribosomal. Cette toxine est produite à un taux important seulement par *S. dysenteriae* sérovar 1, c'est pourquoi cette toxine est appelée **toxine de Shiga** ou **shigatoxine** ou encore **vérottoxine**. Elle provoque la destruction des capillaires intestinaux à l'origine de manifestations ischémiques et hémorragiques.

Dans les pays en voie de développement, les **complications** de la Shigellose sont fréquentes:

- mégacôlon toxique entraînant des perforations digestives à l'origine d'une mortalité élevée
- syndrome hémolytique et urémique (SHU). Il s'agit d'une microangiopathie thrombotique caractérisée par la survenue d'une insuffisance rénale aiguë associée à une thrombopénie et une anémie. Ce SHU survient généralement quand la diarrhée régresse et ceci même si une antibiothérapie a été débutée précocement
- diffusion extra-intestinale des bactéries avec bactériémie
- complications neurologiques de type crises convulsives généralisées au moment de l'hyperthermie, voire encéphalopathie. Elles seraient liées à la production par *S. dysenteriae* d'une neurotoxine protéique.

c) bactériologie :

Les Shigelles sont des **bacilles à Gram négatif** appartenant à la famille des **Entérobactéries**, ne fermentant généralement pas le lactose et ne produisant pas de gaz. Les Shigelles ne possèdent pas de flagelles: ce sont des organismes immobiles. Il existe 4 espèces de Shigelles distinguables en fonction de leurs propriétés biochimiques et de la nature de l'antigène polysaccharidique de surface :

- *S. dysenteriae* : 10 sérotypes. Le type 1 est le **bacille de Shiga**, responsable de la dysenterie bacillaire
- *S. flexneri* : 6 types et 14 sous-types
- *S. boydii* : 18 sérotypes
- *S. sonnei* : 1 seul sérotype

d) Epidémiologie :

Les Shigelles sont des germes strictement humains. Les Shigelloses résultent d'une contamination fécale-orale interhumaine, par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés et parfois par contact direct de personne à personne. Elles sévissent donc là où les conditions d'hygiène sont défectueuses. La dose infectante est minime (100 bactéries suffisent) surtout chez les jeunes enfants.

Dans les pays en voie de développement, la dysenterie bacillaire due à *S. dysenteriae*, l'espèce la plus virulente, est toujours la cause d'une forte mortalité, surtout chez les jeunes enfants. Dans les pays développés, les Shigelloses sont peu fréquentes et principalement dues à *S. flexneri* ou ***S. sonnei***, espèces moins virulentes. *S. boydii* est surtout répandue en Asie du Sud-Est et présente une virulence intermédiaire.

e) Diagnostic : Coproculture

f) Traitement : Fluoroquinolones pdt 5 jours

2.1.2 Salmonelles (non typhiques) :

Il existe deux types de Salmonelles qui se distinguent selon leur pathogénie:

- les **Salmonelles typhiques dites « majeures »** (s. sérotype typhi et paratyphi) provoquant des septicémies (fièvres typhoïdes associées à des diarrhées ou constipations)
- les **Salmonelles non typhiques dites « mineures »** responsables d'intoxication alimentaire (TIAC), de gastro-entérites et parfois de septicémies.

a) Clinique :

L'incubation est courte : 10 à 72 h après l'ingestion de l'aliment contaminé. La diarrhée est liquide, abondante, fétide, s'accompagnant de douleurs abdominales, nausées, vomissements associés ou non à une hyperthermie (38/39°C). La sévérité du tableau varie largement d'un individu à l'autre, les formes les plus graves pouvant mimer un syndrome pseudo-appendiculaire. Généralement, l'épisode est spontanément résolutif en 3 à 7 jours et la fièvre ne dure pas plus de 24 h.

Chez le sujet immunocompétent, les hémocultures sont rarement positives (<5%). En revanche, les bactériémies sont fréquentes chez les sujets âgés ou les jeunes enfants, les immunodéprimés, chez les malades porteurs d'une pathologie inflammatoire du tube digestif ou de prothèse valvulaire, les drépanocytaires ou chez les sujets dénutris. Dans ces cas là, le tableau clinique est souvent plus sévère et des complications telles que méningites, endocardites, ostéomyélites ou arthrites peuvent survenir.

b) Physiopathologie :

Le pouvoir pathogène des Salmonelles mineures s'exerce au niveau de l'intestin grêle distal et du côlon. La dose infectante est de 10^6 bactéries. Après une étape d'adhésion à la muqueuse, les bactéries pénètrent dans les cellules en induisant leur phagocytose. A l'inverse des Shigelles, elles traversent la cellule sans se multiplier, protégées dans la vacuole de phagocytose. Elles sont expulsées au pôle basal des cellules épithéliales vers la lamina propria où elles sont prises en charge par les macrophages. Il s'ensuit un processus inflammatoire local avec afflux de polynucléaires mais il n'y a pas de destruction cellulaire.

c) Bactériologie :

Le genre *Salmonella* appartient à la famille des Entérobactéries. La quasi-totalité des Salmonelles pathogènes pour l'homme appartiennent à l'espèce ***Salmonella enterica subspecies enterica*** qui comporte plus de 2000 sérotypes. Ces sérotypes sont classés en 5 groupes A, B, C, D, E en fonction de leur caractères antigéniques selon la classification de Kauffman- White.

Cette classification est basée sur la caractérisation des :

- antigène O : antigène lié à la paroi
- antigène H : antigène lié au flagelle. Fréquemment une Salmonelle va posséder 2 spécificités d'antigène H dont une seule est souvent exprimée. Un test d'immobilisation ou inversion de phase (Sven Gard) est alors nécessaire pour déterminer cette 2ème spécificité et donc le sérotype de la Salmonelle
- antigène Vi : antigène de surface polysaccharidique. Celui-ci n'est porté que par 3 sérotypes : *S. typhi*, *S. paratyphi C* et *S. dublin*.

d) Epidémiologie :

L'infection par les Salmonelles dites «mineures» est commune à l'homme et à de nombreux animaux dont beaucoup sont destinés à l'alimentation soit pour leur viande (volailles), soit pour leurs produits : œufs, lait. La contamination a donc lieu le plus souvent par **ingestion d'aliments contaminés d'origine animale**. L'excrétion prolongée de Salmonelles dans les selles de sujets sains joue un rôle dans la diffusion de l'infection.

En France, les Salmonelles sont responsables d'environ **60 % des toxi-infections alimentaires** (soit environ 10 000 cas/an). Les sérotypes les plus fréquemment en cause sont *S. enteritidis* et *S. typhimurium*.

e) Diagnostic :

- coproculture
- identification des sérovars : par agglutination sur lame Ag O (paroi), Ag H (flagelle) et Ag Vi (capsule)

f) Traitement :

- pour les sujets à risque : femmes enceintes, ID, drépanocytaires
- si bactériémie sévère
- par FQ voie orale pdt 5j

2.1.3 Escherichia coli responsables de diarrhées invasives :

a) E. coli entéropathogènes (ECEP) :

Ils sont responsables de **diarrhées chez le nourrisson** (< 18 mois). Ces souches, rarement isolées de nos jours dans les pays industrialisés grâce aux mesures d'hygiène, étaient responsables il y a plusieurs années, d'épidémies de diarrhées dans les crèches et les collectivités. Les ECEP sont à l'origine de diarrhées liquides fébriles accompagnées de malaises et vomissements. Elles appartiennent à des sérotypes particuliers (O:111, O:26, O:55, O:86 ...).

Les EPEC adhèrent à la bordure en brosse des entérocytes de l'intestin grêle et la détruisent (effacement des villosités). Le gène *eae* qui code pour une protéine de 14 kDa appelée « intimine » est nécessaire à cette action.

b) E. coli entéro-invasifs (ECEI) :

Ces souches sont responsables de **véritables syndromes dysentériques**, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Le pouvoir pathogène est identique à celui des Shigelles : pénétration dans les cellules épithéliales, déclenchement d'une importante réaction inflammatoire pouvant aboutir à la formation d'abcès et d'ulcérations digestives.

La symptomatologie est identique à celle d'une Shigellose.

Les souches responsables sont biochimiquement et antigéniquement très proches des Shigelles et appartiennent aux sérotypes O:124, O:143, O:152 Elles produisent de plus une **toxine Shiga-like** (neutralisée par le sérum antitoxine de *S. dysenteriae*).

c) E. coli entéro-hémorragique (ECEH) :

Ce sont les **agents de la colite hémorragique**, syndrome qui apparaît brutalement sous forme de cas sporadiques ou épidémiques après absorption d'un aliment contaminé (viande peu cuite, lait non pasteurisé). Les souches isolées appartiennent le plus souvent au **sérogroupe O 157 : H 7** mais au moins six autres sérotypes ont été incriminés.

Ce syndrome est caractérisé par une diarrhée aqueuse invasive, hémorragique accompagnée de crampes abdominales violentes, nausées et vomissements. En revanche, la fièvre est peu ou pas présente. Ces infections peuvent être compliquées par un syndrome hémolytique et urémique (SHU) survenant quelques jours après la diarrhée et caractérisée par la triade : insuffisance rénale aiguë, thrombopénie et anémie hémolytique.

Ces souches sont des colibacilles qui possèdent le gène *eae* des EPEC et qui produisent deux cytotoxines différentes appelées **VT1 et VT2** (vérotoxines : effet cytopathogène mis en évidence sur cellules VERO) ou **STL1 et STL2** (« Shiga-like toxin ») : car elles ressemblent fortement à la toxine produite par les Shigelles).

2.1.4 Campylobacter jejuni et coli :

a) Clinique :

Après une phase d'incubation moyenne de 3 jours, survient un syndrome grippal fébrile qui précède souvent le tableau digestif de quelques heures. Les premiers symptômes digestifs sont des douleurs abdominales intenses suivies d'une diarrhée parfois sanglante. L'évolution est habituellement bénigne en 4 à 5 jours. Le traitement par macrolides peut accélérer la guérison.

Diverses complications digestives ont été décrites: appendicites, hépatites, pancréatites, péritonites. Par ailleurs, les infections intestinales seraient la cause apparente la plus fréquente de syndrome de Guillain-Barré, et une cause potentielle d'érythème noueux, d'arthrite réactionnelle et de syndrome hémolytique et urémique (SHU).

b) Physiopathologie :

La physiopathologie des diarrhées à *Campylobacter spp* est mal connue. Le pouvoir pathogène de ces germes serait lié à leur **caractère invasif** provoquant une inflammation ainsi qu'à la production d'une **entérotoxine thermolabile** apparentée à la toxine cholérique.

c) Bactériologie :

Les germes du genre *Campylobacter* sont de petites bactéries à **Gram négatif de forme incurvée ou spiralée** dite « en vol de mouette ». Ces bactéries sont douées d'une **mobilité caractéristique**. Les espèces entéropathogènes les plus répandues sont *C. jejuni* (80%) et *C. coli* (20%).

C. fetus peut également être responsable de colites mais surtout chez le sujet immunodéprimé.

d) **Epidémiologie :**

Les *Campylobacter spp* sont présents dans le tube digestif de nombreux animaux et particulièrement les volailles (*C. jejuni*) ou le porc (*C. coli*) dont ils peuvent infecter la chair. La contamination se fait par consommation de viandes mal cuites, de lait non pasteurisé ou d'eau contaminée.

Les *Campylobacter spp* représentent désormais la deuxième cause de gastro-entérite bactérienne en France (après les salmonelloses).

e) **Traitement :** ATB : Macrolides ou FQ pdt 14 jours

2.2 Bactéries dites « entéro-toxinogènes » :

2.2.1 *Vibrio cholerae* : Choléra

a) **Clinique :**

La durée d'incubation varie de quelques heures à 5-6 jours selon la dose infectante. La fièvre est inhabituelle ou modérée. Les douleurs abdominales sont moins intenses que dans le syndrome dysentérique. Les selles d'abord fécales deviennent rapidement profuses, liquides avec quelques grumeaux blanchâtres d'où la dénomination de **selles d'aspect « eau de riz »**. Elles ne sont ni mucosanglantes, ni purulentes. Ces selles, émises sans ténesmes, sont quasi-incessantes et entraînent des **pertes hydriques qui peuvent atteindre 20 litres/jour** et ainsi aboutir à une déshydratation globale (hémococoncentration + hypochloronatrémie + acidose métabolique) avec collapsus et anurie. Les vomissements peuvent être associés et constituent un facteur aggravant. L'évolution dépend de la rapidité de la mise en route de la réhydratation. En l'absence de traitement, la mortalité est de l'ordre de 50 %.

A côté de cette forme grave, coexistent dans les zones d'endémie, des formes bénignes et atténuées ne se traduisant que par un tableau de gastro-entérite banale voire des formes asymptomatiques. Ces sujets porteurs assurent la dissémination de la maladie.

b) **Physiopathologie :**

La virulence de *Vibrio cholerae* peut être expliquée par 3 facteurs : un **flagelle polaire** qui permet à la bactérie d'atteindre la muqueuse épithéliale, **des pili et adhésines** qui favorisent l'adhésion de la bactérie aux entérocytes sans provoquer de lésions **et la toxine cholérique** qui est particulièrement virulente.

La toxine cholérique est une protéine thermolabile de 84 kDa, constituée de deux sous-unités (A et B). La sous-unité B, composée de 5 fragments, permet l'attachement de la toxine au ganglioside GM1 épithéliale et crée ainsi une voie de pénétration pour la sous-unité A. La sous-unité A, constitué de deux fragments A1 (fraction active) et A2, active l'adénylate cyclase cellulaire en permanence, ce qui entraîne une surproduction d'AMPc à partir d'ATP et son accumulation dans l'entérocyte. Le mécanisme de transport ionique est modifié : sécrétion d'ions chlorures Cl^- , de bicarbonates HCO_3^- et d'eau (entraîné passivement) et inhibition de l'absorption d'ions sodiums (Na^+).

c) Bactériologie :

Vibrio cholerae est un **bacille à gram négatif, incurvé, et très mobile** grâce à un flagelle polaire. Il s'agit d'une bactérie oxydase (+), sensible au composé vibriostatique 0129 et capable de se multiplier en milieu alcalin (pH 9)

d) Epidémiologie :

L'homme semble constituer le seul réservoir de la bactérie et l'eau joue le rôle de vecteur principal. La contamination se fait soit par contact direct interhumain (mains en contact avec selles ou vomissements) ou selon un mode oro-fécal par consommation d'eau ou d'aliments souillés par les selles des malades. Le choléra évolue par poussées épidémiques à partir de foyers d'endémie situés en Asie du Sud-Est ou dans certaines régions intertropicales.

e) Traitement :

- réhydratation parentérale immédiate
- ATB pour réduire le volume et la durée de la diarrhée
- MDO + échantillon à l'institut pasteur

2.2.2 E. coli entérotoxinogènes (ETEC) :

a) Clinique – Epidémiologie :

Les ETEC sont une des causes les plus fréquentes des **diarrhées infantiles** dans les pays à hygiène déficiente et de la **diarrhée dite « des voyageurs » ou « turista »**.

La contamination est oro-fécale. La prévalence des diarrhées à ETEC peut atteindre 50 % des diarrhées en milieu tropical où elles sont endémiques et de 0 à 5 % dans les pays occidentaux où elles évoluent sur un mode sporadique.

Le tableau clinique habituel est une diarrhée aqueuse modérée (4 à 5 selles/jour), sans fièvre et où les vomissements et douleurs abdominales sont inconstants.

b) Physiopathologie :

Les ETEC se fixent aux entérocytes grâce à des adhésines spécifiques. Ces souches produisent deux entérotoxines :

- **entérotoxine thermolabile (LT)**, inactivée par chauffage à 100°C pendant 15 min. Sa structure est très proche de celle de la toxine de *Vibrio cholerae* et elle produit donc des effets similaires
- **entérotoxine thermostable (ST)** : potentialise l'action de la toxine LT

2.2.3 Germes entérotoxigènes responsables de TIAC : → MDO

a) *Staphylococcus aureus* entérotoxigènes :

• Clinique :

Le début est brusque, il survient 1 à 6 heures après l'ingestion de l'aliment contaminé. Le tableau associe : nausées, vomissements, diarrhée liquide profuse pouvant entraîner une déshydratation importante voire un collapsus, mais sans fièvre. L'évolution est rapidement et spontanément favorable.

• Physiopathologie :

C'est la **toxine thermostable** libérée par la bactérie dans l'aliment qui est responsable du tableau clinique. On parle « d'**intoxination** » plutôt que d'intoxication.

L'aliment en cause a été contaminé par un sujet porteur (au niveau d'un furoncle ou d'un panaris) de *Staphylococcus aureus* toxigène des groupes phagiques III et IV.

b) *Bacillus cereus* :

B. cereus est un bacille à Gram positif aérobie, sporulé. La contamination se fait à partir d'aliments crus ou préparés à l'avance et mal conservés (viandes, sauces, céréales, riz).

Les symptômes apparaissent 10 à 15 h après l'ingestion de l'aliment contaminé : diarrhée profuse, crampes abdominales, vomissements.

Ce tableau clinique résulte de l'action de deux toxines différentes produites par *B. cereus* et ingérées préformées dans l'aliment contaminé.

c) *Clostridium perfringens* :

- **Clinique :**

L'intoxication est fréquente dans les collectivités. Les symptômes apparaissent 6 à 48 h après ingestion de l'aliment contaminé (viandes insuffisamment cuites, aliments réchauffés). La diarrhée est accompagnée de douleurs abdominales intenses. Les symptômes régressent spontanément dans la majorité des cas. Toutefois, de rares cas de mortalité ont été constatés chez des enfants ou des sujets âgés,

- **Physiopathologie :**

C. perfringens est un **bacille à Gram positif, anaérobie strict**, sporulé, produisant, in vivo, un nombre important de toxines à activité très variée. Certaines souches produisent une **entérotoxine** à l'origine des signes cliniques.

2.3 Diarrhées survenant au décours d'un traitement antibiotique : dysmicrobisme

2.3.1 Clostridium difficile :

a) **Physiopathologie :**

Il s'agit d'un bacille à **Gram positif, anaérobie strict**, saprophyte du tube digestif. Lors d'un déséquilibre de l'écosystème bactérien au niveau du côlon (provoqué généralement par une antibiothérapie), *C. difficile* est capable de proliférer et certaines souches (dites toxigènes) vont produire des toxines en grande quantité. Deux types de toxines, différant par leur structure et leurs effets, ont été découvertes: **toxine A (entérotoxine)** et **toxine B (cytotoxine)**. La toxine A serait à l'origine de troubles de la sécrétion intestinale et de l'apparition de lésions muqueuses. La toxine B potentialiserait l'action de la toxine A

b) **Clinique :**

Le tableau clinique est variable allant de la **simple diarrhée aiguë** à la **colite pseudomembraneuse** qui peut s'avérer mortelle dans 10 à 20 % des cas en l'absence de traitement. Dans sa forme complète, on observe une altération de l'état général avec une fièvre élevée à 39-40°C, des douleurs abdominales violentes et une diarrhée parfois sanglante.

Le délai moyen d'apparition des signes cliniques par rapport au début de l'antibiothérapie est de sept jours mais il n'est pas rare que les signes débutent plusieurs jours après l'arrêt de l'antibiothérapie responsable. De plus, même si le traitement des infections à *C. difficile* est en général efficace à court terme, des **formes récidivantes** sont néanmoins observées dans 10 à 20 % des cas.

c) Epidémiologie :

Un portage chronique de *C. difficile* est retrouvé chez environ 4% des adultes sains occidentaux et 40 à 85 % des nourrissons de moins de 6 mois seraient porteurs sains car insensibles au pouvoir pathogène de cette bactérie. L'incidence augmente en cas de traitement antibiotique. Les antibiotiques les plus fréquemment mis en cause sont les **céphalosporines**, les **lincosamides**, et l'association amoxicilline/acide clavulanique. L'antibiothérapie multiple et sa durée sont aussi des facteurs de risque supplémentaires.

C. difficile est l'un des germes les plus souvent en cause dans les infections nosocomiales digestives d'origine bactérienne, en particulier chez les personnes âgées. La transmission peut se faire de malade à malade, par l'intermédiaire du personnel soignant ou par l'environnement (présence de spores sur la literie, les toilettes, les murs et pouvant survivre pendant des mois) → nécessité de diagnostiquer précocement les patients infectés, de les isoler et de respecter des règles strictes d'hygiène.

3 Démarche diagnostique :

3.1 Diagnostic clinique :

3.1.1 Orientation étiologique :

- Notion de voyage récent notamment en pays tropical → E. coli entérotoxigènes (ETEC), *Vibrio cholerae*, *Aeromonas*...
- Prise récente d'antibio → *C. difficile*
- Prise récente d'aliments suspects (viandes peu cuites, laits non pasteurisés, fruits de mer) et autres cas de diarrhée dans l'entourage → **TIAC à incubation courte** (1 à 4 h) dues à *S. aureus*, *B. cereus* ou **incubation longue** (12 à 76 h) dues à *Salmonella spp*, *Yersinia enterocolitica*, *C. perfringens* et *C. botulinum*
- Enfants d'âge < 2ans : 60 % des diarrhées aiguës infectieuses du nourrisson sont d'origine virale (**rotavirus**). Toutefois, il est classique de rechercher en plus des bactéries mises en évidence par la coprologie standard, les E. coli entérotoxigènes ou EPEC
- Infections nosocomiales → *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*.
- Immunodépression : fréquence des diarrhées bactériennes, notamment dues aux Salmonelles.
- Syndrome hémolytique et urémique → Shigella, E coli entérohémorragique O157:H7

3.1.2 Signes cliniques :

- Signes classiques du **syndrome cholériforme**: association d'une diarrhée aqueuse (sans leucocyte, ni sang) à des vomissements, des douleurs abdominales peu marquées, et une fièvre faible ou absente.

- Signes classiques du **syndrome dysentérique**: association d'une diarrhée glaireuse, mucopurulente et/ou sanglante à des douleurs abdominales au niveau du côlon avec épreintes et ténésmes, et une fièvre élevée.
- **signes de gravité** :
 - **déshydratation sévère** (notamment chez le nourrisson et le sujet âgé)
 - **vomissements importants** qui accentuent la déshydratation et perturbent la réhydratation orale
 - **syndrome hémolytique et urémique** (SHU).

3.2 Diagnostic biologique :

3.2.1 Examen microbiologique des selles : coproculture

À faire si :

- **diarrhée aiguë fébrile +/- dysentérie**
- **durée > 3j**
- **immunodéprimés**

a) Prélèvement et transport :

Les matières fécales sont recueillies dès l'émission dans un **réceptacle stérile**. Un écouvillonnage rectal peut se révéler utile notamment chez le nourrisson et le petit enfant. Des biopsies de muqueuses rectales ou coliques peuvent également être effectuées et seront analysées comme des matières fécales. Le prélèvement doit être **acheminé rapidement** au laboratoire pour éviter la prolifération des bactéries commensales rendant la recherche des bactéries pathogènes plus difficile.

b) Examen macroscopique :

L'aspect, la consistance des selles devront être examinés. La présence de glaires, de pus ou de sang est en faveur d'un phénomène entéroinvasif ou syndrome dysentérique alors que les selles aqueuses orienteront plutôt vers un phénomène entérotoxigène ou syndrome cholériforme.

c) Examen microscopique :

- **Etat frais** : il permet de voir:
 - la présence de leucocytes ou d'hématies qui caractérisent un processus invasif. Toutefois dans certaines diarrhées à bactéries invasives, la présence de leucocytes est inconstante
 - la mobilité de certaines bactéries : *Campylobacter*, *Vibrio*
- **Coloration cytologique** au Bleu de Méthylène ou Giemsa : cette coloration permet de mettre plus facilement en évidence la présence de leucocytes.
- **Coloration de Gram** : dans le cas des coprocultures, la coloration permet d'apprécier la richesse de la flore fécale et l'équilibre entre les bactéries à Gram positif (env 1/3) et les bactéries à Gram négatif (env 2/3) et parfois de mettre en évidence un germe particulier (*Campylobacter*, *Vibrio* ...).

d) Mise en culture :

La flore intestinale normale est composée d'environ 10^9 bactéries par gramme de selles. Lorsque l'on pratique une coproculture, il faut utiliser **des milieux sélectifs d'isolement** et des **milieux d'enrichissement** pour retrouver les bactéries pathogènes parmi la flore normale.

En pratique courante, **on recherche systématiquement *Salmonelle*, *Shigelle*, *Campylobacter* et *Yersinia***. Dans un contexte particulier, on recherchera *Vibrio cholerae* (selles aqueuses, abondantes, retour de zones d'endémie), *Clostridium difficile* (diarrhée post-antibiotique), *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus* (TIAC).

Enrichissement :

- bouillon au sélénite 6h à 37 °C : Salmonelles
- Eau peptonnée alcaline 4h à 36°C : Vibrio cholerae
- Shaedler désaéré : clostridium perfringens

Milieux sélectifs :

- **Gélose hektoen** : toutes les entérobactéries
 - o Sels biliaires inhibent les G+
 - o 3 sucres (lactose, saccharose, salicine) :
 - jaune : fermentation : E.coli, Vibrio
 - bleu : Salmonelle
 - vert : shigelle
- **Gélose Mac Conkey sorbitol** : ECEH 0157 : H7
- **Gélose au désoxycholate** : Salmonelles, Shigelles
- **Gélose TCBS** (Thiosulfate, Citrate, Bile, Saccharose) : Vibrio

- **Recherche de Salmonelles et Shigelles :**

Les selles sont ensemencées sur **milieux sélectifs contenant du lactose** (gélose de Drigalski, Salmonelle-Shigelle ou SS, gélose Désoxycholate-Citrate-Lactose ou DCL, gélose Hektoen ...). Ces milieux inhibent la croissance des bactéries à Gram positif et partiellement celle de nombreuses entérobactéries de la flore commensale. Parallèlement, un **bouillon d'enrichissement** est ensemencé (bouillon Mueller-Kauffman ou bouillon au Sélénite) qui sera repiqué sur milieux sélectifs après 18 heures d'incubation à 37°C.

Les colonies suspectes (lactose -) sont alors repiquées en milieu « urée-indole » afin d'éliminer les Entérobactéries lactose-/urée+ (*Proteus*). Les bactéries lactose-/urée- sont identifiées par leur caractères biochimiques grâce aux galerie d'identification (Api 20E).

Une fois le diagnostic d'espèce posé (*Salmonella spp* ou *Shigella*), les sérotypes sont identifiés sur la base de leurs caractères antigéniques (typage antigénique) :

- Pour les *Salmonelles* : utilisation d'anti-sérums dirigés contre les antigènes somatiques O, les antigènes flagellaires H et éventuellement contre l'antigène Vi. Il est ainsi possible de classer la souche étudiée parmi des groupes de communauté antigénique (sérogroupes) selon la classification de Kauffman-White et de lui attribuer un nom précis.
- Pour les *Shigelles* : utilisation d'antisérums spécifiques de *S. flexneri*, *S. dysenteriae*, *S. sonnei* et *S. boydii*.

- **Recherche de Campylobacter :**

La croissance de Campylobacter est obtenue sur des milieux gélosés contenant 5 % de sang de cheval ou de mouton et des antibiotiques pour rendre le milieu sélectif (Vancomycine, Polymyxine, Triméthoprime, Amphotéricine B): milieux Karmali, de Skirrow ou de Buztler. Ces milieux sont incubés à 42°C pendant 48 h en atmosphère microaérophile (5 % d'O₂, 10 % de CO₂ et 85 % d'N₂).

L'identification du genre Campylobacter se fait sur l'aspect des colonies sur milieu sélectif caractéristique: **bacilles Gram négatif**, incurvés, en « **vol de mouette** ». L'identification de l'espèce se fait sur les caractéristiques biochimiques (galerie Api Campylo) et la susceptibilité à certains antibiotiques (céfalotine, acide nalidixique).

- **Recherche de *Vibrio cholerae* :**

La coproculture est réalisée avec un **milieu d'enrichissement** (eau peptonée hypersalée à pH alcalin), et un **milieu d'isolement** (milieu TCBS = Thiosulfate de sodium-Citrate de sodium-Bile de bœuf-Saccharose). Les souches sont inhibées par le composé vibriostatique 0129 (caractère d'identification) .

L'agglutination sur lame avec les sérums anti-O1 ou anti-0139 confirme l'identification et l'appartenance aux sérogroupes 01 ou 0139. La souche sera alors transmise à un centre de référence qui déterminera le sérotype (INABA, OGAW A ou HIKOJIMA) à l'aide de sérums monovalents spécifiques.

- **Recherche de *Clostridium difficile* :**

La recherche de la bactérie par culture nécessite des milieux spécifiques: milieu CCFA (gélose Colombia au sang + céfoxitine, cyclosérine et fructose) ou milieu au taurocholate de sodium favorisant la germination des spores. Après 48 h d'incubation en anaérobiose, les colonies sont repérées en fluorescence UV : fluorescence « jaune chartreuse ». De plus ces bactéries ont une odeur caractéristique de « crottin de cheval ».

On recherchera également les toxines produites par les souches de *C. difficile* dans les selles à l'aide de méthodes rapides immunoenzymatiques.

- **Recherche d' *E. coli* responsables de diarrhée :**

Cette recherche est généralement effectuée dans des laboratoires spécialisés.

L'échantillon de selles estensemencé sur un milieu sélectif gélosé (type Drigalski) où les colonies d' *E. coli* sont lactose(+); le diagnostic d'espèce *E. coli* est ensuite obtenu grâce aux galeries biochimiques classiques (Api 20E). Mais le diagnostic de pathovar fait appel à des techniques spécialisées:

- *E. coli* entérotoxinogènes : identification par la recherche de l'effet de la toxine → effet sur l'anse ligaturée de lapin, effet cytopathogène sur culture cellulaire
- *E. coli* entéroinvasifs : démonstration de leur capacité invasive → kératoconjonctive chez le cobaye (test de Sérény), effet cytopathogène sur culture cellulaire.

- Sérotypage
- PCR (gènes *eae*)

Seuls sont commercialisés à l'heure actuelle les anti-sérums pour le diagnostic d'*E. coli* EPEC (13 anti-sérums correspondant aux sérotypes de souches EPEC les plus souvent responsables d'épidémie de gastro-entérite chez le jeune enfant).

Cas particulier : *E. coli* 0157:H7. L'isolement s'effectue sur gélose Mac Conkey au sorbitol: les colonies sorbitol(-) sont agglutinées avec un latex sensibilisé (anti-sérum 0157:H7).

- **Recherche des autres bactéries responsables de diarrhée :**

Cette recherche s'effectue sur demande explicite du service dans des contextes épidémiocliniques particuliers:

- TIAC : recherche des toxines de *S. aureus*, *B. cereus*, *C. perfringens* ou botulinum, *Vibrio parahaemolyticus*
- Voyages en zones tropicales: *Aeromonas*, *Plesiomonas shigelloides* ...
- Infections nosocomiales : *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*
- Colites post-antibiotique : *K oxytoca*

Ces recherches sont **rare**s et réservées aux laboratoires spécialisés.

e) Antibiogramme :

En tout état de cause, il est parfaitement licite de pratiquer un antibiogramme pour toutes bactéries pathogènes isolées de coproculture.

3.2.2 Examens complémentaires :

a) Hémocultures :

Des hémocultures doivent être pratiquées **systematiquement** lorsque la diarrhée est accompagnée de **fièvre**, pour rechercher une éventuelle phase septicémique qui constitue un critère de gravité et qui peut être à l'origine de complications secondaires (arthrite).

Ces hémocultures doivent à fortiori être faites impérativement lorsque l'on suspecte une fièvre typhoïde ou paratyphoïde au cours desquelles il existe toujours une phase septicémique.

b) Recherche d'une hyperleucocytose

c) Recherche de signes biologiques de :

- déshydratation (hémocrite, protidémie, natrémie, fonction rénale ...),

- troubles hydro-électrolytiques (acidose métabolique, hypokaliémie)
- ou de syndrome hémolytique et urémique (anémie, thrombopénie, hyperréticulocytose et présence de nombreux schizocytes)

d) Sérodiagnostic :

Le sérodiagnostic correspond à la recherche chez le malade d'anticorps spécifiques de la bactérie pathogène. C'est un complément diagnostique souvent **rétrospectif** lorsqu'on suspecte une infection et que la bactérie n'a pas été isolée (par exemple en cas d'infection décapitée par un traitement antibiotique).

- Salmonelles : Sérodiagnostic de **Widal et Félix**. Il est **UNIQUEMENT** pour les fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes. C'est une réaction d'agglutination entre le sérum du malade et des préparations antigéniques soit O, soit H spécifiques de *S. typhi*, *S. paratyphi A*, B ou C
- Yersinia enterocolitica : Il s'agit d'une séroagglutination de suspensions bactériennes. Le sérum du malade est examiné vis-à-vis d'une gamme de souches de *Y. enterocolitica*. L'interprétation est délicate et il existe des réactions croisées avec *Brucella*.

3.3 Diagnostic différentiel :

• Diarrhées infectieuses non bactériennes :

- Virales : **rotavirus, adénovirus**, virus du groupe de Norwalk, calicivirus entériques, astrovirus, coronavirus. Ce diagnostic est à envisager, notamment en période d'épidémie
- Levures: *Candida*
- Parasitaires : *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Schistosoma*, cryptosporidies, microsporidies

• Diarrhées non infectieuses :

- maladies inflammatoires intestinales: rectocolites hémorragiques, maladie de Crohn, diverticuloses
- diarrhées tumorales: cancer du côlon, tumeur villeuse, tumeur du grêle, polyposes intestinales
- diarrhées endocriniennes: thyroïdiennes, surrénaliennes, Zollinger Ellison, Werner Morrison, tumeurs carcinoïdes
- diarrhées neurologiques : diabète, affections encéphalo-médullaires, neuropathies amyloïdes
- diarrhées allergiques
- diarrhées iatrogènes: prise de laxatifs

4 Traitements :

4.1 Réhydratation :

La réhydratation repose essentiellement sur l'ingestion par voie orale répétée de **solutions glucosées électrolytiques**. En cas de vomissements, de déshydratation dépassant 10% du poids corporel, de collapsus ou si malade inconscient : on doit hospitaliser le patient pour permettre une réhydratation par voie parentérale. La réhydratation initiale utilise une solution type glucosé à 5 % + (NaCl 6g/L + KCl 3g/L) puis est adaptée aux résultats du bilan biologique; la moitié du volume des 24 heures (perte de poids , pertes prévisibles) sur les 6 premières heures .

Certains médicaments symptomatiques peuvent également être utilisés: ralentisseurs de transit (lopéramide = Imodium®, diphénoxylate = Diarsed®) et antisécrétoires (racécadotril = Tiorfan®). Ils sont interdits chez le nourrisson et certains sont contre-indiqués chez l'enfant. Ces médicaments sont à éviter en cas de diarrhées invasives dysentériques car en freinant l'élimination des germes, ils peuvent favoriser leur diffusion extra-digestive et majorer l'infection.

4.2 Traitement antibiotique :

L'antibiothérapie systématique d'une diarrhée aiguë d'origine infectieuse n'est pas légitime. Elle est indiquée seulement dans les conditions suivantes:

- **sujets fragiles** : (nourrisson et jeune enfant, sujet âgé, femme enceinte, immunodéprimé, drépanocytaire, prothèse ...)
- **diarrhées invasives avec signes de retentissement général** et risque de diffusion bactériémique
- **choléra, shigellose, colite pseudomembraneuse**

La durée habituelle de traitement est de **3 à 7 jours** sauf en cas d'infection à *Campylobacter* . En l'absence de signes de gravité, un ttt d'1 jour peut suffire. Si on a une bactériémie : traitement > ou = à 14j.

Différents antibiotiques ayant l'AMM :

- Ciprofloxacine : 200 mg x 2/24 h IV, dès que possible 500 mg x 2/24 h per os,
- Ou Lévofloxacine : 500 mg x 1/24 h IV ou per os,
- ceftriaxone : 50 mg/kg x1/24 h IV, sans dépasser 1 g
- azithromycine : 500 mg J1, puis 250 mg de J2 à J5, per os

- Doxycycline : 200 mg/j per os.

Parmi les fluoroquinolones, seules ciprofloxacine et lévofloxacine ont une AMM dans les infections entérocoliques en France.
Pour les salmonelloses et shigelloses, les C3G sont proposées chez l'enfant mais n'ont pas l'AMM dans cette indication

- **Salmonelles :**

L'antibiothérapie n'est pas justifiée en règle générale : elle ne modifie pas l'allure clinique et semble **prolonger le portage intestinal** de la souche ce qui augmente le risque de dissémination.

Elle s'impose néanmoins chez les sujets fragilisés ou présentant un tableau clinique avec signes de gravité.
Elle est systématique en cas de fièvre typhoïdes ou paratyphoïdes.

L'antibiothérapie per os fait appel soit à l'ampicilline, soit au cotrimoxazole, soit aux fluoroquinolones (contre-indiquées chez l'enfant et la femme enceinte). Par voie parentérale, on pourra choisir un céphalosporines de 3ème génération comme la ceftriaxone ou Rocéphine®.

- **Shigelles :**

Le traitement antibiotique réduit la durée de la maladie. Il fait appel aussi à l'ampicilline, au cotrimoxazole, ou aux fluoroquinolones.

- **Choléra :**

L'antibiothérapie réduit le volume et la durée de la diarrhée, ainsi que le délai d'élimination de la bactérie.
Elle fait appel aux tétracyclines (Doxycycline), au cotrimoxazole ou aux macrolides (érythromycine) pendant 2 à 3 jours

- **Campylobacter :**

Le traitement antibiotique par macrolides (14 jours recommandés) peut raccourcir l'évolution.

- **Clostridium difficile :**

Arrêt de l'antibiotique responsable + traitement par métronidazole ou vancomycine

5 Prophylaxie :

- La prévention repose essentiellement sur des règles strictes d'hygiène hydrique et alimentaire et sur la propreté des mains en particulier dans les collectivités.
- En cas d'épidémie, on veillera à l'isolement des malades et la désinfection des déjections.

- Dépistage des porteurs sains
- Désinfection intestinale
- Vaccination: vaccination anticholérique, vaccination antityphoïde