



Best of infections gastro-intestinales

Bruno Marchou

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,
Hôpital Purpan Toulouse

Sommaire

- Choléra
- *Klebsiella oxytoca*
- *Clostridium difficile*
- Fièvres typhoïdes
- *E. coli* shigatoxinogène O104:H4
- *Helicobacter pylori*
- Syndrome du colon irritable

Sommaire

- **Choléra**



Vibrio cholerae O1 variant with reduced susceptibility to ciprofloxacin, Western Africa

- Sept-Oct 2009, Nigeria: 4559 cas, Cameroun: 696 cas
- 19 souches de *V cholerae* biotype El Tor sérotype Ogawa
 - R: Cotrimox, **Nal (CMI>256), Cip (CMI≥0.25)**
 - I: Ampic, Chloram
 - **S: Tétracyclines**
- Génotype *ctx B* modifié: souches plus virulentes
- Génotype identique à celui d'un variant isolé en **2007 à Orissa en Inde Orientale**

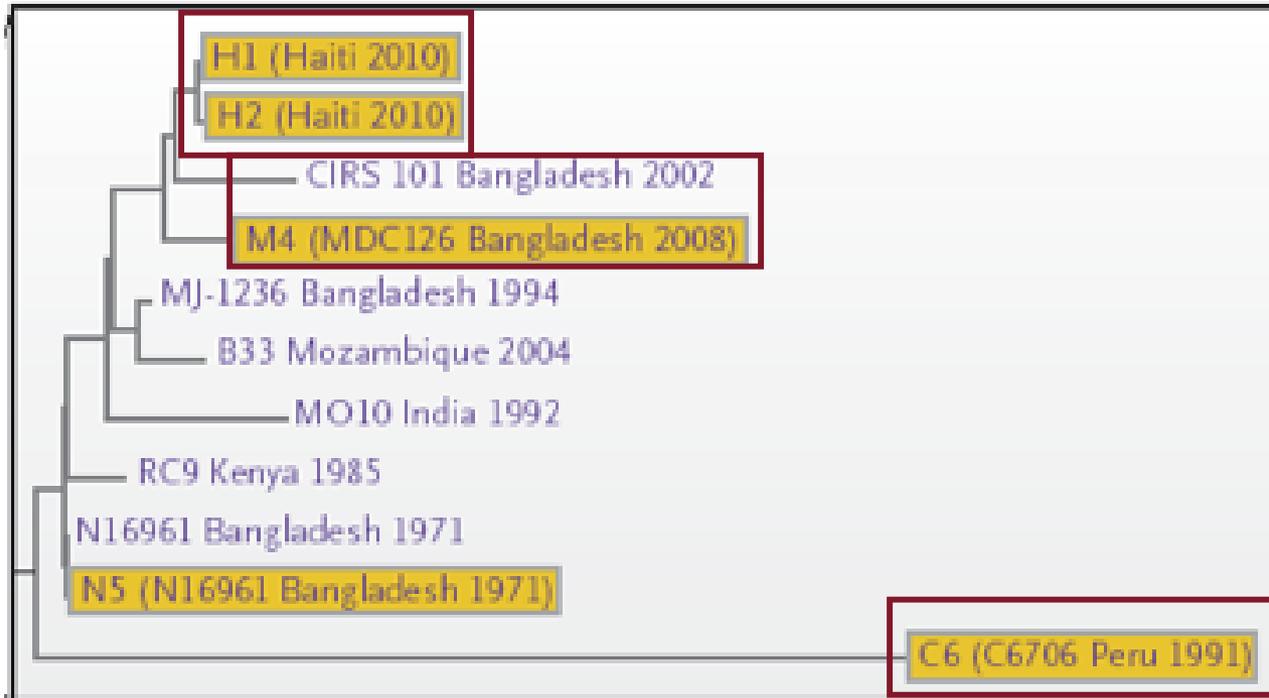
Emerg Infect Dis 2010 nov;16(11):1804-5,
Infect Genet Evol 2010;10:815-9, *Trends Microbiol* 2010;18:46-54.

The Origin of the Haitian Cholera outbreak strain

- 7^eme pandémie : biotype El Tor :
 - 1961, Célèbes ...1991, Pérou..
- Haïti :
 - choléra absent depuis plus d'un siècle
 - Octobre 2010-10 Mai 2011 : 302 401 cas, 5234 décès (1,73%)
- Deux isolats ont été comparés à d'autres isolats : Pérou, 1991 (1), Bangladesh, 2002-2008.

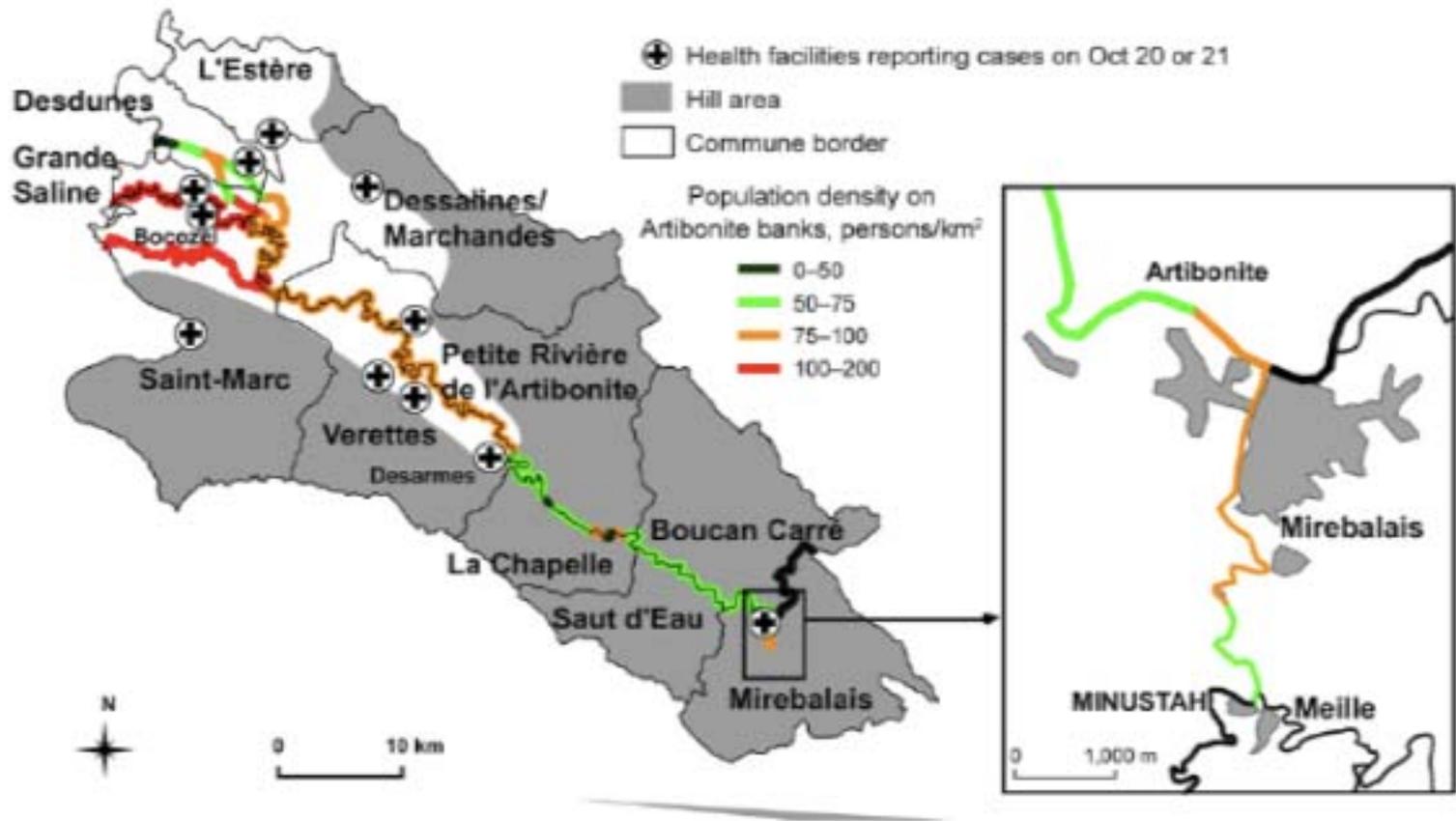
N Engl J Med 2011, 6 Jan ; 364:33-42

The Origin of the Haitian Cholera outbreak strain



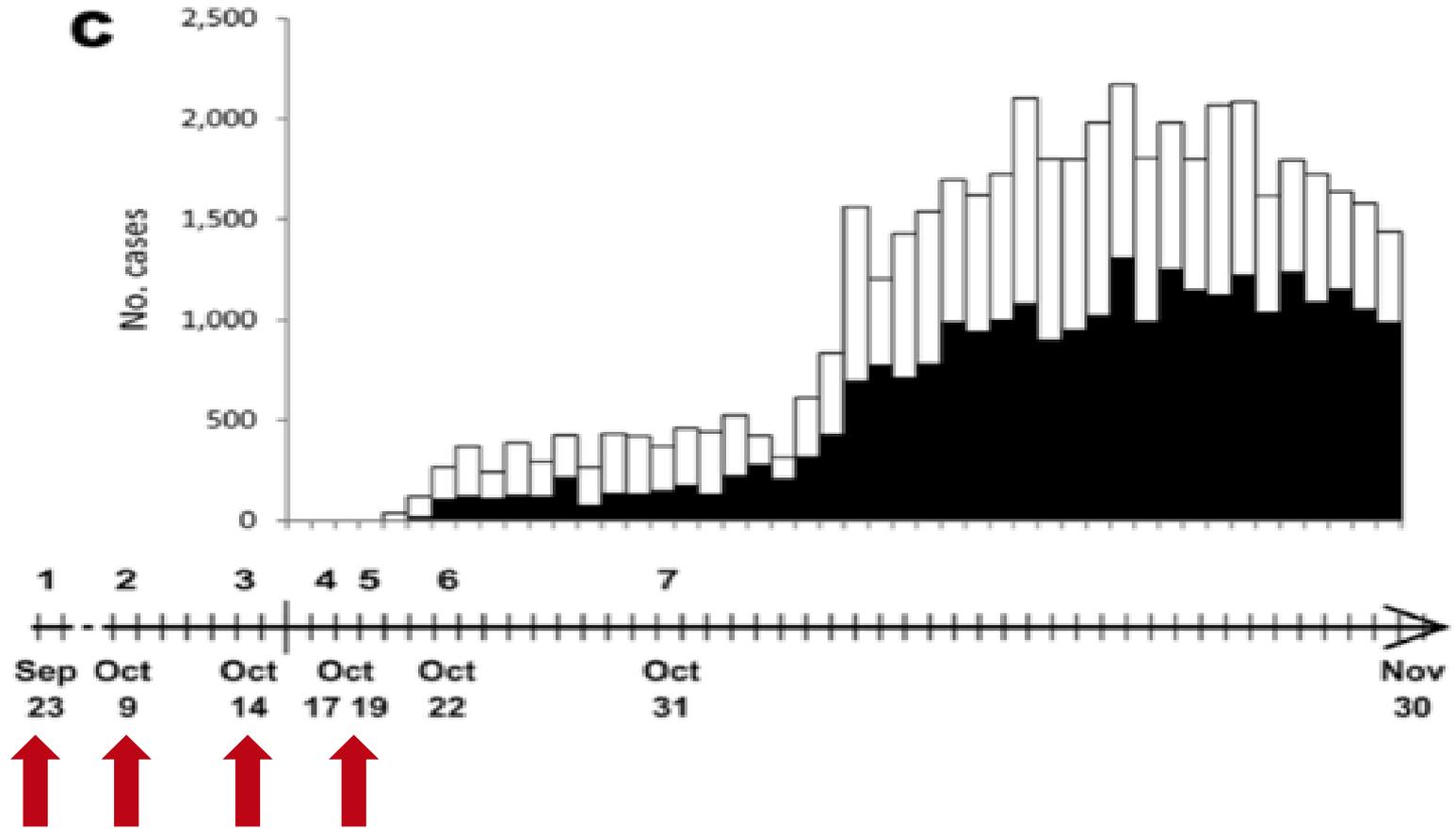
N Engl J Med 2011;364:33-42

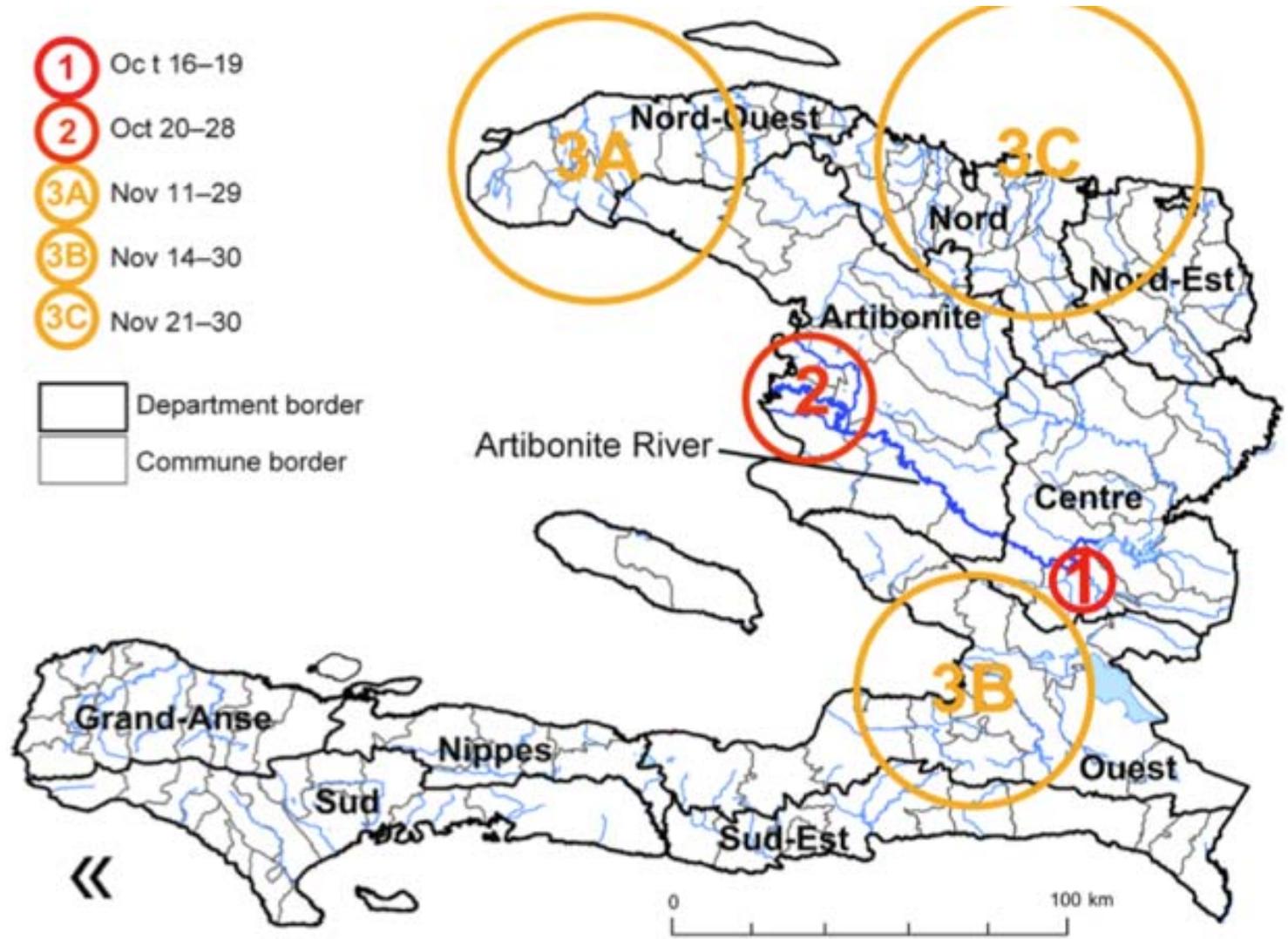
Understanding the Cholera Epidemic, Haiti



Emerg Infect Dis 2011 Jul

C





- ① Oct 16–19
- ② Oct 20–28
- ③A Nov 11–29
- ③B Nov 14–30
- ③C Nov 21–30

 Department border
 Commune border

Cholera linked to UN Forces, but **questions remain**

Camp Meille

« *Broken pipes and poor Pipe connections* »



Evacuation d'eaux usées de 3 camps népalais dans une fosse en plein air



Science, 13 may 2011

Antibiotics for both moderate and severe cholera

- Recommandations antibiothérapie dans le cholera :
 - OMS: cas sévères (Déshydratation $\geq 10\%$)
 - ICDDR, Bangladesh : cas sévères **et modérés** (D. $\geq 5\%$)
- Selles cholériques : 10^{11-12} bactéries/l
- Dose infectieuse : 10^{5-8} bactéries..
- Durée d'excrétion : 1-2 jrs sous AB vs ≥ 5 jrs sans AB
- Doxycycline : 200 mg, une prise ; alternative : macrolide.

N Engl J Med 2011;364:5-7

Sommaire

- Choléra
- ***Klebsiella oxytoca***

Cytotoxic effects of *K. oxytoca* strains isolated from patients with **Antibiotic Associated Hemorrhagic Colitis (AAHC)**...

- *Klebsiella oxytoca*: responsable de colite hémorragique droite, post antibiotique
(Högenauer et al, NEJM 2006, 355 : 2418-26 ; Zollner-Schwetz et al, CID 2008, 47 : e74-8).
- 121 isolats de *Klebsiella sp* dont *K. oxytoca* (97)
- Pourcentage de souches productrices de toxine
 - Patients avec AAHC : 69%
 - Porteurs asymptomatiques : 46%
- Mais, densité bactérienne
 - Patients avec AAHC : 6 log cfu /ml
 - Porteurs asymptomatiques : <1 log cfu /ml
- Pression sélection AB ➡ pullulation *K.o.* ➡ Production de toxine en phase de croissance exponentielle

J Clin Microbiol 2010;48(3):817-24

Sommaire

- Choléra
- *Klebsiella oxytoca*
- ***Clostridium difficile***

Management of *Clostridium difficile* infection: Thinking Inside and outside the box

Antibiotique	Non antibiotique
<p>Vancomycine</p> <p>Métronidazole</p> <p><i>Rifaximine</i></p> <p><i>Nitazoxanide</i></p> <p><i>Fidaxomicine</i></p>	<p>Neutralisation intra-luminale des toxines : cholestyramine, <i>tolevamer</i></p> <p>Biothérapie : <i>transplantation fécale</i></p> <p>Immunothérapie : <i>anticorps anti-toxines, vaccin (anatoxine A/B)</i></p>

Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins

- Essai randomisé, double aveugle, **200 patients** avec diarrhée Cd tox+ :
- Perfusion d'Ac monoclonaux (CDA1 + CDB1) vs Placebo
- Vancomycine (30 vs 22%) ou métronidazole (70 vs 78%)
- Récurrence \leq J84

N Engl J Med 2010 21 Jan ;362:197-205

Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins

Pourcentage de patients avec récurrence \leq J84												
Groupe	Total											
CDA1/CDB1	7% *	<p>No. at Risk</p> <table border="1"> <tr> <td>Antibody</td> <td>101</td> <td>93</td> <td>89</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>99</td> <td>77</td> <td>66</td> <td>62</td> </tr> </table>	Antibody	101	93	89	85	Placebo	99	77	66	62
Antibody	101		93	89	85							
Placebo	99	77	66	62								
Placebo	25%											

*Patients hospitalisés, plus âgés et sévères ; pas de différence de taux sérique de CDA1/CDB1 entre rechuteurs et non rechuteurs

N Engl J Med 2010;362:197-205

Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins

Pourcentage de patients avec récurrence \leq J84			
Groupe	Total	> 1 épisode diarrhée Cd	Souche NAP1/BI/027
CDA1/CDB1	7% *	7%	8%
Placebo	25%	38%	32%

N Engl J Med 2010;362:197-205

Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection

- Fidaxomicine (OPT 80): antibio. macrocyclique, activité in vitro x8 /vanco, non absorbé, respecte flore anaéro (*Bacteroides*)
- Essai randomisé, double aveugle, 629 patients avec diarrhée Cd tox+
- Fidaxomicin (200 mg x 2) vs vancomycine (125 mg x 4), 10 jours
 - Guérison : 92 % vs 90 % (analyse PP)
 - **Récurrence : 13 % vs 24 %** (analyse PP), p=0.004
- Pas de différence pour la souche NAP1/BI/027

N Engl J Med 2011;364:422-31

Sommaire

- Choléra
- *Klebsiella oxytoca*
- *Clostridium difficile*
- **Fièvres typhoïdes**

La fièvre typhoïde n'est plus aussi simple à soigner

- Emergence de souches de *Salmonella* Typhi MR-Nal^R Cip^{SD}
 - Inde : 1^{ère} souche en 1991
 - Vietnam : 4% en 1993, 12% en 1997....au delà, $\geq 80\%$!
 - USA, 2006 : 88% des isolats d'origine indienne
 - France, 2008-09 : 54% des isolats d'origine asiatique
 - Mutation dans le gène *gyr A*, codon 83, 87
- Plus rares: souches Nal^S Cip^{SD} avec une mutation *gyr B*
- En pratique: **CMI ciprofloxacine 0.125-1 mg/l = Cip^{SD}**
- **Cip^{SD}** : délai d'apyrexie 7 jours ; échec : 1 fois sur 3

Medecine/sciences 2010;26:969-75 - Med Mal Infect 2010;40:691-5

La fièvre typhoïde n'est plus aussi simple à soigner : propositions 2011 (cas importés d'**Asie**)

- Débuter par ceftriaxone: 75 mg/kg x1/j (≤ 4 g/j)
- Selon CMI cipro
 - $\leq 0,06$ mg/l : cipro ou oflo 15 mg/kg/j, 5 à 7 jours
 - $\geq 0,125 - 1$ mg/l : azithromycine 8-10 mg/kg/j, 7 jours

La fièvre typhoïde n'est plus aussi simple à soigner : et demain ?

- Souches résistantes, encore exceptionnelles :
 - Ciprofloxacinine, CMI ≥ 4 mg/l, mutations *gyrA* et *parC*
 - C3G, production de BLSE type CTX M15
- *Pas encore de souches azithro R ...*
- Retour à la sensibilité au phénicolés, cotrimoxazole

Medecine/sciences 2010;26:969-75 - Med Mal Infect 2010;40:691-5

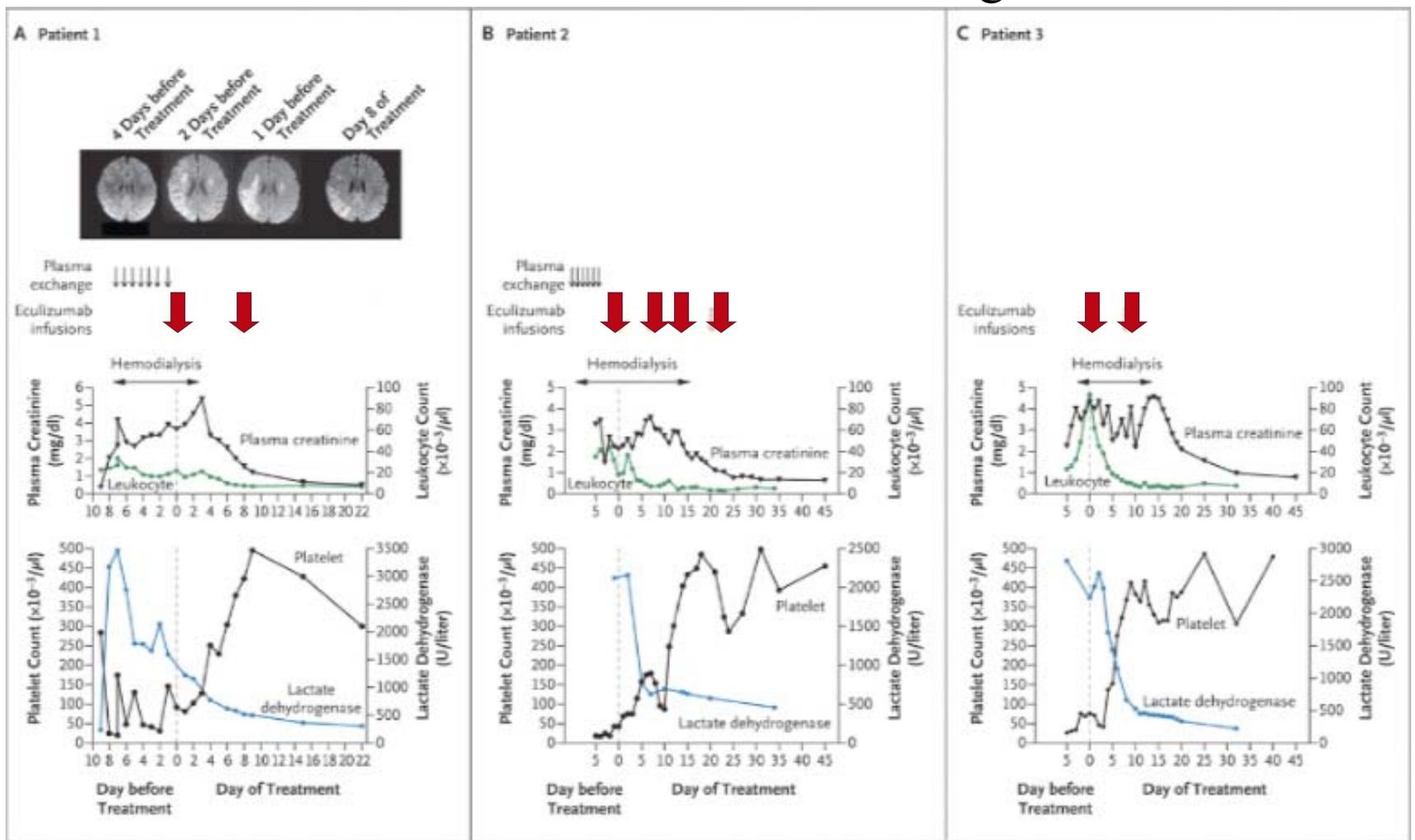
Sommaire

- Choléra
- *Klebsiella oxytoca*
- *Clostridium difficile*
- Fièvres typhoïdes
- ***E coli* shigatoxinogène O 104:H4**

Plus de 100 sérogroupes d'*E.coli* shigatoxinogènes...



Eculizumab dans les SHU associés à la Shiga-toxine



NEJM.org, May 25, 2011

Conclusion

- « Odyssée microbienne », encore et encore : *ndm1*, **El Tor...**
- ***Klebsiella oxytoca*** : un entéropathogène opportuniste responsable de colite hémorragique post-antibiotique
- Colite récurrente à *Clostridium difficile* : du nouveau « *inside the box* », **fidaxomicin** et « *outside* », anticorps monoclonaux **anti-toxines A et B**
- Fièvres typhoïdes : attention aux souches asiatiques **Cip^{SD}**
- SHU sévères associés à STEC : **Eculizumab**

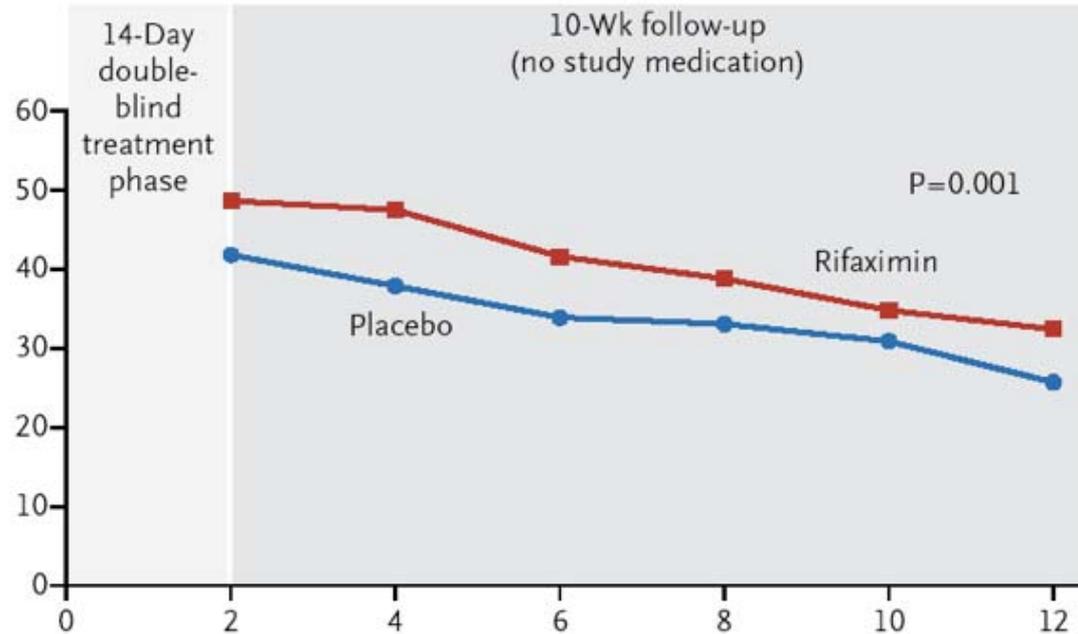
Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies...

- Echec 1^{ère} ligne (IPP+ clarithro+ amoxi) : 5 - 35%
- 2^{ème} ligne recommandée : IPP+Bismuth+Tétra (IBT)+**Métro**
- Résistance *H. pylori* après échec de la 1^{ère} ligne :
 - **Métro : 57%**
 - Amoxi : 6%, tétracycline : 0%
- Essai randomisé: IBT+**Métro** vs IBT+Amoxi, 7 jours
- % d'éradication (S8) : IBT Métro > IBT Amoxi
 - ITT: **81** vs 62 ; PP : **83** vs 64, $p \leq 0.02$
- % souches R : Métro 54%, Amoxi 0%....??

News from Salix Pharma: *Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation*

- 1260 patients
- Rifaximin 550 mg vs placebo, double insu 2 semaines
- Suivi 10 semaines
- « *Adequate relief* »: amélioration au moins les 2 premières semaines..
- 40.8 % vs 31.2 %

% de patients rapportant un « *adequate relief* »



N Engl J Med 2011; 364:22-32