



Les diarrhées à *Escherichia coli*

Les méthodes moléculaires s'imposent de plus en plus pour la détection des agents pathogènes dans l'investigation des diarrhées. De nombreux organismes identifiables étaient jusqu'ici rarement recherchés, notamment pour des raisons de coûts. Ils nous posent toutefois assez souvent des problèmes d'interprétation. Cet article résume les informations significatives sur la pathogénicité et l'importance des différents groupes d'*E. coli* diarrhéogènes.

L'investigation des diarrhées est effectuée de plus en plus par des méthodes de biologie moléculaire qui fournissent des résultats nettement plus rapides que les méthodes conventionnelles (microscopie, culture, mise en évidence d'antigènes). Elles sont généralement plus sensibles et permettent la détection parallèle et plus économique d'un nombre supérieur d'agents pathogènes. Quelques études chez l'adulte ont montré que dans les maladies acquises en Suisse, la mise en évidence de salmonelles, *Campylobacter* et d'*E. coli* entérohémorragiques (ECEH) suffit, lorsqu'il n'y a pas de suspicion spécifique d'une infection à norovirus ou *Clostridium difficile*, alors que chez les patients avec anamnèse

de voyage, une investigation plus étendue est indiquée. L'infection double voire multiple semble être plutôt la règle que l'exception. L'indication pour une investigation étendue chez d'autres groupes de patients (enfants, sujets immunosupprimés) est actuellement encore en discussion. En revanche, lors de l'investigation de groupes de maladies, la PCR multiplex offre de grands avantages, de nombreux pathogènes pouvant être recherchés en un temps record. Toutefois, les organismes détectés ne revêtent pas toujours tous la même importance. C'est notamment le cas des divers groupes d'*E. coli* diarrhéogènes.

E. coli est la bactérie croissant en milieu aérobie la plus fréquente dans le tractus gastro-intestinal des êtres humains en bonne santé et des animaux homéothermes. *E. coli* est normalement apathogène mais il existe des sous-groupes qui peuvent causer diverses infections grâce à des facteurs spécifiques de pathogénicité. Les deux principaux groupes sont les *E. coli* uropathogènes et les *E. coli* diarrhéogènes. Ces derniers peuvent être grossièrement divisés en 5 entités qui se distinguent non seulement par leur importance clinique mais aussi par leur épidémiologie (Tableau 1).

	EAEC	ECEH (VTEC)	EIEC	EPEC	ETEC
	<i>E. coli</i> entéroaggrégatif	<i>E. coli</i> entérohémorragique (<i>E. coli</i> vérotoxigène)	<i>E. coli</i> entéroinvasif	<i>E. coli</i> entéro-pathogène	<i>E. coli</i> entérotoxigène
Temps d'incubation	8 – 72 h	1 – 7 d	1 – 3 d	3 – 72 h	14 – 48 h
Avec voyage dans des pays tropicaux	▲	▲	▲		▲
Sans voyage dans des pays tropicaux	▲	▲		▲	
Touche particulière-ment les enfants	▲	▲		▲	
Dose infectieuse	10 ¹⁰	10 – 100	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁸
Mécanismes de pathogénicité	Adhésion ; atteinte de l'épithélium intestinal	Diverses variantes de cytotoxines (VT1 et VT2) ; adhésion	Caractère invasif	Adhésion ; atteinte de la muqueuse superficielle	Entérotoxine thermolabile (LT) et thermostable (ST)
Epidémiologie	Etre humain, produits alimentaires	Animaux d'élevage, produits alimentaires, surtout viande de bœuf, également légumes crus, pousses, transmission directe de personne à personne possible (homes ou crèches)	Etre humain ; produits alimentaires, eau ; transmission d'être humain à être humain aussi décrite	Etre humain (y compris porteurs asymptomatiques) ; produits alimentaires, eau. Transmission féco-orale	Produits alimentaires
Symptômes	Diarrhées aqueuses, parfois sanglantes, souvent persistantes, peu de fièvre	Diarrhées aqueuses à sanglantes ; crampes abdominales, rarement fièvre. De porteurs asymptomatiques à graves complications (colite hémorragique ou SHU)	Diarrhées aqueuses à sanglantes ; rarement crampes, céphalées, fièvre	Diarrhées aiguës non sanglantes, persistant souvent longtemps, vomissements, fièvre	Diarrhées aqueuses, crampes abdominales ; parfois nausées et céphalées ; rarement vomissements ou fièvre
Traitement	Symptomatique ; antibiotiques uniquement dans les cas graves	Symptomatique ; généralement sans antibiotiques	Souvent auto-limitant ; antibiotiques en cas de besoin	Symptomatique ; antibiotiques éventuellement utiles	Symptomatique, car auto-limitant ; une antibiothérapie précoce peut réduire la durée de la maladie
Remarques	Sont principalement atteints les enfants, les voyageurs et les personnes immunosupprimées	Aussi d'autres sérotypes que O157:H7 ; VT = vérotoxine (cytotoxique pour les cellules Vero)	Facteurs de pathogénicité proches de <i>Shigella</i> mais probablement dose infectieuse plus élevée	Chez les personnes âgées de >2 ans, généralement sans importance	Typique pour la diarrhée du voyageur. LT avec une grande homologie avec la toxine du choléra ; touche surtout les enfants dans les pays en voie de développement.

Tableau 1: Propriétés d'*Escherichia coli* diarrhéogène



Facteurs de pathogénicité

Les *E. coli* diarrhéogènes se distinguent essentiellement par leurs mécanismes de pathogénicité, dont tous ne sont pas connus dans le détail. Les principaux facteurs sont des toxines très diverses (cytotoxines, entérotoxines) ainsi que des molécules d'adhésion (qui permettent la fixation sur l'épithélium intestinal) dans diverses combinaisons. Ainsi, le facteur d'adhésion des ECEP (produit du gène *eaeA*) se retrouve aussi chez les ECEH, dont la pathogénicité plus élevée est due à la présence de cytotoxines supplémentaires. Le fait que de nouvelles combinaisons de facteurs de pathogénicité soient possibles a été démontré à Hambourg en 2011, lors de la plus grosse épidémie d'ECEH connue à ce jour. Le point de départ a été une souche ECEA de sérotype O104:H4, qui avait incorporé par le biais d'un bactériophage, un gène de toxine (*vt2a*) présent normalement chez les ECEH.

Epidémiologie

Comme les *E. coli* sont présents dans l'intestin humain et animal, les transmissions surviennent généralement par voie féco-orale, les transmissions directes d'humain à humain étant rares en raison de la dose infectieuse élevée requise. Exception: ECEH, pour lesquels 10 à 100 organismes sont suffisants pour une infection. De nombreuses infections surviennent sporadiquement mais elles peuvent se manifester comme de véritables épidémies en raison d'une association avec des produits alimentaires (dans lesquels les germes peuvent aussi se multiplier). Dans le cadre de l'épidémie de ECEH de Hambourg susmentionnée, 3469 personnes ont été atteintes. Outre 852 cas de syndrome urémique-hémolytique (SUH), 50 décès ont été enregistrés. Les éléments déclencheurs furent des

pousses contaminées de fenugrec qui avaient été produites en Allemagne à partir de graines égyptiennes. Dans les graines elles-mêmes, on n'a toutefois jamais pu mettre en évidence des ECEH.

On sait qu'une immunité peut être induite envers les souches locales, au moins pour les ECET. C'est la raison pour laquelle ce sont presque exclusivement des enfants qui sont atteints dans les pays en voie de développement. Si des personnes «immunes» venant de ces régions se rendent dans d'autres régions à prévalence élevée d'autres souches ECET, elles sont toutefois aussi concernées que des voyageurs des pays industrialisés.

Symptômes/anamnèse

En cas de diarrhées aiguës, les symptômes ne permettent guère de conclure à un agent pathogène particulier. Les symptômes cliniques reflètent toutefois les différents mécanismes de pathogénicité. Ainsi, les germes invasifs qui peuvent pénétrer dans l'épithélium (du côlon) sont associés à des diarrhées sanglantes-purulentes, généralement de petit volume et accompagnées de fièvre. Les shigelles/ECEI sont des représentants typiques de ce groupe, de même que les salmonelles et *Campylobacter*. A l'inverse, les ECET entraînent des diarrhées aqueuses profuses en raison d'entérotoxines actives surtout dans l'intestin grêle.

Pour l'évaluation, il est aussi important de faire une anamnèse des voyages. Ainsi, les ECET et les shigelles/ECEI n'existent quasiment pas chez nous, sauf en cas d'infection secondaire après un contact direct ou indirect avec une personne qui revient de voyage. À l'inverse, les ECEH, ECEP et ECEA sont détectables aussi dans des diarrhées non associées au voyage chez certains groupes de patients, en particulier les enfants.

Traitement

Les diarrhées infectieuses aiguës sont généralement auto-limitantes. Aussi le traitement symptomatique, en particulier la substitution hydrique et électrolytique est au premier plan. Selon les circonstances, des antibiotiques peuvent raccourcir la durée de la maladie lorsqu'ils sont administrés à un stade très précoce. On recommande généralement d'utiliser les antibiotiques de manière très ciblée et avec parcimonie : dans les évolutions cliniques très graves avec de la fièvre, chez des patients atteints de maladies sous-jacentes ou en cas de mise en évidence de shigelles/ECEI, afin de prévenir des perforations intestinales, certes très rares, mais potentiellement mortelles. On veillera en même temps à éviter les antibiotiques en cas d'infections à ECEH. Pour le traitement, on envisage de préférence des quinolones (par ex. ciprofloxacine) ou des macrolides (érythromycine, azithromycine).

Perspective

Il existe une grande variété d'*E. coli* diarrhéogènes et de mécanismes de pathogénicité. En raison des voies de transmission similaires, il est fréquent de détecter simultanément plusieurs agents pathogènes, surtout dans des environnements caractérisés par un manque d'hygiène. On ignore cependant dans une large mesure quelle importance attribuer aux divers types d'infections doubles ou multiples. Sur le plan thérapeutique, cela ne revêt toutefois qu'une importance secondaire.

Auteur: Prof. Dr Martin Altwegg,
Laboratoire Bioanalytica

Bibliographie / contacts

1. Bruijnesteijn van Coppenraet L.E.S., M. Dullaert-de Boer, G.J.H.M Ruijs, W.A. van der Reijden, A.G.M. van der Zanden, J.F.L. Weel and T.A. Schuurs. Case-control comparison of bacterial and protozoan microorganisms associated with gastroenteritis: application of molecular detection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015, 21: 592.e9-592.e19.
2. Brzuszkiewicz E., A. Thürmer, J. Schuldes, A. Leimbach, H. Liesegang, F.-D. Meyer, J. Jürgen Boelter, H. Petersen, G. Gottschalk and R. Daniel. Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: Enterotoxin-producing *Escherichia coli* (EAHEC). *Arch Microbiol.* 2011, 193: 883-891.
3. Hächler H. und R. Stephan. Ein Bakterium hält die Forschung auf Trab. *NZZ*, 23.11.2011
4. Huuq D.B. and H.L. Dupont. Enterotoxin-producing *Escherichia coli*: an emerging pathogen in children. *Semin. Ped. Infect. Dis.* 2004, 15: 266-271.
5. Kaper J.B., J.P. Nataro and H.L.T. Mobley. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Rev. Microbiol.* 2004, 2: 123-140.
6. Lääveri T., J. Antikainen, S.H. Pakkanen, J. Kirveskari and A. Kantele. Prospective study of pathogens in asymptomatic travelers and those with diarrhea: aetiological agents revisited. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016, 22: 535-541.
7. Naef L., L. Berlinger, E. Claas and M. Altwegg. The more, the better? When to use highly multiplexed assays for the detection of gastrointestinal pathogens? *ECCMID 2016*, Amsterdam
8. Nataro J.P. and J.B. Kaper. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998, 11: 142-201.
9. Strockbine N.A., C.A. Bopp, P.I. Fields, J.B. Kaper and J.P. Nataro. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In: Manual of Clinical Microbiology. Jorgensen J.H. and M.A. Pfaller (editors). ASM Washington, 2015.
10. Vargas M., J. Gascon, F. Gallardo, M.T. Jimenez de Anta and J. Vila. Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* strains detected by PCR in patients with travelers' diarrhea. *Clin. Microbiol. Infect.* 1998, 4: 682-688.

Contact

Dr Livia Berlinger

livia.berlinger@medisupport.ch

Dr med. Dobrila Dimitrijevic

dobrila.dimitrijevic@medisupport.ch

Dr Angelika Ströhle

angelika.stroehle@medisupport.ch

Dr med. Sigrid Pranghofer

sigrid.pranghofer@medisupport.ch