

## Réponse observation N°07-11

- Le **contexte clinique** de cette observation évoque une **diarrhée post-antibiotique de type colite hémorragique aiguë**. L'autre étiologie, plus classique, est celle à ***Clostridium difficile***, la recherche de toxines produites par *Clostridium difficile* a été négative. L'autre **étiologie (*K. oxytoca*)** existe et semble maintenant acceptée du monde anglo-saxon. Il est à noter que les recherches par culture (coproculture, biopsies) sur les milieux spécifiques de *Clostridium difficile*, Salmonelles, Shigelles, Campylobacter et Yersinia sont restées négatives.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## ORIGINAL ARTICLE

## *Klebsiella oxytoca* as a Causative Organism of Antibiotic-Associated Hemorrhagic Colitis

Christoph Högenauer, M.D., Cord Langner, M.D., Eckhard Beubler, Ph.D., Irmgard T. Lippe, Ph.D., Rudolf Schicho, Ph.D., Gregor Gorkiewicz, M.D., Robert Krause, M.D., Nikolas Gerstgrasser, M.D., Guenter J. Krejs, M.D., and Thomas A. Hinterleitner, M.D.

From the Department of Internal Medicine (C.H., R.K., N.G., G.J.K., T.A.H.), the Institute of Pathology (C.L., G.G.), and the Institute of Experimental and Clinical Pharmacology (E.B., I.T.L., R.S.), Medical University of Graz, Graz, Austria. Address reprint requests to Dr. Högenauer at the Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, Austria, or at christoph.hoegenauer@meduni-graz.at.

N Engl J Med 2006;355:2418-26.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.

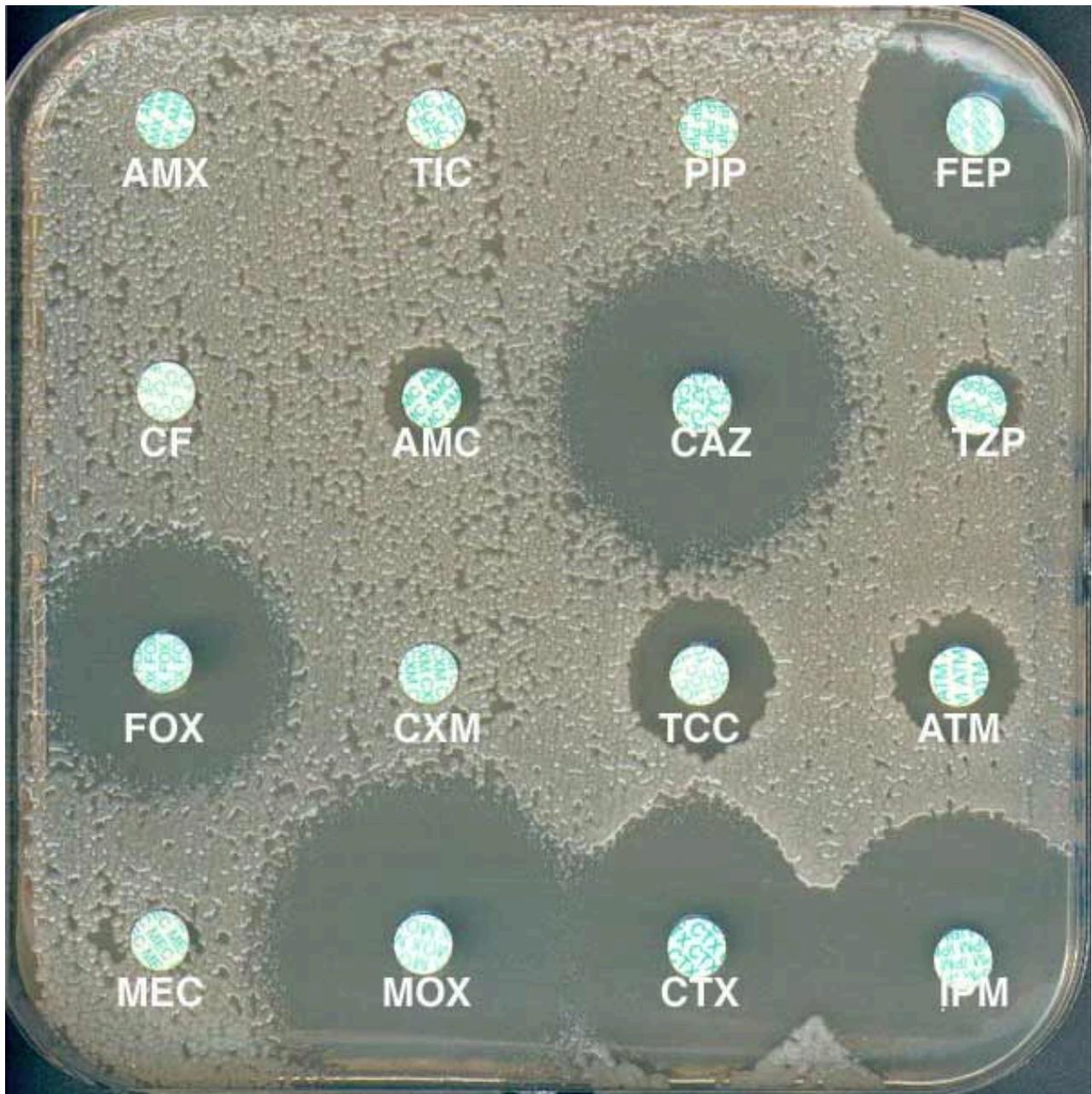
- **Au plan bactériologique**, le **diagnostic erroné de *K. pneumoniae*** et non ***K. oxytoca*** est lié à une **erreur technique assez courante**, même dans un laboratoire universitaire. La **révélation de la production d'indole** nécessite d'ajouter un réactif dit de Kowacs comme pour la galerie API® 20E ou la microgalerie de Vitek® (ajout à la seringue !).

Une nouvelle galerie API 20E correctement révélée identifie sans ambiguïté, une souche de *K. oxytoca* (indole +).





- Le **diagnostic biochimique initial** (sans de révélation de l'indole produit) permettait d'évoquer une souche de *K. pneumoniae*. Cependant l'**antibiogramme**, en particulier par diffusion, est **caractéristique d'une résistance anormale**, acquise par mutation (promoteur) qui entraîne une **hyperproduction de la  $\beta$ -lactamase chromosomique spécifique d'espèce** (bla OXY). **Ce phénotype est relativement facile à identifier**. Il s'agit d'un phénotype de type hyperproducteur de pénicillinase, donc hautement résistant aux pénicillines. La résistance vis-à-vis de la céfalocone est forte mais la résistance aux C3G /monobactam est surtout marquée pour l'aztréonam, puis pour le céfotaxime. Il convient de connaître la mauvaise stabilité de la céftriaxone (trop souvent non testée *in vitro*). La majorité des souches hyperproductrices de cette espèce produisent une enzyme peu sensible à l'acide clavulanique, donc mauvaise synergie entre l'acide clavulanique et amoxicilline ou ticarcilline (cf <http://www.microbe-edu.org/>, aller à [professionnel](#), [mécanismes de résistance](#), consulter phénotype de résistance naturelle et acquise). **Il s'agit d'une BLSE chromosomique, donc spécifique d'espèce hyperproduite.**



- Cette souche sera interprétée :

\* **sensible** : céfoxitine (FOX), ceftazidime (CAZ), latamoxef (MOX), céfépime (FEP) et imipénème (IPM)

\* **Intermédiaire** : céfotaxime (CTX)(cf CA-SFM, légère synergie)

\* **Résistante** : ceftriaxone (CRO)

- Le **mécanisme de résistance de cette hyperproduction est simple**, il s'agit d'une sélection d'un mutant (mutation ponctuelle au niveau du promoteur régulant la  $\beta$ -lactamase OXY) dans la flore digestive, liée à la prise orale d'amoxicilline. D'ailleurs, la souche est **sensible aux autres antibiotiques testés**:



- Enfin la souche de *K. oxytoca* a été trouvée **productrice d'une entérotoxine sur culture cellulaire**.

**- Suites pour le malade :**

. Une **coloscopie de contrôle (photo) est réalisée à J7**, la veille de la sortie. L'endoscopiste note l'aspect de colite avec destruction muqueuse importante entre 10 et 35 cms dans le colon gauche. La muqueuse est « pelée » avec un enduit muqueux blanchâtre et quelques zones de muqueuse saine persistante. **L'évolution est cependant considérée nettement favorable**, sous ofloxacine (Oflocet®) 200 mg x 2 et métronidazole (Flagyl®) 500 mg x 3 / jour à poursuivre pendant trois semaines.

. Une **coloscopie de contrôle à un mois**, soit une semaine après l'arrêt du traitement, montre une restitution *ad integrum* en dehors d'un aspect légèrement inflammatoire en cours de cicatrisation sur 2 cm à environ 10 cm de l'anastomose. Le bilan biologique (NFS, CRP, ionogramme sanguin) s'est normalisé.

**Remarque** : contrairement à la majorité des colites à *Klebsiella oxytoca* qui intéressent le colon droit, c'est le colon gauche qui est atteint dans notre cas, probablement du fait de la fragilisation de la muqueuse par la tumérectomie antérieure et de la composante ischémique (artériopathie). Le rôle du Kardégic® (aspirine, AINS) dans la colite en synergie avec les antibiotiques a été évoqué par plusieurs auteurs, dont Högenauer (N. Engl. J. Med.) avec 2 patients sur 5 prenant aussi des AINS.

**FICHE D'INFORMATION**

**Colites hémorragiques post-antibiotiques à *Klebsiella oxytoca***

À côté des colites post-antibiotiques à *Clostridium difficile*, des **colites, initialement coliques droites**, associées à *Klebsiella oxytoca* ont été décrites. Il s'agit

d'une entérobactérie, donc d'un bacille Gram-négatif aéro-anaérobie naturellement résistant aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline) et aux carboxypénicillines (ticarcilline). Ce germe saprophyte **peut faire partie de la flore colique**, dite secondaire, présent chez **environ 10 % des individus sains**. Un milieu sélectif à l'ampicilline permet d'augmenter la sensibilité de détection du germe. Les premiers cas de colites à *K. oxytoca* ont été décrits par Sakurai et al. en 1977. Ces auteurs japonais ont rapporté en 1970 une nouvelle entité clinique et endoscopique associée à la prise d'amoxicilline. **La symptomatologie se démarquait nettement des colites pseudo-membraneuses à *C. difficile***. Elle associait une diarrhée sanglante et des douleurs abdominales, survenant 2 à 7 jours après la prise d'amoxicilline. L'atteinte endoscopique était une colite hémorragique, prédominant dans le côlon droit, sans atteinte rectale, ni pseudo-membrane.

**Depuis ces premières observations**, une trentaine d'observations de colites hémorragiques post-antibiotiques associées à *K. oxytoca* ont été publiées, émanant exclusivement d'équipes japonaises et françaises (cf bibliographie). Plusieurs éléments nouveaux ont été acquis par rapport aux séries originelles : a) en plus de l'ampicilline, de l'amoxicilline et de l'association amoxicilline-acide clavulanique, **d'autres antibiotiques** peuvent être en cause telles les céphalosporines, la pristinamycine, de l'acide fusidique ou encore l'érythromycine. Trois observations de colites hémorragiques associées à *K. oxytoca* ont été publiées après la prise de ciprofloxacine alors que cette espèce est sensible in vitro à cette fluoroquinolone.

Le **décalé d'apparition des symptômes** par rapport au début de l'antibiothérapie peut aller de 1 à 16 jours, parfois plusieurs jours après l'arrêt de l'antibiothérapie. La topographie des lésions ne se limite pas au côlon droit. Les anomalies muqueuses peuvent être pancoliques, coliques gauches segmentaires, notamment sigmoïdiennes suspendues, voire rectales isolées. **Cependant, aucun cas de colite grave n'a été décrit à ce jour**. L'aspect endoscopique associe un oedème muqueux, des plaques purpuriques, une fragilité muqueuse à tendance hémorragique et parfois des érosions. L'aspect peut parfois simuler une atteinte ischémique. Le caractère hémorragique de la diarrhée ne semble pas systématique. **L'évolution du tableau clinique est en général spontanément favorable dans les deux jours qui suivent l'arrêt de l'antibiothérapie en cause**.

Une antibiothérapie par ciprofloxacine (500 mg deux fois par jour per os pendant 5 jours) est nécessaire quand les signes cliniques ne s'amendent pas rapidement après arrêt de l'antibiothérapie responsable.

L'hypothèse que *K. oxytoca* soit l'agent infectieux responsable de la colite hémorragique post-antibiotique prévaut dans la littérature française et japonaise et vient d'être récemment admise dans la littérature anglo-saxonne.

Les souches cytotoxiques de *K. oxytoca* sont plus souvent isolées chez des malades ayant une colite hémorragique post-antibiotique que chez les malades ayant une colite dans d'autres contextes cliniques. Des travaux, réalisés à partir de surnageants de culture d'une souche de *K. oxytoca* isolée chez un malade ayant une colite hémorragique postantibiotique, ont mis en évidence une toxine de faible poids moléculaire et de formule C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>, cytotoxique pour plusieurs lignées cellulaires en culture. Cette toxine ne semble pas codée par un plasmide, car elle est produite par des souches de *K. oxytoca* dépourvues de plasmides. L'inoculation de cette cytotoxine dans des anses coliques isolées de lapins entraîne une sécrétion hydro-électrolytique importante.

**En conclusion, parmi les « nouvelles » colites bactériennes**, les colites à *E. coli* entéro-hémorragiques responsables du SHU constituent un problème de santé publique et devraient être recherchées systématiquement en cas de diarrhée hémorragique, en demandant l'ensemencement des selles sur le milieu sélectif de MacConkey agar permettant d'isoler le sérotype O157 : H7, le plus souvent en cause. **Les colites hémorragiques post-antibiotiques semblent liées à *K. oxytoca*, dont la recherche bactériologique peut être sensibilisée en demandant l'ensemencement des selles et du broyat de biopsies coliques sur un milieu sélectif contenant une aminopénicilline (ampicilline, amoxicilline)**.

#### REFERENCES

- **Beaugerie L.** Etiologie et pathogenèse des diarrhées post-antibiotiques. Rev. Franç. Lab. ; 2004 ; 368 : 21-25
- **Beaugerie L, Barbut F, Delas N, Fossati-Marchal S, Aygalecq P, Petit JC.** Acute colitis in immunocompetent patients. Infectious Colitis Study Group. Clin Infect Dis 1999;29:356-60.
- **Beaugerie L, Metz M, Barbut F, Bellaïche G, Bouhnik Y, Le Pennec MP et al.** Klebsiella oxytoca as a potential agent of colitis (abstract). Gut 1999;45:A347.
- **Bellaïche G, Le Pennec MP, Choudat L, Ley G, Slama JL.** Intérêt de la rectosigmoïdoscopie avec culture bactériologique de biopsies coliques dans le diagnostic des colites hémorragiques postantibiotiques associées à *Klebsiella oxytoca*. Gastroenterol Clin Biol 1997;21:764-7.
- **Bellaïche G, Le Pennec MP, Nouts A, Ley G, Slama JL.** Colite érythémateuse non hémorragique associée à *Klebsiella oxytoca* après traitement par érythromycine. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:130-1.
- **Benoit R, Danquechin-Dorval E, Loulergue J, Bacq Y, Oliver JM, Audurier A et al.** Diarrhée post-antibiotique : rôle de *Klebsiella oxytoca*. Gastroenterol Clin Biol 1992;16:860-4.
- **Bianchi A, Pariente A.** Colite aiguë hémorragique après prise d'amoxicilline. Gastroenterol Clin Biol 1992;16:1012-4.
- **Bosseray A, Queyrel V, Bouchard O, Croizé J, Malaval T, Leclercq P et al.** Colite hémorragique post-antibiotique : rôle de *Klebsiella oxytoca*. Pyrexie 1998;2:27-8.
- **Cléaud D, Humblot S, Jobard JM, Berger M.** Colite aiguë hémorragique à prédominance droite avec mise en évidence de *Klebsiella oxytoca* après traitement par amoxicilline. Presse Med 1994;23:1879-80.
- **David XR, Pierrugues R, Miche H.** Colite aiguë hémorragique après prise orale d'une céphalosporine. Gastroenterol Clin Biol 1991;15: 659.
- **Fort E, Sevestre C, Cahiez M, Treppoz M, Danquechin-Dorval E.** Colite aiguë hémorragique après prise orale d'une synergistine. Gastroenterol Clin Biol 1993;17:231-2.
- **Gineston JL, Watine J, Bruna T, Lamblin G, Dubourdieu B.** Colite aiguë hémorragique à la pristinamycine : 2 cas avec association de *Klebsiella oxytoca* et de *Clostridium difficile*. Gastroenterol Clin Biol 1993;17:773-5.
- **Grando V, Bellaïche G, Le Pennec MP, Slama JL, Ley G, Nouts A et al.** Rectite ulcérée et hémorragique à *Klebsiella oxytoca* après traitement par amoxicilline-acide clavulanique. Gastroenterol Clin Biol 1994;5:536-7.
- **Högenauer C, Langner C., Beubler E., Lippe I.T., Schicho R., Gorkiewicz G., Krause R., Gerstrasser N., Krejs G.J., Hinterleitner T.A.** *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic associated hemorrhagic colitis. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2418-26
- **Koga H, Aoyagi K, Yoshimura R, Kimura Y, Iida M, Fujishima M.** Can quinolones cause hemorrhagic colitis of late onset ? Report of three cases. Dis Colon Rectum 1999;42:1502-4.
- **Minami J, Saito S, Yoshida T, Uemura T, Okabe A.** Biological activities and chemical composition of a cytotoxin of *Klebsiella oxytoca*. J Gen Microbiol 1992;138:1921-7.
- **Minami J, Okabe A, Shiode J, Hayashi H.** Production of a unique cytotoxin by *Klebsiella oxytoca*. Microbial Pathogenesis 1989;7:203-11.
- **Minami J, Katayama S, Matsushita O, Sakamoto H, Okabe A.** Enterotoxic activity of *Klebsiella oxytoca* cytotoxin in rabbit intestinal loops. Infect Immun 1994;62:172-7.
- **Sakurai Y., Tsuchiya H., Ikegami F., Funatomi T., Takasu S., Uchikoshi T.** Acute right-sided hemorrhagic colitis associated with oral administration of ampicillin. Dig. Di. Sci. 1979; 24: 910-915
- **Seksik P, Galula G, Maury E, Lévy VG, Offenstadt G.** Colite à *Klebsiella oxytoca* après prise orale d'acide fusidique. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:587-8.

- **Watine J., Gineston J.L., Bruna T., Dubourdiou B., Lamblin G.** Colites aiguës hémorragiques post-antibiothérapie : rôle de l'association *Klebsiella oxytoca* - *Clostridium difficile*. Méd. Mal. Infect. 1994; 24: 635-7

**Nous tenons à adresser nos remerciements à Alain Le Costumier, Centre hospitalier de Cahors, Laboratoire de Biologie qui a bien voulu nous communiquer tous les éléments de l'observation.**

---

**Voulez-vous faire un commentaire ?**



nt