

Nouvelles colites infectieuses

MODULE 1

Guy BELLAÏCHE (1), Laurent BEAUGERIE (2)

(1) Hépatogastroentérologie, Hôpital Robert Ballanger, 93602 Aulnay-sous-bois. ; (2) Hépatogastroentérologie, Hôpital Rothschild, 33 boulevard de Picpus, 75012 Paris.

TABLE DES MATIÈRES

COLITES VIRALES CHEZ LE MALADE IMMUNOCOMPÉTENT

- Colites herpétiques
- Colites à cytomégalo virus

COLITES A E.COLI

- Colites à E.coli entéro-invasifs
- Colites à E.coli entéro-hémorragiques

COLITES HÉMORRAGIQUES POST-ANTIBIOTIQUES A KLEBSIELLA OXYTOCA

CONCLUSION

CONTENTS

New infectious colitis

VIRAL COLITIS IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS

- Herpes simplex virus colitis
- Cytomegalovirus colitis

E.COLI-ASSOCIATED COLITIS

- Entero-invasive E.coli-associated colitis
- Entero-haemorrhagic E.coli-associated colitis

KLEBSIELLA OXYTOCA ANTIBIOTIC-ASSOCIATED HAEMORRHAGIC COLITIS

CONCLUSIONS

Chaque année, trois millions de français, soit un français sur vingt, consultent un médecin généraliste pour diarrhée aiguë, le plus souvent de cause infectieuse. Même si certaines diarrhées aiguës sont responsables d'une colite aiguë qui peut menacer le pronostic vital, la plupart d'entre elles sont bénignes et résolutive en moins de trois jours, ce qui explique que seulement 20 % des malades consultent un médecin pour leurs symptômes. Seuls 5 à 10 % des malades ayant une diarrhée aiguë sont explorés par examens de selles. Moins de 3 % des malades sont soit adressés au spécialiste soit hospitalisés, et auront le plus souvent une coloscopie, habituellement courte, nécessaire au diagnostic positif et causal de colite. Dans le cadre de l'enquête diagnostique initiale d'une diarrhée, une coloscopie devrait être réalisée : a) de première intention, en association avec des examens de selles, devant un tableau clinique évocateur de colite (diarrhée glairo-sanglante) et chez des malades ayant des signes cliniques de gravité de l'infection intestinale elle-même (syndrome septicémique, météorisme abdominal douloureux, défense abdominale) ; b) secondairement lorsque la diarrhée a persisté au-delà de trois jours d'évolution malgré le traitement symptomatique et que les examens de selles demandés se sont avérés négatifs. L'exploration diagnostique d'une diarrhée avec suspicion de colite associe des examens de selles (tableau I) et une coloscopie avec culture bactériologique de biopsies coliques et recherche d'inclusions virales en histologie. Lorsqu'une colite aiguë est diagnostiquée en endoscopie et que les prélèvements microbiologiques et histologiques ont été faits, la colite est présumée infectieuse jusqu'à

preuve du contraire. La mise en route d'une antibiothérapie empirique, dont les modalités sont adaptées au contexte clinique, est d'autant plus justifiée que le bénéfice clinique du traitement antibiotique d'une infection intestinale bactérienne est, d'une façon générale, proportionnel à la précocité du début du traitement par rapport au début de l'infection intestinale. En plus des bactéries connues de longue date comme étant potentiellement à l'origine de colites (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* et *Clostridium difficile*), de nouveaux agents infectieux ont émergé et/ou ont été identifiés ces dix dernières années, responsables de « nouvelles » colites infectieuses.

Colites virales chez le malade immunocompétent

Les colites virales chez le malade immunocompétent occupent une place marginale au sein des colites infectieuses de l'adulte. Les deux entités les mieux établies sont les proctites vénériennes herpétiques et les colites à CMV.

Colites herpétiques

Première cause d'ulcération génitale dans les pays industrialisés, l'herpès est en expansion constante avec près de 2 millions d'individus infectés en France. Ceci explique la plus grande fréquence chez le malade immunocompétent des colites herpétiques à Herpès Simplex Virus (HSV) qui sont le plus souvent des proctites vénériennes secondaires à un rapport sexuel anal passif [1, 2]. Ainsi, HSV serait responsable de 30 % des cas de proctite chez le malade homosexuel [1]. Cependant, cette affection n'est pas l'apanage du malade homosexuel et il faut y penser en l'absence de contexte épidémiologique évocateur [3-7]. Il existe

ABRÉVIATIONS

HSV	: Herpes Simplex Virus
CMV	: Cytomégalo virus
ECEI	: <i>Escherichia coli</i> entéro-invasifs
ECEH	: <i>Escherichia coli</i> entéro-hémorragiques
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique

Tableau I. – Examens de selles potentiellement utiles au diagnostic de diarrhée aiguë de l'adulte.
Stool culture for diagnosis in adult acute diarrhea.

Examen	Cotation	Indication
Coproculture standard		
Examen direct (milieux non sélectifs)	B180	Toute diarrhée aiguë justifiant une exploration
Milieux sélectifs : <i>Salmonella Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i>		
Coproculture : recherches supplémentaires		
<i>E.coli</i> O157 : H7	B60 par bactérie	Diarrhée hémorragique (viande hachée peu cuite)
<i>Klebsiella oxytoca</i>		Diarrhée hémorragique post antibiotique
<i>Aeromonas</i>		Etudes épidémiologiques
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>		Etudes épidémiologiques
<i>Plesiomonas shigelloides</i>		Etudes épidémiologiques
Recherche de toxine de <i>Clostridium difficile</i>		
Méthodes immuno-enzymatiques	B60	Diarrhées post-antibiotiques et nosocomiales
Cytotoxicité de filtrat de selles	B100	
Recherche de formes végétatives d'<i>Entamoeba histolytica</i>		
(selles fraîches < 2 heures)	B50	Syndrome dysentérique au retour de voyage
Examen parasitologique des selles		
(direct + 2 méthodes de concentration)	B95	Toute diarrhée aiguë justifiant une exploration
Recherche d'oocystes de cryptosporidies		
(Ziehl-Neelsen modifiée)	B60	Diarrhée > 1 semaine Etudes épidémiologiques

deux types d'HSV : HSV1 habituellement responsable de l'herpès buccal et facial et HSV2 habituellement responsable de l'herpès génital et ano-rectal. Les colites herpétiques sont dues à HSV2 dans plus de 80 % des cas et les récives sont dix fois plus fréquentes qu'avec HSV1 [2]. Après une incubation de 7 jours en moyenne, la primo-infection réalise le plus souvent un tableau sévère associant une fièvre élevée, avec frissons, des céphalées et un malaise général [1, 2]. Le tableau clinique ano-rectal est dominé par des douleurs anales quasi-constantes, un syndrome rectal avec ténésme, épreintes et émissions glairo-sanglantes. Il existe fréquemment une constipation, des signes urinaires (globe vésical, dysurie) et des paresthésies fessières et périnéales douloureuses secondaires à l'atteinte des racines sacrées par le virus Herpès [1, 2]. Ces symptômes durent deux à trois semaines et peuvent récidiver, en général sur un mode atténué, le virus pouvant rester à l'état latent dans les ganglions nerveux. HSV est excrété à travers les lésions muqueuses pendant les périodes de réactivation, les malades pouvant transmettre le virus, même en l'absence de lésions cliniques décelables [2]. L'examen de la région péri-anale montre des vésicules caractéristiques, le plus souvent remplacées par des ulcérations douloureuses multiples, planes, polycycliques et confluentes [1, 2]. Une adénopathie bilatérale douloureuse est présente dans plus de la moitié des cas. En rectoscopie, les lésions sont le plus souvent limitées aux dix derniers centimètres, prédominant sur la jonction ano-rectale, associant des vésicules, des ulcérations superficielles sur une muqueuse friable et hémorragique [1, 2]. Le diagnostic doit être évoqué dans un contexte vénérien, en particulier chez le malade homosexuel, et peut être confirmé par l'examen histologique et/ou les cultures virales. En effet, l'effet cytopathique caractéristique d'HSV (cellules multinucléées et inclusions cellulaires en

« verre dépoli » avec halo périphérique intranucléaire) peut être visible à l'examen anatomo-pathologique, qui montre par ailleurs des remaniements inflammatoires non spécifiques, ou être mis en évidence après 48 à 72 heures de culture sur tapis cellulaire d'un produit d'écouvonnage ou d'un broyat de biopsies rectales [1-7]. La recherche des antigènes viraux par méthode ELISA ou immunofluorescence est possible mais rarement utile [4]. La recherche par culture et/ou par sérologie d'autres germes (*Chlamydia*, gonocoque, syphilis) pouvant être transmis par le même mode doit être systématique. La sérologie du VIH, l'antigénémie p24 à la recherche d'une primo-infection au VIH, seront également effectuées. Le traitement repose sur l'acyclovir (Zovirax®) ou le valacyclovir (Zelitrex®) par voie orale pendant 10 jours en cas de primo-infection (5 jours en cas de récive ultérieure), traitement qui peut être instauré même en l'absence de prélèvements virologiques [6, 8]. Les pancolites à HSV, sans contexte vénérien, sont habituellement l'apanage des malades immunodéprimés (SIDA, transplantation d'organe, médicaments immunosuppresseurs, cancer) [3-7]. Ainsi, une forme fulminante a été décrite chez une femme de 34 ans ayant une maladie de Crohn sous immunosuppresseurs [9]. Les pancolites à HSV sont exceptionnelles chez le malade immunocompétent [10]. Le tableau clinique n'est pas spécifique et le diagnostic est porté par l'examen histologique des biopsies coliques [10]. Elles sont bien évidemment à différencier des colites médicamenteuses dues à l'acyclovir [11].

Un autre virus du groupe Herpès, VZV, l'agent de la varicelle et du zona, a été récemment incriminé dans un cas de diarrhée aiguë non sanglante associée à une colite chez une malade de 58 ans immunocompétente [12].

Colites à cytomégalovirus (CMV)

Le CMV est rarement responsable de colite aiguë chez les malades immunocompétents. Une trentaine de cas seulement ont été décrits [13-38]. Il peut s'agir comme pour le virus HSV de proctite spontanément résolutive au décours d'un rapport sexuel anal [13-15]. En effet, le CMV est fréquemment présent dans le sperme, suggérant une transmission vénérienne [15]. Le mode de transmission n'est pas clairement établi dans d'autres cas de proctite spontanément résolutive [13, 16-17]. Dans un cas, on a pu incriminer la possibilité de transmission par un lavement évacuateur [13]. Dans les autres cas, aucun facteur de risque n'était trouvé [16-17]. Comme pour l'HSV, le diagnostic de primo-infection HIV doit être évoqué [18, 19]. Les cas de pancolites touchent le plus souvent des malades âgés, débilisés, dénutris, alcooliques et/ou ayant une maladie inflammatoire sous-jacente, en particulier une maladie inflammatoire intestinale comme une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn [20-26]. En dehors d'une immunodépression sous-jacente, l'âge supérieur à 65 ans semble être le principal facteur de risque [22-32]. D'autres facteurs de risque comme la grossesse, une corticothérapie à faible dose [33, 34] ou d'autres modes de transmission (transfusion sanguine, dialyse, transmission inter-humaine nosocomiale) sont possibles [27, 29, 35]. Le diagnostic doit aussi être envisagé chez le malade jeune sans facteur de risque notable [20, 32, 36-38]. La pancolite à CMV peut nécessiter une colectomie « de sauvetage » et être responsable d'une mortalité élevée (près de 50 % des cas), le plus souvent du fait de l'absence de diagnostic ou de traitement spécifique [20, 23-24]. Dans les cas sévères et/ou s'aggravant sous traitement symptomatique, un traitement par ganciclovir ou foscarnet peut être utile [30, 31]. Le plus souvent, il existe des signes généraux évoquant une primo-infection à CMV : fièvre, asthénie, céphalées, symptômes ORL. La sérologie montre une augmentation du titre des anticorps de type IgM sans augmentation du titre des anticorps de type IgG [15, 36]. Les examens biologiques sont non spécifiques, hormis la présence d'un syndrome mononucléosique et d'une cytolysé hépatique évocateurs. La coloscopie montre une colite non spécifique ou mimant une maladie cryptogénétique ou encore une ulcération isolée [20, 32]. Des colites pseudomembraneuses ont été décrites [39]. Quel que soit le contexte épidémiologique, le diagnostic de colite à CMV repose sur l'examen histologique des biopsies coliques qui montre des inclusions caractéristiques dites en « œil de hibou » [13-38]. Dans un contexte clinique évocateur, en cas de doute sur la nature des inclusions, l'immunohistochimie peut aider au diagnostic en identifiant les inclusions à CMV [29, 37].

Colites à *E.coli*

Depuis sa découverte en 1885 par Théodore Escherich, un pédiatre allemand, *Escherichia coli* est devenu l'un des principaux germes pathogènes, incriminé dans de nombreuses infections. Principale bactérie constituante de la flore fécale normale, de nombreuses souches d'*E.coli* sont impliquées dans la diarrhée aiguë de l'enfant et de l'adulte. Responsable de la majorité des *turistas*, du syndrome hémolytique et urémique (SHU), les diarrhées à colibacilles sont un véritable problème de santé publique. Le principal problème posé est la reconnaissance d'une souche pathogène au sein des autres souches de colibacilles non pathogènes et appartenant à la flore colique normale. Afin de différencier les souches pathogènes et non pathogènes, une taxonomie internationale en 1996 a permis de classer *E.coli* en sérotypes différents associant un sérotype O, correspondant à l'antigène somatique et un sous-type H, correspondant à l'antigène flagellaire [40]. Parmi les six pathotypes d'*E.coli* actuellement impliqués dans les diarrhées humaines, deux pathotypes

émérgents sont responsables de colites aiguës chez l'adulte : *E.coli* entéro-invasifs (ECEI) importés par les voyages de plus en plus fréquents en pays d'endémie et *E.coli* entéro-hémorragiques (ECEH) associés au SHU.

Colites à *E.coli* entéro-invasifs

Les ECEI ont été décrits pour la première fois par DuPont et al. en 1971 [41]. On ne connaît pas précisément la distribution géographique du germe, mais ce sous-groupe semble très fréquent en Inde et en Thaïlande. Il n'est pas rare en occident puisque le sérotype O124, le plus fréquent des ECEI, a été la cause d'une épidémie de dysenterie aux Etats-Unis après consommation d'un camembert français importé. Vu les similitudes entre les ECEI et *Shigella*, il est surprenant que les ECEI, qui pourraient devenir la 5^e espèce de *Shigella*, soient moins fréquemment la cause de colite infectieuse que *Shigella* [42]. Ceci s'explique probablement par les difficultés diagnostiques microbiologiques. Le mode de transmission est identique à celui de *Shigella* spp. : contamination sporadique alimentaire (fromage, eau) ou interhumaine. Le délai d'incubation est de 1 à 3 jours. Les mécanismes pathogéniques d'infection sont tout à fait différents des ECEH, ne faisant pas appel à la sécrétion de vérotoxines. Comme *Shigella* spp, le germe pénètre dans la cellule épithéliale colique en créant une vacuole (macropinocytose), lyse la cellule après s'être multiplié puis détruit de proche en proche les cellules coliques adjacentes. La principale manifestation clinique est une diarrhée aiguë hydrique durant moins de 7 jours [41]. L'identification du germe en coproculture est quasi impossible, le colibacille pathogène ne pouvant être différencié des colibacilles non pathogènes. Le tableau clinique associe un syndrome dysentérique, une diarrhée glairo-sanglante, un ténésme et une fièvre ; en endoscopie, il existe une colite souvent ulcérée [43]. Le diagnostic pourrait être fait par la mise en évidence en coproculture ou sur la culture de biopsies coliques d'une souche prédominante d'*E.coli* non mobile, ayant les caractéristiques biochimiques suivantes : absence de fermentation du lactose, absence de lysine décarboxylase, et correspondant à un sérotype considéré comme entéro-invasif : O112, O124, O136 [44]. De plus en plus, des méthodes moléculaires se développent permettant la détection des gènes plasmidiques d'invasion par PCR [45]. A l'heure actuelle et en pratique, les colites à ECEI se présentent le plus souvent comme des colites aiguës hémorragiques sans germe identifié. L'attitude pragmatique thérapeutique préconisée de prescrire une antibiothérapie probabiliste, en particulier la ciprofloxacine, après les prélèvements adéquats, permet la guérison de la colite dans la quasi-totalité des cas.

Colites à *E.coli* entéro-hémorragiques

Les diarrhées à ECEH sont un véritable problème de santé publique aux Etats-Unis et au Canada [46]. Depuis la première description du principal sérotype O157 : H7 par Ryley et al. en 1983 au cours d'une épidémie de colite hémorragique dans le nord-ouest des Etats-Unis [47], une cinquantaine d'autres sérotypes (les plus fréquents sont O103 : H2, O26 : H11 (fréquent en France), O111 : NM et O133 : H21), est venue compléter ce pathotype qui est reconnu comme le principal pourvoyeur de SHU [48]. Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle d'*E.coli* O157 : H7 est estimée à 20 000 infections dont 250 décès (faisant suite le plus souvent à un SHU), ce qui correspond, avec 3 cas pour 100 000, au quatrième germe le plus fréquent après *Campylobacter* (25/100 000), *Salmonella* (16/100 000) et *Shigella* (9/100 000) [46]. En France, sur les seules données du Réseau national de Santé publique et de la Société de néphrologie pédiatrique, le nombre annuel de cas d'infections à ECEH peut être estimé à 1 500 au minimum, constituant un problème de

santé publique. On peut ajouter deux épidémies de SHU (4 et 10 cas), associés à un ECEH de sérotype différent de O157 : H7, déclarées en 1993 dans le Cher et dans l'Oise [49, 50]. Les ECEH sont des germes cosmopolites dont le réservoir est constitué par le tube digestif du bétail (bœuf surtout et, dans une moindre mesure poulet, porc et poisson). Les ECEH, présents chez plus de 70 % des bovins dans la région d'Auvergne, entrent dans la chaîne alimentaire par contact avec le contenu intestinal des animaux au moment de l'abattage [51]. Enfin la dose contaminatrice est extrêmement faible, de l'ordre de quelques dizaines de micro-organismes [51]. La contamination humaine se fait par la viande mal cuite (surtout hachée), le lait non pasteurisé et l'eau ou des produits ayant contact avec le fumier (fruits, cidre, salades). Lors d'une étude épidémiologique en Argentine, près de 30 % des hamburgers et des morceaux de bœuf étaient porteurs des vérotoxines d'ECEH, donc potentiellement contaminants [52]. Les transmissions par d'autres produits (mayonnaise, salami, saucisses) et les transmissions interhumaines sont possibles [53]. Il existe un pic de fréquence de juin à septembre. L'incubation est de 3 à 4 jours. Les mécanismes pathogéniques d'infection associent : a) une adhésion à la muqueuse colique ; b) un mécanisme « d'attachement-effacement » des villosités de l'intestin grêle, mécanisme en commun avec un autre pathotype de colibacilles pourvoyeur de diarrhée, les *E.coli* entéro-pathogènes. Les villosités s'effacent permettant à la bactérie d'adhérer à la bordure en brosse intestinale. Les microvillosités perdent donc leur capacité d'absorption de l'eau et des électrolytes, ce qui induit une diarrhée hydrique ; c) la production de facteurs cytotoxiques et nécrosants, les vérotoxines ou « shiga like toxine », responsables de la colite hémorragique et du SHU [48]. Il existe 2 principales vérotoxines qui possèdent des analogies structurales avec la toxine de *Shigella dysenteriae* 1 : VT1 et VT2 composées d'une sous-unité A (pour activité) qui entraîne un arrêt total des synthèses protéiques dans la cellule eucaryote et de 5 sous-unités B (pour binding) qui se lient à des récepteurs tissulaires, en particulier sur les cellules endothéliales du côlon, du rein et du cerveau. Ces toxines sont responsables de la colite et du SHU [51]. Il n'y a jamais de pénétration cellulaire du germe, par opposition aux ECEI.

La durée des symptômes est de 7 à 9 jours. Dans sa forme typique, le tableau clinique est assez stéréotypé et mime le tableau clinique d'une colite ischémique non infectieuse : la diarrhée est quasi constante, le plus souvent hydrique au début de la symptomatologie, précédée de douleurs abdominales intenses et d'une fébricule rapidement résolutive [47, 51, 53]. Des vomissements surviennent chez environ 50 % des malades. Vers le 3^e jour, survient une diarrhée sanglante, sans fièvre ni douleur abdominale. Si une coloscopie est réalisée, il existe une colite non spécifique, avec des lésions d'intensité croissante du rectum (rarement atteint) au caeco-ascendant, en général discontinues, à type d'œdème, d'érythème, d'ulcérations muqueuses superficielles, de plages hémorragiques et parfois de pseudo-membranes pouvant simuler une infection à *Clostridium difficile* [54]. Il existe parfois un aspect de colite ischémique typique avec aspect gris-ardoisé de la muqueuse colique [55]. L'examen histologique des biopsies coliques associe des signes d'infection bactérienne (abcès cryptiques, infiltration de la lamina propria par des polynucléaires neutrophiles) et des signes d'ischémie (nécrose de coagulation de la muqueuse, microthrombi capillaires associant fibrine et plaquettes) [54-55]. Dans la majorité des cas, la diarrhée disparaît sans séquelles, mais, dans 5 à 20 % des cas, elle fait place à un SHU et/ou un purpura thrombocytopénique. Le SHU associe une insuffisance rénale aiguë qui s'installe en 7 jours en moyenne, une anémie hémolytique microangiopathique avec schizocytes caractéristiques et prédictifs du SHU, une thrombocytopénie et parfois des crises d'épilepsie [56]. Le SHU peut conduire au décès dans 3 à 5 % des cas ou à des séquelles rénales (insuffisance rénale chronique, protéinurie) ou neurologi-

ques (déficits neurologiques définitifs, coma) [48-50]. Il est d'autant plus fréquent que le malade a une fièvre élevée, une hyperleucocytose, qu'il a moins de 10 ans ou plus de 75 ans ou qu'un traitement par ralentisseurs du transit a été prescrit [55]. D'autres complications sont possibles : pleuro-péricardite, myocardiite, pancréatite, péritonite par perforation colique, œdème pulmonaire. Cependant, sur 1 333 cas d'infections à *E.coli* O157 : H7 diagnostiqués de 1992 à 1999 dans le Wisconsin, la diarrhée restait hydrique dans 72 % des cas et ne devenait sanglante que dans 28 % des cas [57]. Le diagnostic repose en priorité sur la recherche en culture du germe responsable, trouvé dans 100 % des cas quand la culture des selles est faite dans les 2 premiers jours, c'est-à-dire avant l'apparition de la diarrhée sanglante, mais seulement dans un tiers des cas si la culture est tardive, au moment du SHU [58]. Une des principales caractéristiques biochimiques d'*E.coli* O157 : H7 est qu'il ne fermente pas le D-sorbitol en milieu de gélose de MacConkey-agar, ce qui permet de le différencier de la plupart des autres souches d'*E.coli* pathogènes ou non, et de faire ainsi un screening initial [59]. Depuis les épidémies dans le Wisconsin, le milieu de gélose de MacConkey-agar est utilisé systématiquement aux Etats-Unis en cas de diarrhée hémorragique. Il n'est pas encore utilisé de façon usuelle en France. De plus, il ne permet pas de rechercher les autres sérogroupes pathogènes plus fréquents en France qu'aux Etats-Unis. En cas de suspicion diagnostique, une demande explicite doit être faite par le prescripteur (tableau I, figure 1). Ainsi, même si les médecins et les bactériologistes sont alertés par ce problème de Santé Publique, la recherche systématique des souches d'ECEH n'est pas faite actuellement en France en cas de diarrhée aiguë de l'adulte. De plus, le screening par batterie biochimique (fermentation du lactose, du sorbitol, présence d'une lysine décarboxylase) nécessite d'avoir individualisé préalablement un colibacille possiblement pathogène qui peut être « noyé » dans une coproculture standard. D'autres techniques de recherche sont possibles : a) recherche directe dans les selles d'*E.coli* O157 : H7 en moins d'une heure par un kit d'agglutination au latex du commerce. Cette technique simple a une sensibilité de 91 % et une spécificité de 99,5 %, mais doit être effectuée précocement avant le 6^e jour de diarrhée. Ce test ne dépiste que le sérotype O157 : H7 [59] ; d'autres kits d'agglutination pour les autres sérogroupes entéro-hémorragiques sont actuellement disponibles ; b) recherche directe dans les selles des vérotoxines, ce qui permet la recherche d'autres ECEH sécrétant des vérotoxines. Cette technique de recherche reste possible jusqu'à 4 à 6 semaines après le début de la diarrhée dans certains laboratoires spécialisés [60] ; c) recherche des gènes de virulence d'*E.coli* O157 : H7. Ce test très sensible et coûteux, utilisant la technique de PCR, n'est disponible que dans certains laboratoires spécialisés [61] ; d) détection des anticorps anti-liposaccharide (anti-LPS) du sérotype O157 : H7, permettant un diagnostic rétrospectif d'infection, surtout utile en cas de SHU inexpliqué [62].

Le traitement des infections à ECEH n'est pas bien codifié : hormis le traitement du SHU par hémodialyse éventuelle qui reste utile une fois sur deux, le traitement antibiotique adapté a toujours eu mauvaise réputation en cas d'infection à *E.coli* O157 : H7 car il a été incriminé de favoriser le SHU. Une étude prospective récente de 71 enfants a montré une augmentation du risque de SHU en cas de traitement antibiotique [63]. De façon contradictoire, deux autres études faites également chez l'enfant, dont l'une prospective et randomisée, ont montré l'absence d'aggravation du risque de SHU, voire une diminution du risque de SHU en cas de traitement antibiotique adapté [64-65]. Même si d'autres études prospectives semblent nécessaires pour confirmer ou infirmer ces données, il s'agit probablement d'un faux problème en cas de colite infectieuse chez l'adulte. En effet, la mise en route d'une antibiothérapie empirique est actuellement recommandée en cas de colite aiguë, immédiatement après

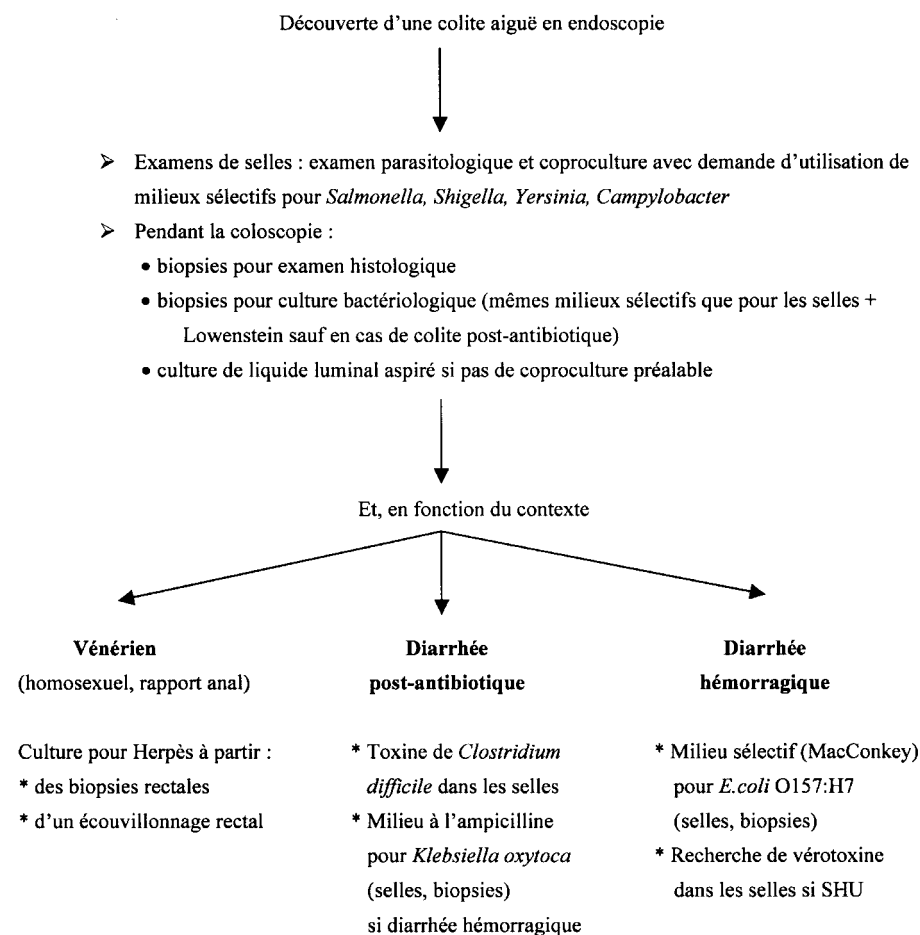


Fig. 1 – Exploration microbiologique des colites aiguës.

Microbiological work-up of acute colitis.

réalisation des prélèvements microbiologiques et histologiques adéquats, afin de diminuer les risques évolutifs propres à la colite (dilatation colique aiguë, perforation, hémorragie sévère). En cas de découverte d'un ECEH en culture après quelques jours de traitement, seul l'arrêt de l'antibiothérapie probabiliste pourrait être discuté.

Colites hémorragiques post-antibiotiques à *Klebsiella oxytoca*

A côté des colites post-antibiotiques à *Clostridium difficile*, des colites, initialement coliques droites, associées à *Klebsiella oxytoca* ont été décrites [66]. *Klebsiella oxytoca* est un bacille gram négatif aéro-anaérobie de la famille des entérobactéries, naturellement résistant à l'ampicilline et à l'amoxicilline. C'est un germe saprophyte, faisant 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 (tableau I, figure 1). Les premiers cas de colites à *Klebsiella oxytoca* ont été décrits par Sakurai et al. [67]. 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 *Clostridium 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. *Klebsiella oxytoca* était isolée en coproculture chez 3 malades sur 8 [67]. Depuis ces observations princeps, une trentaine d'observations de colites hémorragiques post-antibiotiques associées à *Klebsiella oxytoca*

ont été publiées, émanant exclusivement d'équipes japonaises et françaises [68-79]. 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. Il s'agit des céphalosporines [73], de la pristinaïmycine [75, 76], de l'acide fusidique [77] et de l'érythromicine [78]. Trois cas de colites hémorragiques associées à *Klebsiella oxytoca* ont été récemment publiés après la prise de ciprofloxacine [79], alors que *Klebsiella oxytoca* semble constamment sensible in vitro à cet antibiotique. Cependant, le délai séparant l'antibiothérapie incriminée et les symptômes était long (24 à 31 jours) et l'antibiogramme du germe n'était pas donné [79] ; b) le délai 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 [68] ; c) 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 [68, 70]. Cependant, aucun cas de colite grave n'a été décrit à ce jour ; d) l'aspect endoscopique associe un oedème muqueux, des plages purpuriques, une fragilité muqueuse à tendance hémorragique et parfois des érosions. L'aspect peut parfois simuler une atteinte ischémique [68]. Le caractère hémorragique de la diarrhée ne semble pas systématique [78] ; e) l'atteinte histologique associe un infiltrat cellulaire lymphoplasmocytaire non spécifique de la lamina propria sans désorganisation architecturale des glandes, des signes de colite ischémique (raptus hémorragiques, microthrombi capillaires) et des signes de colite infectieuse (oedème du chorion, exocytose à polynucléaires neutrophiles au sein de certains collets de glande [66, 68]) ; g) l'évolution du tableau clinique est en général spontanément favorable dans les deux jours qui suivent l'arrêt de l'antibiothérapie en cause [66].

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 [68]. L'hypothèse que *Klebsiella oxytoca* soit l'agent infectieux responsable de la colite hémorragique post-antibiotique prévaut dans la littérature française et japonaise mais n'est pas encore admise dans la littérature anglo-saxonne. Même s'il n'existe pas encore d'argument formel et définitif permettant d'asseoir scientifiquement le lien de causalité entre l'infection intestinale à *Klebsiella oxytoca* et la colite hémorragique post-antibiotique, plusieurs arguments plaident pour sa responsabilité : a) lorsqu'un milieu sélectif de culture n'est pas utilisé, le rendement supérieur des cultures de biopsies par rapport aux coprocultures est en faveur d'un mécanisme d'adhésion épithéliale, voire d'invasion muqueuse [68] ; b) les souches cytotoxiques *in vitro* de *Klebsiella 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 [80] ; c) des travaux, réalisés à partir de surnageants de culture d'une souche de *Klebsiella oxytoca* isolée chez un malade ayant une colite hémorragique post-antibiotique, ont mis en évidence une toxine de faible poids moléculaire et de formule C₈H₁₅O₄N₃, cytotoxique pour plusieurs lignées cellulaires en culture [81]. Cette toxine ne semble pas codée par un plasmide, car elle est produite par des souches de *Klebsiella oxytoca* dépourvues de plasmides [82, 83]. De plus, certaines souches de *Klebsiella oxytoca*, telles les souches de référence ATCC 13182, ne produisent pas de toxine [83] ; d) l'inoculation de cette cytotoxine dans des anses coliques isolées de lapins entraîne une sécrétion hydroélectrolytique importante [84]. Malgré ces arguments, le niveau de preuve de la responsabilité de *Klebsiella oxytoca* dans les colites hémorragiques n'atteint pas encore celui de la responsabilité de *Clostridium difficile* dans les colites pseudo-membraneuses. Certaines zones d'ombre persistent en particulier, le rôle de *Klebsiella oxytoca* dans les diarrhées aiguës et les colites aiguës non hémorragiques, et en dehors d'un contexte d'antibiothérapie n'est pas connu.

Conclusion

Les colites virales des malades immunocompétents occupent une place marginale au sein des colites infectieuses de l'adulte. Les proctites herpétiques sont à évoquer dans un contexte vénérien, en particulier chez le malade homosexuel, et peuvent être confirmées par l'examen histologique et/ou les cultures virales d'un produit d'écouvillonnage ou d'un broyat de biopsies rectales (figure 1). Les colites à CMV doivent être recherchées en présence de signes généraux évoquant une primo-infection à CMV : fièvre, asthénie, céphalées, symptômes ORL. Cependant, qu'il existe ou non un contexte clinique évocateur, le diagnostic rare de colite à CMV de l'immunocompétent est redressé par l'examen histologique des biopsies coliques qui montre des inclusions cellulaires caractéristiques.

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 *Klebsiella oxytoca*, dont la recherche bactériologique peut être sensibilisée en demandant l'ensemencement des selles et du broyat de biopsies coliques sur un milieu sélectif à l'ampicilline.

RÉFÉRENCES

1. Quinn TC, Corey L, Chaffee RG, Schufler MD, Brancato FP, Holmes KK. The aetiology of anorectal infections in homosexual men. *Am J Med* 1981;71:395-406.
2. Goodell SE, Quinn TC, Mkrtychian E, Schufler MD, Holmes KK, Corey L. Herpes Simplex Virus proctitis in homosexual men. *N Engl J Med* 1983;308:868-71.
3. Rathgeber SW, Rex DK. Colonoscopy and endoscopic therapy of haemorrhage from viral colitis. *Gastrointest Endosc* 1993;39:737-8.
4. Colemont LJ, Pen JH, Pelckmans PA, Degryse HR, Pattyn SR, Van Maercke YM. Herpes Simplex Virus type 1 colitis : an unusual cause of diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1182-5.
5. Boulton A, Slater D, Hancock B. Herpes Virus colitis : a new cause of diarrhea in a patient with Hodgkin's disease. *Gut* 1982;23:247-9.
6. Adler M, Goldman M, Liesnard C, Hardy N, Van Gossum A, Engelholm L et al. Diffuse herpes simplex virus colitis in a kidney transplant recipient successfully treated with acyclovir. *Transplantation* 1987;43:919-21.
7. Gebhard R, Greenberg H, Singh N, Henry P, Sharp H, Kaplan L et al. Acute viral enteritis and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1982;83:1207-9.
8. Rompalo AN, Mertz GJ, Davis LG, Benedetti J, Critchlow C, Stamm WE et al. Oral acyclovir for treatment of first-episode Herpes Virus proctitis. *JAMA* 1988;259:2879-81.
9. El-Serag HB, Zwas FR, Cirillo NW, Eisen RN. Fulminant Herpes colitis in a patient with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:220-3.
10. Guttman D, Raymond A, Gelb A, Ehya H, Mather U, Mildvan D et al. Virus-associated colitis in homosexual men : two case reports. *Am J Gastroenterol* 1983;78:167-9.
11. Wardle TD, Finnerty JP, Swale V, Beer T. Acyclovir-induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:415-7.
12. Okimura H, Muto M, Ichimiya M, Mogami S, Takahata H, Asagami C. A case of Herpes Zoster associated with colitis. *J Dermatol* 1996;23:631-4.
13. Surawicz CM, Myerson D. Self-limited cytomegalovirus colitis in immunocompetent individuals. *Gastroenterology* 1988;94:194-9.
14. Rabinowitz M, Bassan I, Robinson MJ. Sexually transmitted cytomegalovirus proctitis in a woman. *Am J Gastroenterol* 1988;83:885-7.
15. Bellaïche G, Choudat L, Nouts A, Le Pennec MP, Ley G, Slama JL. Rectite ulcérée et hémorragique à cytomégalovirus chez un patient immunocompétent. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:804.
16. Maignan M, Wahl D, Thiaucourt D, Bach D, de Korwin JD, Vaillant G et al. Self-limited primary cytomegalovirus colitis in an immunocompetent individual. *J Intern Med* 1992;232:357-9.
17. Cunningham M, Cantoni L, Humair L. Cytomegalovirus primo-infection in a patient with idiopathic proctitis. *Am J Gastroenterol* 1986;81:586-8.
18. Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. *N Engl J Med* 1993;328:288-9.
19. Smith PR, Glynn M, Sheaff M, Aitken C. CMV colitis in early HIV infection. *Intern J STD AIDS* 2000;11:748-50.
20. Wong TW, Warner NE. Cytomegalic inclusion disease in adults. *Arch Pathol* 1962;74:403-22.
21. Rachima C, Maoz E, Apter S, Thaler M, Grossman E, Rosenthal T. Cytomegalovirus infection associated with ulcerative colitis in immunocompetent individuals. *Postgrad Med J* 1998;74:486-9.
22. Nakonecna I, Kay S. Fatal disseminated cytomegalic inclusion disease in an adult presenting with a lesion of the gastrointestinal tract. *Am J Clin Pathol* 1966;47:124-8.

23. Tamura H. Acute ulcerative colitis associated with Cytomegalic inclusion virus. *Arch Pathol* 1973;96:164-7.
24. Bennet MR, Fine AP, Hanlon JT. Cytomegalovirus haemorrhagic colitis in a nontransplant patient. *Postgrad Med* 1985;77:227-32.
25. Druart F, Matuchansky C, Blavon-Duchesne N, Babin P, Barbier J, Beauchant J. Colite ulcéreuse aiguë avec inclusions cytomégaliqes chez un sujet non immunodéprimé. *Sem Hop Paris* 1979;55:85-7.
26. Klauber E, Briski LE, Khatib R. Cytomegalovirus colitis in the immunocompetent host : an overview. *Scand J Infect Dis* 1998;30: 559-64.
27. Banerjee AK. Cytomegalovirus enterocolitis. *J Roy Soc Med* 1989;82:446.
28. Turner L, Dupont C, Jullien M, Lesur G, Bergemer AM, Rouvex E et al. Colite à cytomégalo virus chez une patiente immunocompétente. *Ann Med Interne* 1994;145:446-7.
29. Al Mahdy. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent individual. *J Clin Pathol* 1998;51:475-6.
30. Coll PP, Pacala JT, Hamilton CW. Cytomegalovirus colitis in an older woman, successfully treated with Ganciclovir. *J Fam Pract* 1992;34: 772-4.
31. Tsai HL, Huang CK, Cho G, Chen GH, Yang MD. Cytomegalovirus colitis in an immunocompetent old woman successfully treated with Ganciclovir : a case report. *Chin Med J* 1996;57:289-92.
32. Jouanny P, Jeandel C, Maignan M, Wahl D, Boman F. Colite à cytomégalo virus chez l'adulte non immunodéprimé. A propos de 2 observations. *Ann Med Interne* 1993;144:301-3.
33. Diepersloot RJA, Kroes ACM, Visser W, Jiwa NM, Rothbarth PH. Acute ulcerative proctocolitis associated with primary cytomegalovirus infection. *Arch Intern Med* 1990;150:1749-51.
34. Aukrust P, Moum B, Farstad IN, Holter E, Bjorneklett A, Kremer D. Fatal cytomegalovirus colitis in a patient receiving low dose prednisolone therapy. *Scand J Infect Dis* 1991;23:495-9.
35. Sidi S, Graham JH, Ravzi SA, Banks PA. Cytomegalovirus infection of the colon associated with ulcerative colitis. *Arch Surg* 1979;114: 857-9.
36. Arsene D, Gallet E, Freymuth F, Caillez D, Valla A, Verwaerde JC. Colite aiguë ulcéreuse et infection à cytomégalo virus chez un patient non immuno-déprimé : apparition retardée des anticorps spécifiques. *Ann Med Interne* 1987;138:375-88.
37. Blair SD, Forbes A, Parkins RA. CMV colitis in an immunocompetent adult. *J Roy Soc Med* 1992;85:238-9.
38. Chau TN, Lau LK, Lee KC, Kwok ML, Lai ST, Yuen H. Association of self-limited cytomegalovirus colitis and shigellosis in an immunocompetent patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:819-22.
39. Beaugrand M, Poynard T, Callard P, Ferrier JP, Bernades P, Molas G et al. Recherche d'une infection à cytomégalo virus au cours des colites pseudo-membraneuses. 6 observations. *Presse Med* 1981;10: 1199-203.
40. Lior H. Classification of *Escherichia coli*. In : Gyles CL ed. *Escherichia coli* in domestic animals and humans. Wallingford : CAB International, 1996:31-72.
41. DuPont HL, Formal SB, Hornick RB, Snyder MJ, Libonati JP, Sheahan DG et al. Pathogenesis of *Escherichia coli* diarrhea. *N Eng J Med* 1971;285:1-9.
42. Acheson DWK, Keusch GT. Shigella and enteroinvasive *Escherichia coli*. In : Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL eds. *Infections of the gastrointestinal tract*. New York : Raven Press, 1995:763-84.
43. Snyder JD, Wells JG, Yashuk J, Puhr N, Blake PA. Outbreak of invasive *Escherichia coli* gastroenteritis on a cruise ship. *Am J Trop Med Hyg* 1984;33:281-4.
44. Pál T, Pácsa AS, Enödy L, Vörös S, Sélley E. Modified enzyme linked immunosorbent assay for detecting enteroinvasive *Escherichia coli* and virulent *Shigella* strains. *J Clin Microbiol* 1985;21:415-8.
45. Bastian SN, Carle I, Grimont F. Comparison of 14 Polymerase Chain Reaction systems for the detection and subtyping of stx genes in Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*. *Res Microbiol* 1998; 149:457-72.
46. Marks S, Roberts T. *Escherichia coli* 0157 : H7 ranks as the fourth most costly foodborne disease. *Food Saf* 1993;51-5.
47. Ryley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR et al. Haemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983;308:681-5.
48. Griffin PM, Tauxe RV. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* 0157 : H7, other enterohemorrhagic *E.coli*, and the associated Hemolytic Uremic Syndrome. *Epidemiol Rev* 1991;13:60-98.
49. Casenave C, Desenclos JC, Maillot E, Benoit S, Deschenes G, Nivet H et al. Ecllosion de syndrome hémolytique et urémique dans une commune rurale du Cher. *BEH* 1993;48:222-3.
50. Capek I, Ilef D. Une singulière épidémie dans l'Oise. *BEH* 1993;48:221-2.
51. Pradel N, De Champs C, Baloux JB, Sirot J, Forestier C, Joly B et al. Les infections à *Escherichia coli* producteurs de vérotoxines : étude de prévalence chez l'enfant dans la région d'Auvergne. *Arch Pediatr* 2000;7:544-50.
52. Parma AE, Sanz ME, Blanco JE, Blanco J, Vinas MR, Blanco M. Virulence genotypes and serotypes of verotoxigenic *Escherichia coli* isolated from cattle and foods in Argentina. *Eur J Epidemiol* 2000;16:757-62.
53. Boudailliez B, Berquin P, Mariani-Kurkdjian P, Ilef D, Cuvelier B, Capek I et al. Possible person-to-person transmission of *Escherichia coli* O111 associated haemolytic uremic syndrome. *Ped Nephrol* 1997;11:36-9.
54. Griffin PM, Olmstead LC, Petras RE. *Escherichia coli* 0157 : H7-associated colitis. A clinical and histological study of 11 cases. *Gastroenterology* 1990;99:142-9.
55. Bellaïche G, Le Pennec MP, Slama JL, Tordjmann G, Ley G, Choudat L et al. *Escherichia coli* 0157 : H7 ischemic colitis with haemolytic-uremic-syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:614-5.
56. Martin DL, MacDonald KL, White KE, Soler JT, Osterholm MT. The epidemiology and clinical aspects of the haemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med* 1990;323:1161-7.
57. Proctor ME, Davis JP. *Escherichia coli* 0157 : H7. Infections in Wisconsin, 1992-1999. *Wisconsin Med J* 2000;8:32-7.
58. Tarr PI. *Escherichia coli* 0157 : H7 : clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of human infection. *Clin Infect Dis* 1995;20: 1-10.
59. Kleanthous H, Fry NK, Smith HR, Gross RJ, Rowe B. The use of sorbitol MacConkey agar in conjunction with a specific antiserum for the detection of verocytotoxin producing strains of *E.coli* 0157 : H7. *Epidemiol Infect* 1988;101:327-35.
60. Karmali MA. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:15-38.
61. Pollard DR, Johnson WM, Lior H, Tyler SD, Rozee KR. Rapid and specific detection of verotoxin genes in *Escherichia coli* by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1990;28:540-5.
62. Chart H. Serodiagnosis of infection caused by *Escherichia coli* 0157 : H7 and other verotoxin producing *Escherichia coli*. *Serodiagn Immunother Disease* 1993;1:8-12.
63. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 : H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930-6.
64. Proulx F, Turgeon G, Delage L, Lafleur L, Chicoine L. Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* 0157 : H7 enteritis. *J Pediatr* 1992;121:299-303.
65. Takeda T, Tanimura M, Yoshino K, Matsuda E, Uchida H, Ikeda N. Early use of antibiotics for STEC 0157 infection reduces the risk of

- haemolytic uremic syndrome. In : Kaper JB and O'Brien AD eds. *Escherichia coli* 0157 : H7 and other Shiga-toxin-producing *E.coli*. Washington DC : ASM Press, 1998.
66. 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.
67. Sakurai Y, Tsuchiya H, Ikegami F, Funatomi T, Takasu S, Uchikoshi T. Acute right-sided haemorrhagic colitis associated with oral administration of ampicillin. *Dig Dis Sci* 1979;24:910-5.
68. Bellaïche G, Le Pennec MP, Choudat L, Ley G, Slama JL. Intérêt de la rectosigmoidoscopie avec culture bactériologique de biopsies coliques dans le diagnostic des colites hémorragiques post-antibiotiques associées à *Klebsiella oxytoca*. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:764-7.
69. Beaugerie L, Barbut F, Delas N, Fossati-Marchal S, Aygalencq P, Petit JC. Acute colitis in immunocompetent patients. Infectious Colitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;29:356-60.
70. 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.
71. Bianchi A, Pariente A. Colite aiguë hémorragique après prise d'amoxicilline. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:1012-4.
72. 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.
73. David XR, Pierrugues R, Miche H. Colite aiguë hémorragique après prise orale d'une céphalosporine. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:659.
74. Gineston JL, Watine J, Bruna T, Lamblin G, Dubourdiou 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Higaki M, Chida T, Takano H, Nakaya R. Cytotoxic component(s) of *Klebsiella oxytoca* on Hep-2 Cells. *Microbiol Immunol* 1990;34:147-51.
83. Minami J, Okabe A, Shiode J, Hayashi H. Production of a unique cytotoxin by *Klebsiella oxytoca*. *Microbial Pathogenesis* 1989;7:203-11.
84. 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.