

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Colite à *Clostridium difficile*

V. LARET (1), C. SION (2), CH. BATAILLE (3), R. HUSTINX (4), M. REGINSTER (5)

RÉSUMÉ : Un patient de 55 ans est pris en charge pour un L.N.H. du manteau et subit une chimiothérapie intensive par D.H.A.P. + Rituximab. Durant l'aplasie médullaire consécutive au 3^e cycle, il fait une diarrhée à *Clostridium difficile*, avec rechute 15 jours plus tard malgré une situation hématologique normale. Cette colite fut très grave, avec péritonite multibactérienne, mais évolua favorablement sous traitement médical intensif. L'incidence, les facteurs de risque liés au patient, le caractère iatrogène et nosocomial de l'affection sont discutés.

MOTS-CLÉS : Colite à *clostridium difficile* - Patient immunocompromis - Péritonite bactérienne

THE CASE OF THE MONTH : CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS

SUMMARY : A 55 year-old patient with mantle cell lymphoma underwent a cytotoxic chemotherapy (D.H.A.P. + Rituximab). During the medullary aplasia related to the third cycle, diarrhoea due to *Clostridium difficile* arose and relapsed 15 days later despite normal blood counts. This colitis was very severe with pluribacterial peritonitis, but resolved with intensive medical treatment. The incidence, the patient's risk factors, the iatrogenic and nosocomial characters of *cl. difficile* colitis are discussed.

KEYWORDS : *Clostridium difficile* colitis- Immunocompromised patient - Bacterial peritonitis

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un homme de 55 ans, asymptomatique, déféré en consultation d'hématologie pour une hyperlymphocytose atypique de découverte fortuite.

L'exploration a révélé un lymphome B non hodgkinien, de mauvais pronostic à moyen terme, puisqu'il s'agit d'un lymphome du manteau avec une polyadénopathie généralisée et une importante infiltration médullaire à index prolifératif élevé (Ki67) surexprimant la cycline D1 et présentant tous les marqueurs immunophénotypiques et cytogénétiques {Translocation t(11;14), (q13;q32)}. Le stade clinique est IV A (Ann Arbor).

Le programme thérapeutique d'induction prévoit 4 cures de chimiothérapie intraveineuse basées sur de hautes doses de dexaméthasone durant 4 jours par cycle, la perfusion intraveineuse au premier jour de platine, suivie de doses élevées de cytarabine au deuxième jour (DHAP), auxquelles a été ajouté le rituximab (Mabthera®). Les deux premiers traitements sont fort bien tolérés et manifestation efficaces. Lors du troisième, des cytophères sont programmées et le patient est donc mis sous G-CSF (Neupogen®) avec une prophylaxie anti-infectieuse par Co-Trimoxazole (4 comprimés/semaine) et Itraconazole en suspension (20 ml/jour). Deux jours avant que la régénération ne soit attendue, le patient entre en clinique pour une importante diarrhée et pour une fièvre; il est en pancytopénie majeure; les coprocultures révèlent la présence de *Clostridium diffi-*

cile avec détection de la toxine A. Vu la notion de granulopénie fébrile, le patient, dès l'entrée, est mis sous antibiothérapie à large spectre contre les Gram négatifs (ceftazidime + amikacine) à laquelle nous ajoutons le second jour le métronidazole intraveineux et oral.

La situation s'améliore rapidement. La régénération granulocytaire est confirmée. Les cytophères se déroulent dans de bonnes conditions en 48 heures et le patient quitte l'hôpital avec du Flagyl® oral et du Perenterol® pour une durée totale de 10 jours, alors que l'antibiothérapie systémique a été maintenue 6 jours en tout. Dans les 10 jours qui suivent, le patient bénéficie d'un bilan général confirmant une rémission complète clinique, sanguine et médullaire confirmée par cytogénétique et biologie moléculaire.

De concert avec le service de soins intensifs universitaires, où le patient doit entrer pour intensification et «autogreffe», une quatrième cure de consolidation est prévue. La veille, le 18/10, une TEP/TDM au FDG est réalisée (Fig. 1) et le patient entre en clinique comme prévu le 19/10 pour la quatrième cure (rituximab + DHAP). Il est cependant très affaibli. L'abdomen est ballonné et la diarrhée a repris de plus belle. Il n'a pas de fièvre, présente cliniquement une ascite. Les données biologiques sont inquiétantes et l'administration de la chimiothérapie est ajournée. En une semaine, les polynucléaires du patient sont passés de 14.000 à plus de 50.000. La C réactive protéine est à 18,2 mg%. La fonction rénale s'est dégradée brutalement : la créatinine sérique est passée de 1,2 mg% le 13/10, à 2,7 mg% le 19/10. Une ponction d'ascite (1.400 ml) montre un liquide louche, contenant 29 gr/l de protéines, 3.640 leucocytes dont 82 % de polynucléaires et des cellules mésothéliales.

Trois bactéries sont identifiées : *Escherichia coli* (multisensible) et deux entérocoques : un

(1) Assistante en Médecine Interne, CHR Huy.

(2) Service de Microbiologie, CHR Huy.

(3) Service de Gastro-entérologie, CHR Huy.

(5) Département de Médecine Interne, Service d'hémo-oncologie, CHR Huy.

(4) Service de Médecine Nucléaire, CHU Sart Tilman, Liège.

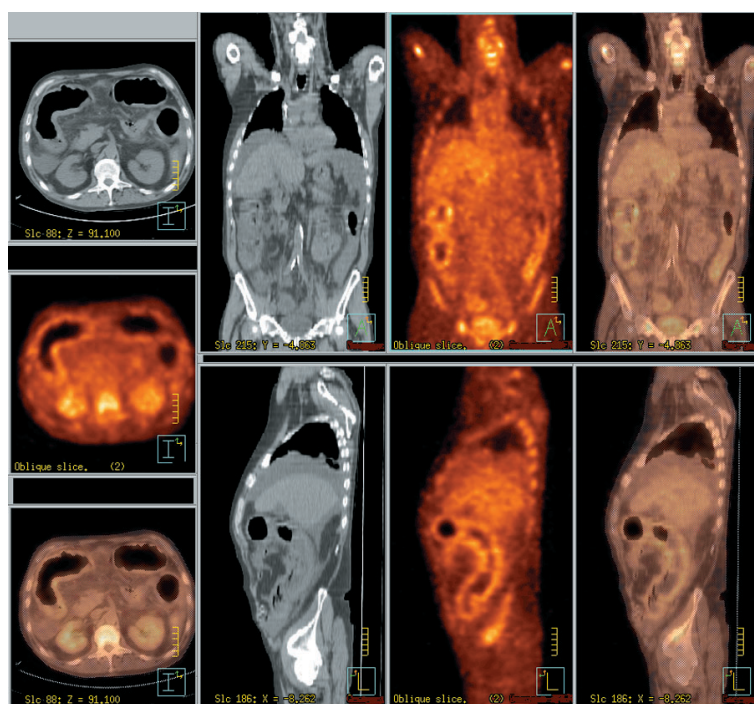


Figure 1 : TEP/TDM démontrant un élargissement majeur du côlon transverse et descendant, associé à un hypermétabolisme marqué. On note en outre une hyperactivité médullaire diffuse, par stimulation post-chimiothérapie.

faecalis sensible à l'ampicilline, un *Faecium* plus résistant (ampi R -vanco S).

Un diagnostic de péritonite bactérienne associée à une colite est posé et le patient est mis sous diète hydrique, alimentation parentérale, quinolone et teicoplanine intraveineuse, métronidazole oral.

L'évolution est laborieuse, mais favorable. La clinique et la biologie se normalisent complètement en une huitaine de jours.

Au troisième jour de l'admission, une rectosigmoïdoscopie confirme la présence d'images typiques de colite à *Clostridium difficile*, pseudomembraneuse (Fig. 2).

Après plus de 10 jours de traitement intraveineux et oral, le patient quittera l'hôpital avec une consolidation thérapeutique par Flagyl® oral, Ciproxine® et Perenterol®, puis par Flagyl® seul.

La clinique et la biologie se normalisent complètement et le traitement par intensification et réinjection de cellules souches autologues va pouvoir être entrepris.

DISCUSSION

Clostridium difficile est classiquement responsable de la diarrhée et de la colite (1, 2) liées aux antibiotiques. Dans le cas présent, sa survenue, avec des doses prophylactiques de Co-Trimoxazole et d'Itraconazole est un peu

inattendue. Toutefois, sur base d'observations bactériologiques au niveau de l'étage d'hospitalisation où le patient a subi les chimiothérapies dans les semaines qui ont précédé, nous suspectons un contage nosocomial. Il s'agit d'un problème préoccupant et d'importance grandissante dans les hôpitaux (1-3). Le rôle de la chimiothé-

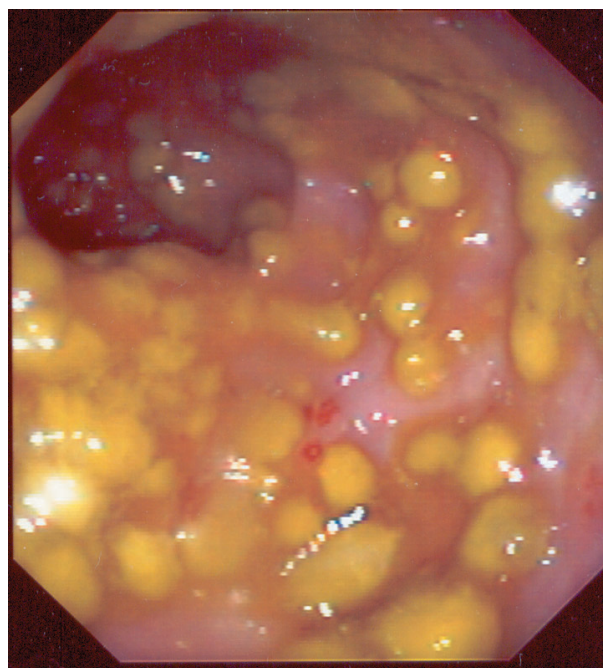


Figure 2 : Muqueuse rectosigmoïdienne montrant d'importants dépôts floconneux teintés de bile.

rapie et de l'immunosuppression n'est pas négligeable (2-7), notamment face aux rechutes comme ici (8, 9).

C'est le hasard qui nous a permis de réunir ici une imagerie médicale par CT scanner et TEP au FDG, puis l'image d'endoscopie. En effet, une infection aiguë est souvent une mauvaise indication et une cause de perturbation de la réalisation d'une TEP.

Dans ce cas particulier, le stoïcisme du patient et sa compliance au rendez-vous préprogrammé ont permis de rassembler ces images étonnantes dans le cadre d'un bilan oncologique. Elles montrent à la fois la disparition des adénopathies décrites initialement, la régénération médullaire (squelette axial, épiphyses humérales et fémorales) et surtout une colectasie diffuse hypermétabolique avec ascite. Bien qu'une fixation colique physiologique soit couramment présente, l'aspect observé ici est tout à fait inhabituel et traduit de façon impressionnante le phénomène pathologique.

Nous avons été alarmés par l'état clinique et biologique initial du patient, ainsi que par la présence d'une ascite louche qui a été ponctionnée avant le début de l'antibiothérapie intraveineuse. Le caractère septique et pluribactérien de l'ascite peut évoquer une indication d'exploration chirurgicale de l'abdomen; toutefois la clinique ne suggérait en rien une perforation viscérale, ni une collection purulente. Au moment de la réception des données bactériologiques, le patient allait mieux et nous avons conclu à une translocation bactérienne de la muqueuse à la séreuse. Cette menace de translocation microbienne multiple doit guider la réflexion, car la mortalité intra-hospitalière de la colite à *Clostridium difficile* n'est pas négligeable : 1 à 2 % (2). L'usage de levures «probiotiques» dans ce type d'indication doit être pondéré : des septicémies et des septicopyoémies à *Saccharomyces Cerevisiae* (boulardii) ont été décrites chez des sujets immuno-déprimés (10-13) ou non (14-19).

RÉFÉRENCES

- Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont MT.— *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med*, 1994, **330**, 257-262.
- Poutanen SM, Simor AE.— *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ*, 2004, **171**, 51-58.
- Thomas C, Stevenson M, Riley TV.— Antibiotics and hospital-acquired *clostridium difficile* associated diarrhea : a systematic review. *J Antibiomicr Chemother*, 2003, **51**, 1339-1350.
- Anand A, Glatt AE.— *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy : a review. *Clin Infect Dis*, 1993, **17**, 109-113.
- Kamtahn AG, Bruckner HW, Hirschman SZ, Agus SG.— *Clostridium difficile* diarrhea induced by cancer chemotherapy. *Arch Intern Med*, 1997, **152**, 1715-1717.
- Kerst JM, van der Lelie J, Kuijper EJ.— Diarrhea to *clostridium difficile* toxin in hemato-oncological patients. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001, **145**, 1137-1140.
- Wong AS, Lam CS, Tambyah PA.— Fatal chemotherapy associated *clostridium difficile* infection : a case report. *Singapore Med J*, 2001, **42**, 214-216.
- Jarvis B, Schevchuk YM.— Recurrent *clostridium difficile* diarrhea associated with mitoxantrone and etoposide : a case report and review. *Pharmacotherapy*, 1997, **17**, 606-611.
- Satin AJ, Harrison CR, Hancock KC, Zahn CM.— Relapsing *clostridium difficile* toxin - associated colitis in ovarian cancer patients treated with chemotherapy. *Obstet Gynecol*, 1989, **74**, 487-489.
- Cairolì R, Marengo P, Perego R, de Cataldo F.— *Saccharomyces cerevisiae* fungemia with granulomas in the bone marrow in a patient undergoing BMT. *Bone Marrow Transplant*, 1995, **15**, 785-786.
- Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zanescio L.— *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Support Care Cancer*, 2000, **8**, 504-505.
- Henry S, D'hondt L, André M, et al.— Canon: *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a head and neck cancer patient : a case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*, 2004, **59**, 220-222.
- Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, et al.— *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol*, 2003, **36**, 41-43.
- Cherifi S, Robberecht J, Miendje Y.— *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient with *Clostridium difficile* colitis. *Acta Clin Belg*, 2004, **59**, 223-224.
- Eschete ML, West BC.— *Saccharomyces cerevisiae* septicemia. *Arch Int Med*, 1980, **140**, 1539.
- Lherm T, Monet C, Nougère B, et al.— Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2002, **28**, 797-801.
- Piarroux R, Millon L, Bardonnnet K, et al.— Are live *Saccharomyces* yeasts harmful to patients ? *Lancet*, 1999, **353**, 1851-1852.
- Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Verwaest C, Peetermans WE.— *Saccharomyces* fungemia complicating *Saccharomyces boulardii* treatment in a non-immunocompromised host. *Intensive Care Med*, 2000, **26**, 825.
- Schäfer M, Wendt C, Zeier M, Ritz E.— *Clostridium difficile* diarrhea in the immuno-suppressed patient. Update on prevention and management. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, 2432-2436.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. M. Reginster, Médecine Interne-Hémo-oncologie, Centre Hospitalier Régional de Huy, Rue des Trois Ponts, 2, 4500 Huy, Belgique.