

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

RECHUTES D'INFECTIONS À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* : ETUDE CLINIQUE SUR 3 ANS AU CHU DE LIMOGES

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 17 Juin 2013

par

Erwann CARIOU

né le 8 septembre 1989, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Sylvie ROGEZ.....Présidente

Mr le Professeur Jacques BUXERAUD..... Juge

Mr Eric DENES Juge

Mr Christian MARTIN Juge

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

RECHUTES D'INFECTIONS À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* : ETUDE CLINIQUE SUR 3 ANS AU CHU DE LIMOGES

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 17 Juin 2013

par

Erwann CARIOU

né le 8 septembre 1989, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur Sylvie ROGEZ.....Président

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD Juge

Monsieur le Docteur Eric DENES Juge

Monsieur le Docteur Christian MARTIN Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES
DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE HYDROLOGIE
ENVIRONNEMENT

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET
BROMATOLOGIE

BATTU Serge

CHIMIE ANALYTIQUE ET
BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES
ET INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET
BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET
THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET
THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET
THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David
MOLECULAIRE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

LIAGRE Bertrand
MOLECULAIRE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

LOTFI Hayat

TOXICOLOGIE

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET
THERAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise
MOLECULAIRE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

MILLOT Marion

PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne
IMMUNOLOGIE

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET
THERAPEUTIQUE

SIMON Alain

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

TROUILLAS Patrick

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES
ET INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES
ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :**

IMBERT Laurent

CHIMIE ANALYTIQUE ET
BROMATOLOGIE

Remerciements

À mon directeur de thèse,

Madame le Professeur Sylvie ROGEZ,

**Professeur de Bactériologie et Virologie à la faculté de Pharmacie de
Limoges,**

**Praticien Hospitalier dans le laboratoire de Bactériologie, Virologie et
Hygiène au CHU de Limoges.**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger et de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils avisés ainsi que pour votre enseignement si riche et passionnant.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et le témoignage de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,

Professeur de Chimie organique et thérapeutique

Vous avez accepté de participer au jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre enseignement et votre disponibilité auprès des étudiants.

Soyez assuré de toute mon estime.

À Monsieur le Docteur Eric DENES,

**Praticien Hospitalier dans le service des Maladies Infectieuses et
Tropicales du CHU de Limoges,**

Vous m'avez guidé tout au long de cette étude clinique et vous avez accepté de participer au jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, pour vos précieux conseils ainsi que pour votre aide tout au long de cette thèse.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Christian MARTIN,

Bactériologiste au CHU de Limoges,

Vous avez accepté de participer à cette étude et de juger ce travail. Je vous en remercie.

À ma mère et mes sœurs, Eve et Inès,

À Anne,

À toute ma famille,

À mes amis.

Liste des abréviations

ALAT : Alanine Amino Transférase
ARS : Agence Régionale de Santé
ASAT : Aspartate Amino Transférase
C₃G : Céphalosporine de 3^e Génération
C₄G : Céphalosporine de 4^e Génération
CCA : Cyclosérine Céfoxitine Agar
CCLIN : Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CCTa : Cyclosérine Céfoxitine Taurocholate
CDT : Toxine binaire
CCFA : Cyclosérine Céfoxitine Fructose Agar
CIDC : Centre for Infectious Disease Agar
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CNR : Centre National de Référence
CPM : Colite Pseudo-Membraneuse
CRP : Protéine C-Réactive
CTA : Cytotoxicity Assay
ECCMID : European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease
ECDIS : European Clostridium Difficile Survey
ECP : Effet Cytopathogène
ELISA : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EOHH : Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière
EUCLID : European Multicentre Prospective Biannual Point Prevalence Study of Clostridium Difficile Infection
FA : Fibrillation Auriculaire
FDA : Food Drug Administration
GDH : Glutamate Déshydrogénase
GTP : Guanosine Triphosphate
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
HLA : Human Leucocyte Antigen
HTA : Hypertension Artérielle
ICD : Infection à *Clostridium difficile*
IEA : Immuno-Enzymatique Assay
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
LAMP : Loop-Mediated Isothermal DNA Amplification

MetRS : Methionyl t-RNA Synthetase
MLS B : Macrolide Lincosamide Streptogramine B
NAP1 : North American Pulsed-field type 1
NHS : National Health Service
OR : Odds-Ratio
PaLoc : Pathogenicity Locus
PCR : Polymérase Chain Reaction
PHA : Produit Hydro-Alcoolique
PNN : PolyNucléaire neutrophile
RAISIN : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
RTCA : Real Time Cell Analysis
SARM : Staphylocoque Résistant à la Méricilline
SRO : Soluté de Réhydratation Orale
ST : Séquence Type
TCCFA : Taurocholate Cyclosérine Céfoxitine Fructose Agar
UFC : Unity Forming Colony
UV : Ultra-Violet
VPN : Valeur Prédicative Négative
VPP : Valeur Prédicative Positive

Table des matières

Introduction	13
Première partie : données bibliographiques sur les Infections à <i>Clostridium difficile</i> (ICD) retrouvées dans la littérature	
1. Eléments de bactériologie :	15
1.1. <i>Caractéristiques microbiologiques</i>	15
1.2. <i>Facteurs de virulence</i>	16
1.2.1. <i>Facteurs d'adhésion</i>	16
1.2.2. <i>Facteurs chimiotactiques</i>	19
1.2.3. <i>Enzymes hydrolytiques</i>	19
1.2.4. <i>Capsule</i>	19
1.2.5. <i>Toxines</i>	20
1.2.5.1. <i>Les genes TcdA, TcdB, TcdR, TcdC et TcdE</i>	20
1.2.5.2. <i>Cadres de lecture ouverts : orf_{txe} 1,2 et 3</i>	21
1.2.5.3. <i>Mécanisme d'action des toxines</i>	22
1.3. <i>Caractéristiques des souches de Clostridium difficile 027</i>	26
2. Epidémiologie.....	29
2.1. <i>Habitat - réservoir</i>	29
2.2. <i>Transmission</i>	30
2.3. <i>Données épidémiologiques sur les ICD</i>	31
2.3.1. <i>Généralités</i>	31
2.3.2. <i>En Amérique du Nord</i>	31
2.3.3. <i>En Europe</i>	32
2.3.4. <i>En France</i>	34
2.3.4.1. <i>Dans la région Nord-Pas De Calais</i>	35
2.3.4.2. <i>Dans les autres régions françaises</i>	36
2.3.4.3. <i>Bilan en août 2011</i>	36
2.3.4.4. <i>Conclusion</i>	42
2.3.5. <i>Résultats de l'étude EUCLID publiés en mai 2013</i>	42
3. Facteurs de risque d'ICD	44
3.1. <i>Antibiothérapie</i>	45
3.2. <i>Âge et comorbidités</i>	47
3.3. <i>Hospitalisation prolongée</i>	48
3.4. <i>Déficit immunitaire</i>	48
3.5. <i>Chimiothérapie</i>	48
3.6. <i>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)</i>	49
3.7. <i>Autres facteurs</i>	50
3.8. <i>Facteurs de risque de formes sévères d'ICD</i>	51
3.9. <i>Facteurs de risque de récurrences d'ICD</i>	53
3.10. <i>Facteurs protecteurs</i>	53
4. Physiopathologie et pathogénie des ICD.....	54

5. Clinique	59
5.1. Portage asymptomatique	59
5.2. Différentes manifestations digestives	60
5.2.1. Formes simples sans colite avérée	61
5.2.2. Colite pseudomembraneuse (CPM)	61
5.2.3. Complications :	63
5.2.3.1. Formes sévères d'ICD	64
5.2.3.2. Mégacolon toxique	66
5.3. Récidives	67
6. Diagnostic	69
6.1. Recommandations sur la prescription de la recherche de Clostridium difficile dans les selles	69
6.1.1. Indications	69
6.1.2. Répétition de la recherche	70
6.1.3. Echantillons de contrôle post-thérapeutique	70
6.2. Transport et conservation de selles	70
6.3. Prélèvements des échantillons	71
6.4. Méthodes diagnostiques	71
6.4.1. Examen microscopique	72
6.4.2. Mise en évidence de la bactérie	72
6.4.2.1. Mise en évidence de la glutamate déshydrogénase (GDH)	72
6.4.2.2. Isolement	74
6.4.3. Mise en évidence des toxines dans les selles	77
6.4.3.1. Test de cytotoxicité des selles (CTA)	77
6.4.3.2. Méthodes immuno-enzymatiques	79
6.4.3.3. Détermination du pouvoir toxigène	81
6.4.4. Les méthodes moléculaires	81
6.4.4.1. L'amplification génique	81
6.4.4.2. La technologie LAMP : Loop-Mediated Isothermal DNA Amplification	83
6.4.5. La sérologie	83
6.5. Algorithmes	84
7. Traitement	87
7.1. Mesure de base : arrêt de l'antibiothérapie responsable	87
7.2. Etude de la sensibilité de Clostridium difficile	88
7.3. Mécanismes et supports génétiques de résistance	90
7.4. Premier épisode	91
7.4.1. Traitements « standard »	92
7.4.1.1. Métronidazole	93
7.4.1.2. Vancomycine	95
7.4.2. Autres molécules	96
7.4.2.1. Teicoplanine	96
7.4.2.2. Bacitracine	97
7.4.2.3. Acide fusidique	97
7.4.2.4. Tigécycline	97
7.4.3. Perspectives : essais de phase II ou III	98
7.4.3.1. Fidaxomycine	98
7.4.3.2. Ramoplanine	100

7.4.3.3. Dérivés de la rifamycine : rifampicine, rifaximine et rifalazil.....	101
7.4.3.4. Nitazoxanide.....	101
7.4.3.5. Surotomycine : CB-183,315 (Cubist Pharmaceuticals)	102
7.4.3.6. REP3123.....	102
7.4.3.7. Résines échangeuses d'ions.....	102
7.4.3.8. Tolévamer (Genzyme).....	103
7.4.3.9. Gammaglobulines polyvalentes humaines.....	103
7.4.4. Recommandations	104
7.5. Traitement des ICD de l'enfant	106
7.6. Récidives : premières récurrences et récurrences multiples à Clostridium difficile.....	107
7.6.1. Antibiothérapie prolongée à doses décroissantes puis intermittentes de vancomycine	108
7.6.2. Combinaison de vancomycine et de rifampicine.....	108
7.6.3. Probiotiques (<i>Lactobacillus GG</i> , <i>Saccharomyce boulardii</i>)	108
7.6.4. Anticorps monoclonaux anti-toxines A et B	110
7.6.5. Transplantation de flore.....	111
7.7. Algorithmes.....	111
8. Prophylaxie et contrôle des ICD	114
8.1. Prescription raisonnée et maîtrisée des antibiotiques.....	115
8.2. Traitement des porteurs asymptomatiques.....	116
8.2.1. Administration de <i>Saccharomyces boulardii</i>	116
8.3. Vaccination.....	116
8.4. Prévention de la transmission croisée.....	117
8.4.1. Précautions « contact ».....	118
8.4.1.1. Isolement géographique.....	118
8.4.1.2. Renforcement de l'hygiène des mains.....	118
8.4.1.3. Port de surblouses	118
8.4.1.4. Petit matériel de soins	118
8.4.2. Entretien des locaux.....	119
8.4.3. Levée des mesures.....	120
9. Signalement, investigation et surveillance des ICD	121
9.1. Origine de l'ICD.....	121
9.2. Critères de signalement externe.....	123
9.3. Conduite à tenir pour l'investigation d'une épidémie d'ICD.....	124
9.4. Information des patients.....	125
1. Objectifs de l'étude.....	127
2. Matériels et méthodes	128
2.1. Type et période d'étude.....	128
2.2. Population étudiée	128
2.3. Prélèvements et méthodes diagnostiques	128
2.4. Critères analysés.....	129
2.4.1. Critères épidémiologiques	129
2.4.2. Facteurs de risques cardio-vasculaires	129
2.4.3. Antécédents et pathologies sous-jacentes.....	130
2.4.4. Critères liés aux prélèvements :	130
2.4.5. Critères biologiques	130

2.4.6. Critères relatifs à l'antibiothérapie responsable	131
2.4.7. Critères relatifs aux traitements susceptibles d'entraîner une ICD.....	131
2.4.8. Traitement utilisés pour traiter le premier épisode d'ICD.....	131
2.4.9. Critères relatifs à la rechute.....	132
3. Résultats.....	133
3.1. Critères épidémiologiques.....	133
3.1.1. Âge.....	133
3.1.2. Allaitement	133
3.1.3. Sexe	133
3.1.4. Alcool.....	134
3.1.5. Tabac.....	134
3.1.6. Hygiène.....	134
3.1.7. Mobilité.....	135
3.1.8. Nutrition.....	135
3.1.9. Hospitalisation	135
3.2. Facteurs de risques cardiovasculaires	136
3.3. Antécédents et pathologies sous-jacentes.....	137
3.4. Prélèvements.....	139
3.4.1. Germes associés dans les selles	139
3.4.2. Antibiogramme	139
3.5. Biologie.....	141
3.6. Traitements responsables.....	143
3.6.1. Antibiothérapie responsable	143
3.6.2. Autres molécules potentiellement incriminées.....	144
3.7. Premier épisode d'ICD.....	145
3.8. Rechute.....	147
4. Discussion	149
4.1. Comparaison des résultats obtenus à ceux d'autres études cliniques.....	149
4.1.1. Critères épidémiologiques, comorbidités.....	149
4.1.2. Traitements responsables	150
4.1.3. Premier épisode.....	152
4.1.4. Rechute.....	154
4.2. Critiques de l'étude	156
4.2.1. Points positifs.....	156
4.2.2. Points négatifs	156
Conclusion	157
Références bibliographiques	163

Introduction

Clostridium difficile est une bactérie décrite pour la première fois en 1935 par Hall et O'Toole [1] à l'occasion de recherches sur le développement de la flore bactérienne intestinale des nouveau-nés. Le rôle de cette bactérie anaérobie à Gram positif dans les colites pseudo-membraneuses (CPM) ne sera démontré que beaucoup plus tard, en 1978. Cette bactérie entéropathogène constitue le premier agent causal de diarrhées nosocomiales infectieuses chez l'adulte et est également impliquée dans un contexte communautaire.

Le début du millénaire a notamment été marqué par la description, d'abord au Canada et aux Etats-Unis puis en Europe, d'épidémies de formes sévères d'infections liées à *Clostridium difficile*, caractérisées par une mortalité élevée et une moins bonne réponse au traitement par métronidazole. Ces épidémies sont liées à l'émergence d'un clone particulièrement virulent de *Clostridium difficile* appelé 027 et à sa rapide émergence à travers le monde.

Les complications liées à cette infection sont redoutables allant du mégacolon toxique avec crainte d'une perforation digestive associée ou non à un choc septique.

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence les éventuels facteurs de risques présentés par les 42 patients de notre cohorte. Notre étude nous permettra d'analyser les différents schémas thérapeutiques instaurés pour traiter les différents épisodes et d'interpréter les événements apparus entre deux épisodes d'infection à *Clostridium difficile*.

Première partie

Données bibliographiques sur les
Infections à *Clostridium difficile*
(ICD) retrouvées dans la littérature

1. Eléments de bactériologie :

1.1. Caractéristiques microbiologiques

Clostridium difficile est un bacille à Gram positif anaérobie (Figure 1) qui a été mis en évidence par Hall et O'Toole [1] en 1935 lors de recherches sur le développement de la flore bactérienne intestinale des nouveau-nés [2]. C'est seulement en 1978 que *Clostridium difficile* a été reconnu comme l'agent responsable des colites pseudomembraneuses (CPM) [3].

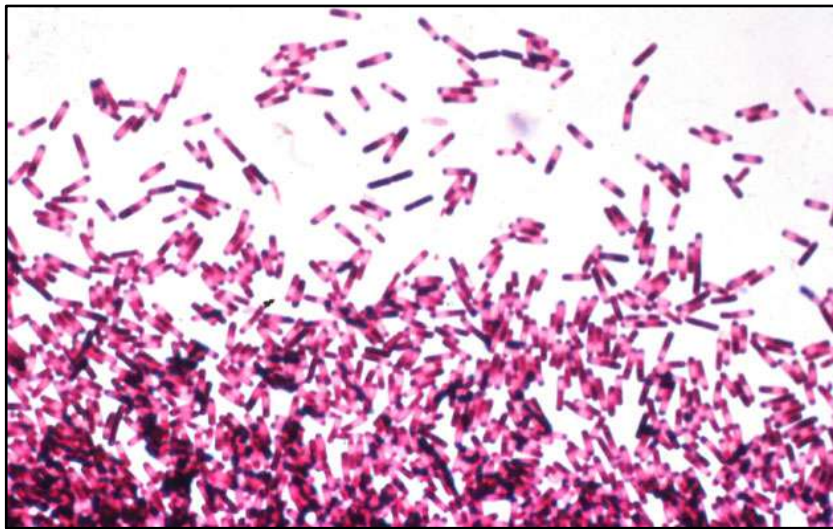


Figure 1 : Coloration de Gram d'un *Clostridium difficile* [2]

Ce germe a d'abord été nommé *Bacillus difficilis* en raison de sa difficulté d'isolement en culture (croissance lente) ; il a ensuite été classé dans le genre *Clostridium* [2]. *Clostridium difficile* est un bacille à Gram positif de 0,5 à 1,9 μm de diamètre et de 3,0 à 16,9 μm de long. C'est un bacille anaérobie strict, mobile grâce à une ciliature pérित्रiche, et recouvert par une couche cristalline de surface.

Ce germe peut se présenter sous forme végétative ou sous forme sporulée (Figure 2). La forme sporulée lui confère une résistance dans l'environnement extérieur et sur les surfaces en milieu hospitalier. La sporulation de la plupart des souches peut être obtenue en 48 heures après culture sur une gélose Brucella au sang. Les spores sont subterminales à terminales, ovales et déformantes [2].

Sur un milieu gélosé, on observe des colonies plates de 3 à 5 mm, blanches à grises et non hémolytiques. Elles présentent un aspect de verre brisé et une odeur de « crottin de cheval » [4].

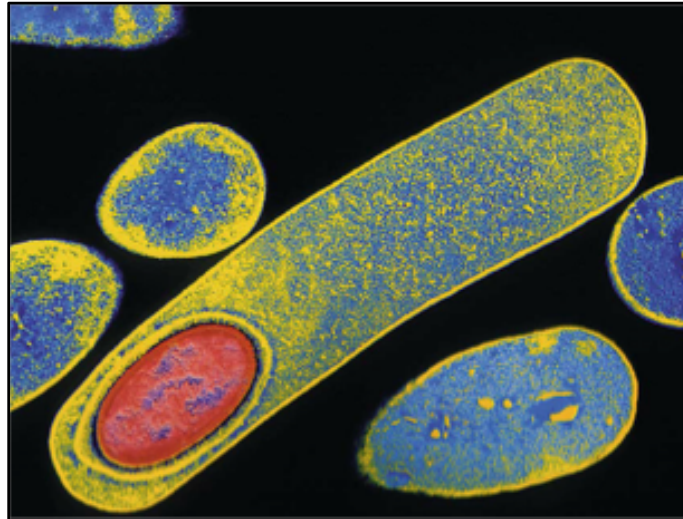


Figure 2 : *Clostridium difficile* formant une endospore colorée en rouge (observée au microscope électronique à transmission) [5]

1.2. Facteurs de virulence

Clostridium difficile possède un certain nombre de facteurs de virulence. Certains contribuent directement au pouvoir pathogène de la bactérie tandis que d'autres permettent la colonisation des cellules hôtes et la production *in situ* de ses facteurs pathogènes par la bactérie (Figure 3). Une étude réalisée par Boriello en 1987 montre que toutes les souches de *Clostridium difficile* n'ont pas la même virulence, les plus virulentes produisant une quantité de toxines bien plus élevée [6].

1.2.1. Facteurs d'adhésion

L'adhésion à la cellule hôte est une étape très importante de la virulence de tous les pathogènes. Dans une étude portant sur les hamsters, Boriello a montré qu'une souche de haute virulence possédait une meilleure adhésion qu'une souche de basse virulence et que ces deux dernières, elles-mêmes, adhéraient mieux à la cellule hôte qu'une souche non virulente non toxigène. Il a aussi démontré que l'adhésion était plus importante

dans la partie terminale de l'iléon (partie terminale de l'intestin) et au niveau du caecum (partie initiale du colon) (Figure 3).

Calabi et *al.* ont montré que les protéines de surface de *Clostridium difficile*, les *Surface Layer Proteins* (SLP) jouaient un rôle aussi bien dans la colonisation de l'intestin par la bactérie que dans la réaction inflammatoire qui suivait. Les différentes SLP sont la protéine Cwp66, la protéine Cwp84, les protéines de la couche S (P47 et P36) et la protéine de choc thermique Groel [7]. Les autres facteurs d'adhésion sont : les toxines A et B, les *fimbriae*, les flagelles et une protéine de liaison à la fibronectine : la Fbp68 [8].

Une autre expérience a montré que l'administration de toxine A à une souche non virulente lui permettait d'acquérir un niveau d'adhésion similaire à celui observé chez une souche de virulence élevée.

Ceci implique deux possibilités :

- Soit les perturbations histologiques provoquées par la toxine A chez la cellule hôte sont responsables de l'augmentation accrue de l'adhésion avec cette même cellule hôte chez les souches toxigènes ;
- Soit la toxine A est directement impliquée dans la liaison de *Clostridium difficile* aux cellules intestinales et contribue à d'autres mécanismes d'adhésion [8].

L'étude réalisée par Boriello et Davies en 1988 a permis de mettre en évidence les *fimbriae* (appendice retrouvé chez les bactéries à Gram positif). Ces *fimbriae* ont été décrits polaires. Ils ont une longueur égale à 6 μm et un diamètre compris entre 4 et 9 μm . De plus, de nombreuses souches de *Clostridium difficile* sont mobiles et possèdent des flagelles, mais le rôle de ces *fimbriae* et de ces flagelles dans l'adhésion de la bactérie aux cellules hôtes n'a pas encore été prouvé [8].

Deux autres études menées par Karjalainen et *al.* et Eveillard et *al.* ont permis d'identifier deux protéines de 27 et 40 kDa dont l'activité est stimulée par la chaleur et qui serait impliquée dans l'adhésion de la bactérie aux cellules hôtes [8].

Par ailleurs, les propriétés physicochimiques de la bactérie contribuent aussi à l'adhésion et à la colonisation des cellules intestinales. La surface des cellules de *Clostridium difficile* est de nature hydrophobe, celles-ci possèdent une charge positive répartie uniformément responsable d'interactions cellulaires avec les cellules hôtes chargées négativement [8].

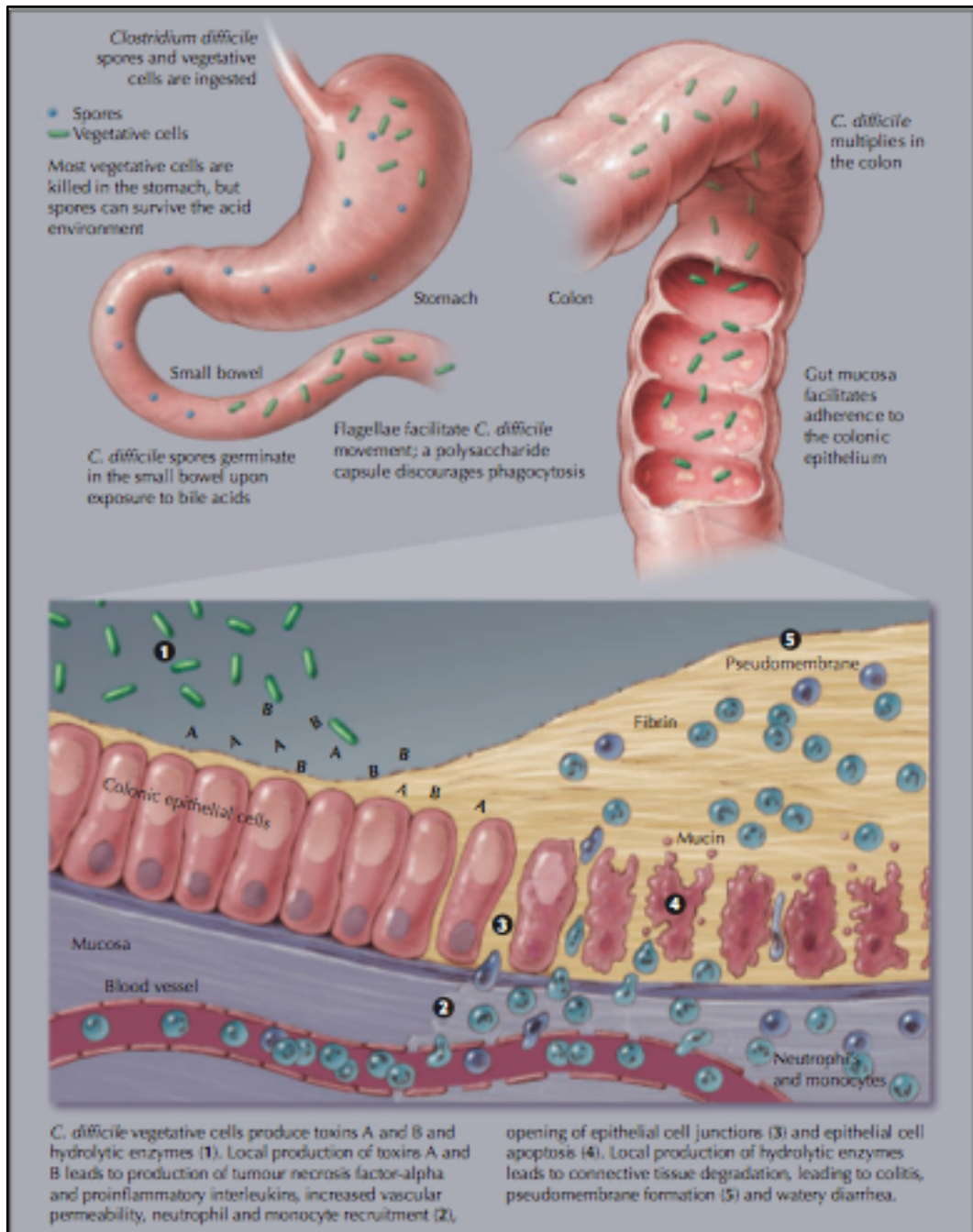


Figure 3 : Pathogénicité de l'infection à *Clostridium difficile* chez l'adulte [9]

1.2.2. Facteurs chimiotactiques

La capacité d'une bactérie entérique à passer de la lumière à la muqueuse intestinale augmente ses chances d'adhérer aux récepteurs intestinaux. Des travaux ont montré que les mucus intestinaux humain et animal constituaient un facteur chimiotactique essentiel pour la colonisation intestinale de *Clostridium difficile*. Ce mucus intestinal est thermostable et résistant à la protéolyse. Il a été démontré une corrélation positive entre le degré de chimiotactisme d'une souche de *Clostridium difficile* et sa virulence relative [8].

De plus, la motilité entre en jeu dans le chimiotactisme d'une bactérie, elle est médiée par les flagelles. Ils sont composés des protéines flagellaires FliC et FliD [7]. La flagelline Fli C a un poids moléculaire de 39 kDa et le gène codant pour cette flagelline possède une identité de séquence de 60 % avec le gène *hag* codant pour la flagelline de *Bacillus subtilis* [8].

1.2.3. Enzymes hydrolytiques

L'étude réalisée par Seddon en 1990 a montré que la plupart des souches de *Clostridium difficile* possédait une activité hyaluronidase, une activité chondroïtine-4-sulfatase, ainsi qu'une activité héparinase, cette dernière étant moins prononcée que les deux premières. De plus, ces activités enzymatiques sont beaucoup plus importantes chez les souches hypervirulentes.

La protéine de surface Cwp 84, à activité protéolytique, est une cystéine protéase [7] qui joue un rôle dans la dégradation tissulaire de la cellule hôte ainsi que dans la dissémination du pathogène [8].

1.2.4. Capsule

La phagocytose d'une souche de *Clostridium difficile* par les polynucléaires neutrophiles humains est directement dépendante de l'opsonisation [10]. Il a été montré que la capsule de *Clostridium difficile* était composée de nombreux polysaccharides [8].

1.2.5. Toxines

1.2.5.1. Les gènes TcdA, TcdB, TcdR, TcdC et TcdE

À ce jour, cinq toxines ont été décrites mais seulement deux d'entre elles ont été étudiées en détail avec de bonnes preuves de leur implication dans la pathogénicité de *Clostridium difficile*. Les gènes TcdA et TcdB codant respectivement pour la toxine A et la toxine B font partie d'un locus de pathogénicité bien défini : le PaLoc (pathogenicity locus) (Figures 4 et 5). Leurs poids moléculaires sont de 308 kDa pour le gène TcdA et 269 kDa pour le gène TcdB [8]. Tous deux possèdent leurs propres promoteurs, respectivement P1 et P2, ainsi que leurs propres sites de liaison ribosomale, mais peuvent être exprimés à partir d'un seul et même promoteur commun. Chez les souches non toxigènes, ce PaLoc est remplacé par 127 bases d'ADN non codant. L'élément entier du locus de pathogénicité représente 19,6 Kb [11].

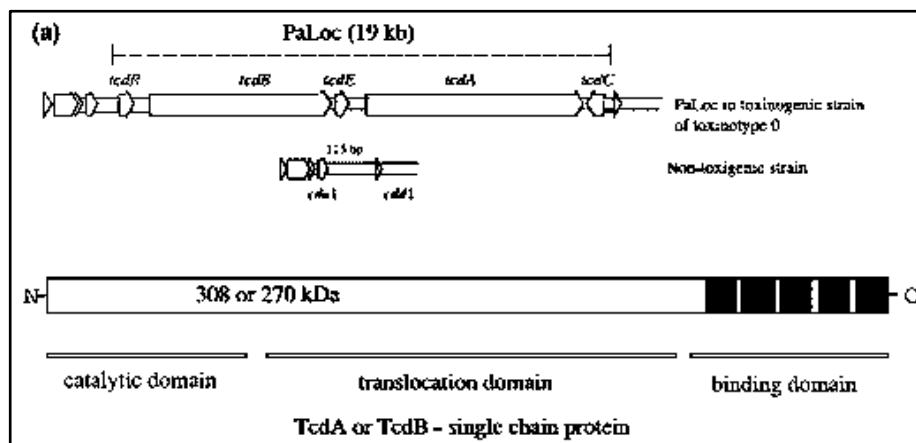


Figure 4 : Composition des gènes TcdA et TcdB codant pour les toxines A et B [12]

1.2.5.2. Cadres de lecture ouverts : *orftxe 1,2 et 3*

On note aussi la présence sur ce PaLoc de trois cadres de lecture ouverts *orftxe 1,2 et 3*, appelés aussi gènes auxiliaires (Figure 6).

Des études récentes sur la régulation des gènes codant pour ces toxines ont montré que le cadre de lecture ouvert de petite taille en amont de la toxine B (appelé *orftxe 1* ou TcdR) est impliqué dans la régulation de l'expression de cette toxine B. Ce cadre de lecture ouvert *orftxe 1* possède une identité de séquence de 21 % avec un régulateur positif d'une neurotoxine de *Clostridium botulinum*. Il code pour une protéine de 22 kDa qui contient un motif tour-hélice-tour et possède une identité de séquence avec les protéines régulatrices de liaison à l'ADN. Cette protéine est aussi appelée facteur alternatif sigma [8].

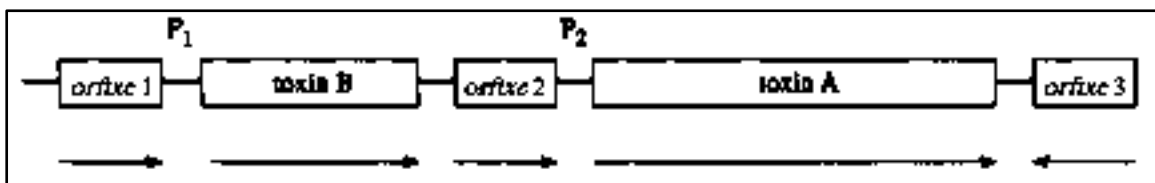


Figure 5 : Représentation schématique du locus de pathogénicité d'une souche toxigène de *Clostridium difficile* (les flèches indiquent le sens de la transcription) [8]

Le deuxième cadre de lecture *orftxe 2*, appelé aussi gène TcdE, code pour la protéine TcdE, elle partage des similitudes avec la protéine Holine qui joue un rôle important dans les infections bactériophages. Cette protéine TcdE entre en jeu positivement dans la sécrétion des toxines [8].

Le troisième cadre de lecture *orftxe 3* est appelé aussi gène TcdC. Il code pour un facteur anti-sigma qui réprime la production de toxine en interagissant soit directement avec le gène TcdR, soit avec la RNA polymérase contenant le gene TcdR [8].

1.2.5.3. Mécanisme d'action des toxines

Les toxines A et B sont toutes les deux cytotoxiques et agissent de façon synergique. Elles entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire provoquant une hémorragie, cet effet est plus marqué pour la toxine A. Selon Lyerly, une étude réalisée sur des hamsters montre que la toxine A seule peut être responsable d'entérocolite [13].

La toxine A, entérottoxique, est capable de provoquer un afflux liquidien dans de nombreux modèles expérimentaux alors que cet effet n'est généralement pas observé avec la toxine B. La toxine A induit la production de diverses cytokines et neurokines et la perte de cellules telles que les macrophages, les lymphocytes T et les éosinophiles ainsi qu'un changement de formes des polynucléaires [8].

La toxine B semble renforcer l'action de la toxine A. Des souches produisant uniquement de la toxine B sont capables de provoquer des infections expérimentales et sont douées d'un pouvoir pathogène naturel [11].

Une autre série d'expériences a montré qu'un filtrat de culture de souche de *Clostridium difficile* était responsable des lésions intestinales et des diarrhées mais que le filtrat auquel la toxine A avait été enlevé, était, lui, inactif. La Figure 6 montre la proportion de hamsters survivants à la suite d'administration de différents complexes : un contenant de la toxine A uniquement, un deuxième contenant de la toxine B uniquement puis un complexe associant les deux toxines et enfin un complexe dépourvu de toxine. Cette expérience illustre bien l'influence des toxines dans l'entérototoxicité de *Clostridium difficile* et montre que les souches A-B+ entraînent une ICD dans un délai plus court que les autres souches [11].

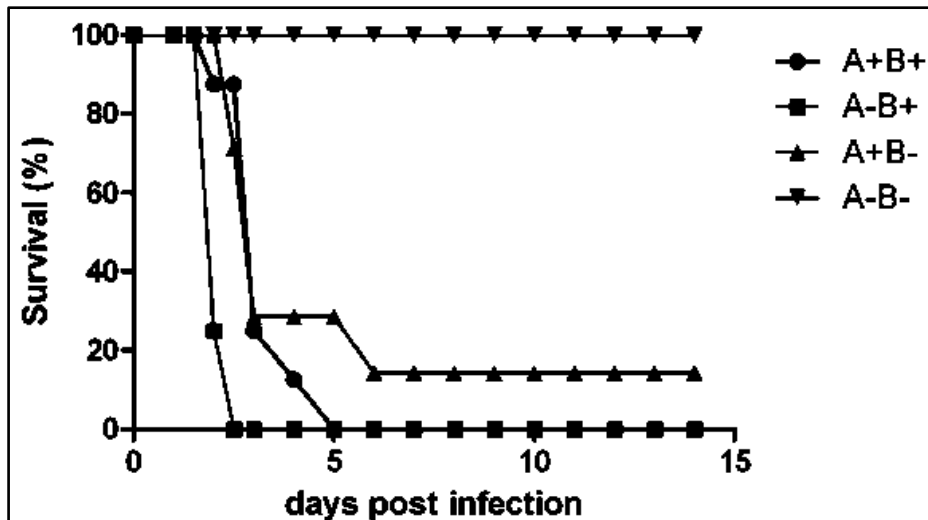


Figure 6 : Courbe montrant la proportion de hamsters survivant à la suite d'injection de complexe contenant ou non la toxine A et/ou la toxine B [11]

La phylogénie et le mode d'évolution génomique de *Clostridium difficile* ont été étudiés dans six pays de trois continents différents. Cette étude révèle que la souche A-B+ provient de trois pays différents et qu'elle correspond à un « Sequence Type » (ST) ou génotype multilocus unique. Ainsi, le potentiel pathogène, voire épidémique, de ces souches présentant une délétion importante dans le gène *tcdA* a pu être établi. Cette lignée d'émergence récente pose un problème diagnostique potentiel, puisque plusieurs tests immuno-enzymatiques de détection directe des toxines dans les selles ne recherchent que la toxine A [14].

Après fixation sur un récepteur cellulaire, les toxines pénètrent dans la cellule par endocytose avant d'être libérées dans le cytoplasme. Elles détruisent les jonctions serrées des entérocytes (dépolymérisation des filaments d'actine du cytosquelette) et induisent une réaction inflammatoire intense avec recrutement de polynucléaires au niveau de la *lamina propria* [13].

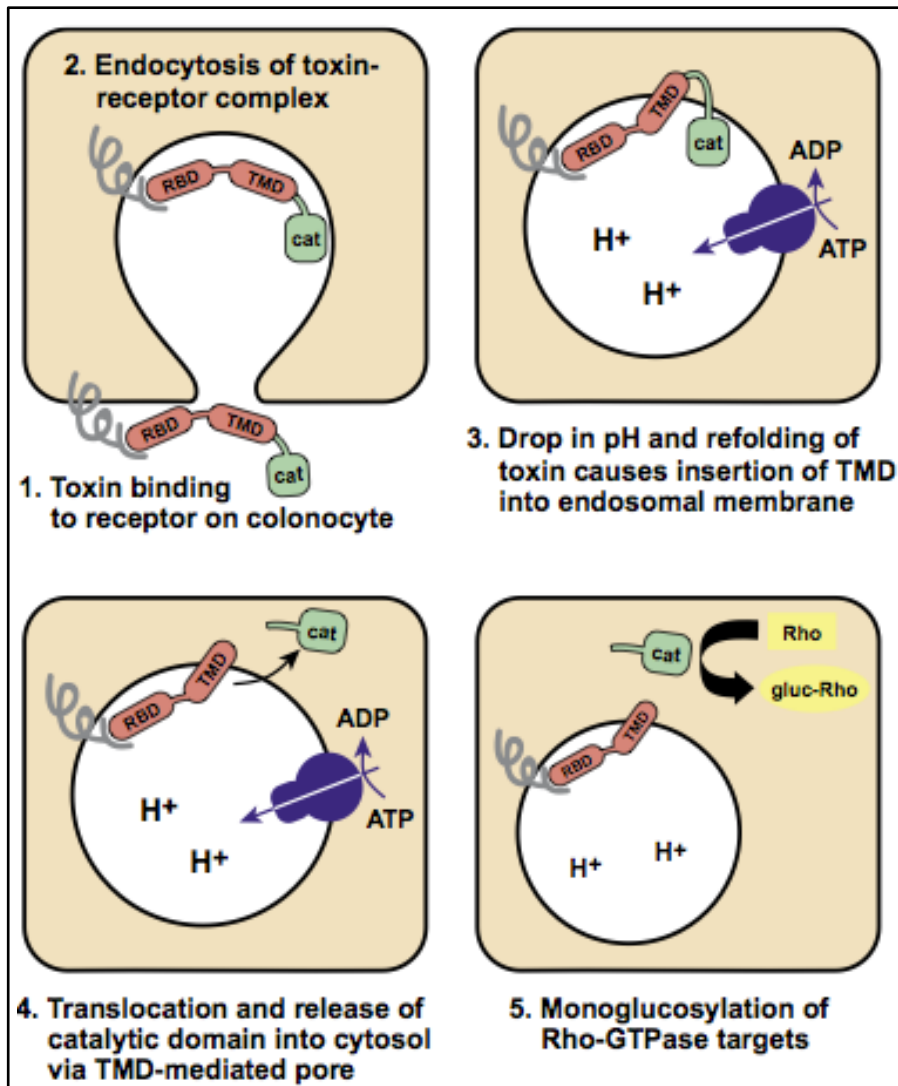


Figure 7 : Mécanisme d'action des toxines de *Clostridium difficile* [15]

Les toxines A et B sont des glucosyltransférases. Elles catalysent la monoglucosylation de la thréonine en 35/37 des petites GTPases Rho, Rac et Cdc42 des cellules cibles (Figure 7) [7]. Les Rho protéines sont impliquées dans la polymérisation de l'actine et le maintien de l'architecture du cytosquelette. La désagrégation du cytosquelette conduit à un arrondissement des cellules et à une altération des jonctions cellulaires marquées par une diminution de la résistance transépithéliale puis par un flux accru de marqueurs paracellulaires tels que le mannitol et le raffinose. La désorganisation des épithéliums résulte également d'une activation des mécanismes d'apoptose mise en évidence aussi bien avec la toxine A qu'avec la toxine B. Il s'en suit une augmentation de la perméabilité cellulaire qui se traduit par une diarrhée [8].

Une troisième toxine a été mise en évidence : la toxine binaire CDT. Elle est constituée de toxine A et de toxine B et résulte de mutations ponctuelles sur les gènes TcdA et TcdB. La sous-unité CDTa contient le site enzymatique et est issue du gène TcdA. La sous-unité CDTb contient le site de liaison (partie ligand) et provient du gène TcdB [7].

Le gène codant pour la toxine binaire est localisé sur un chromosome situé en dehors du PaLoc. Les gènes TcdA et TcdB associés au TcdR forme le TcdLoc. Le TcdR codant pour une protéine régulatrice de la famille LyTR est nécessaire à l'expression optimale de la toxine binaire [7]. Cette toxine a une activité ADP ribosyltransérase spécifique de l'actine et pourrait agir de manière synergique avec les deux autres toxines [6]. Elle est produite par la plupart des souches de *Clostridium difficile* bien qu'elle n'ait pas un rôle essentiel dans l'infection à *Clostridium difficile*. On estime à 2 % le nombre de souche de *Clostridium difficile* produisant uniquement cette toxine binaire [6].

1.3. Caractéristiques des souches de *Clostridium difficile* 027

Le clone 027 est aussi dénommé «NAP1 ». Peu fréquent dans les années 1990 avec moins de 0,2 % des isolats, ce clone particulier de *Clostridium difficile* a connu une émergence inattendue au début des années 2000. En effet, cette souche hypervirulente est rapidement devenue endémique puisqu'elle représente 82 % des souches isolées au Québec fin 2003. Aux Etats-Unis, ce clone 027 a été retrouvé dans plus de la moitié des souches de *Clostridium difficile* isolées dans cinq hôpitaux qui avaient connu des épidémies entre 2000 et 2003.

Suite à la découverte de cette souche, de nombreuses recherches ont débuté afin d'expliquer la haute virulence de ce clone et de comprendre les raisons de son émergence. Warny et al. ont démontré que les souches 027 secrétaient 16 fois plus de toxine A et 23 fois plus de toxine B que les souches habituellement isolées (correspondant au toxinotype 0).

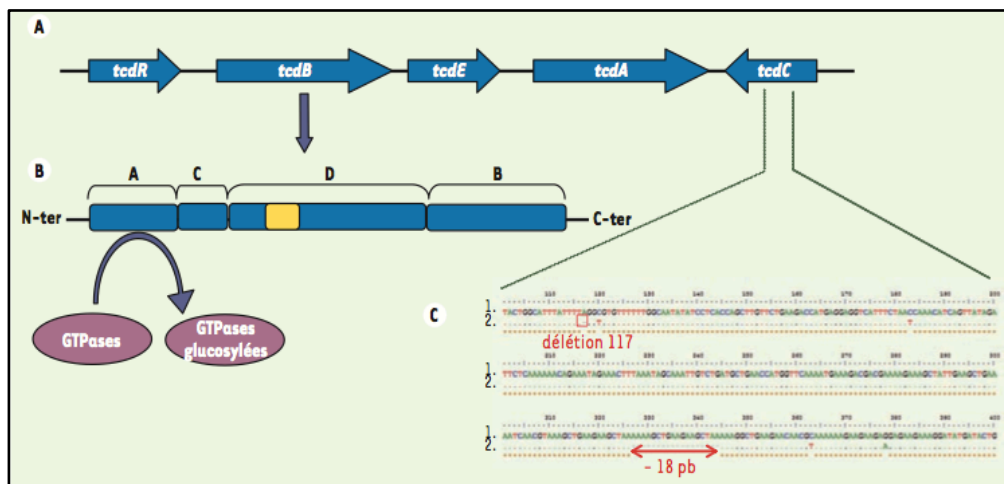


Figure 8 : Caractéristiques des souches du clone 027

A : Locus de pathogénicité de *Clostridium difficile*.

B : Représentation schématique de *TcdB*. *TcdB* possède un domaine amino-terminal à activité glycosyltransférase (A ou biological activity), un domaine cystéine protéase (C ou cutting), un domaine de translocation (D ou delivery) incluant une région hydrophobe (en jaune) et un domaine de liaison au récepteur (B ou binding).

C : Séquence d'une partie du gène *tcdC* de la souche VPI10463 (1) et d'une souche épidémique 027 [7]

La souche épidémique 027 est caractérisée par la présence d'une délétion non spécifique de 18 paires de bases et d'une délétion ponctuelle en position 117 du gène *tcdC* introduisant un codon stop prématuré (Figure 8). Cette délétion sur le gène *tcdC*, qui réprime l'expression des toxines A et B, serait à l'origine de cette hyperproduction de toxines. De plus, le clone 027 produit une troisième toxine : la toxine binaire qui potentialise les effets des toxines A et B au niveau du cytosquelette d'actine par un mécanisme complémentaire [16].

Par ailleurs, le clone 027 est naturellement résistant aux nouvelles fluoroquinolones telles que la moxifloxacine, la levofloxacine et la gatifloxacine, ainsi qu'à l'érythromycine. Il reste sensible au métronidazole et à la vancomycine. C'est pourquoi, l'antibiogramme sur diffusion en milieu gélosé pourrait devenir une méthode intéressante de dépistage de ce clone épidémique. En effet, d'après les données de l'hôpital Saint Antoine (Paris), moins de 3 % des souches de *Clostridium difficile* seraient résistantes à la fois à l'érythromycine et à la moxifloxacine [16].

Les caractéristiques phénotypiques et génotypiques du clone 027 sont résumés dans la Figure 9.

- Profil « 027 » par PCR ribotypage
- Profil « NAP1 » par électrophorèse en champ pulsé
- Profil « BI » par méthode de restriction enzymatique
- Variant toxinique (ou toxinotype) III
- Délétion de 18 pb et délétion ponctuelle en position 117 dans le gène *tcdC* (gène impliqué dans la régulation négative des gènes des toxines A et B)
- Souche produisant la toxine binaire (ADP-ribosyl transférase spécifique de l'actine)
- Résistance aux nouvelles fluoroquinolones (moxifloxacine, gatifloxacine) et à l'érythromycine mais sensibilité au métronidazole et à la vancomycine

Figure 9 : Caractéristiques phénotypiques et génotypiques des souches de *Clostridium difficile* 027 [17]

L'implication d'une souche de *Clostridium difficile* 027 pourra être suspectée sur plusieurs arguments :

- Argument clinique : si la souche est isolée à la suite d'une forme sévère d'ICD ;
- Argument épidémiologique : si la souche a été isolée à la suite d'une épidémie inhabituelle ou mal maîtrisée ;
- Argument microbiologique : si la souche isolée présente une résistance à la moxifloxacine (CMI \geq 4 mg/L) et à l'érythromycine (CMI \geq 256 mg/L). L'accumulation de ces deux résistances permet de suspecter très fortement une infection par le clone 027, qui devra ensuite être confirmée par un ribotypage par PCR [17].

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'émergence de ce clone particulier. La première est l'utilisation croissante de produits hydroalcooliques (PHA) pour l'hygiène des mains, ceux-ci étant inefficaces sur les formes sporulées de *Clostridium difficile*. Cette hypothèse a ensuite été abandonnée.

La seconde hypothèse portait sur la capacité de sporulation de la souche 027 par rapport aux autres souches de *Clostridium difficile*, ce qui lui procurerait une meilleure résistance sur les surfaces inertes. Les plus hauts niveaux de sporulation seraient atteints après exposition de souches aux agents détergents désinfectants non chlorés utilisés couramment en milieu hospitalier.

La dernière hypothèse est la plus solide, elle explique l'émergence du clone 027 par la pression de sélection croissante des nouvelles fluoroquinolones (moxifloxacine, lévofloxacine et gatifloxacine). En agissant sur la flore anaérobie, ces antibiotiques détruisent la flore de barrière et entraînent une diminution de la résistance à la colonisation et favorisent ainsi le développement du clone 027. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que les nouvelles fluoroquinolones ont été associées dans plusieurs études à un risque accru d'ICD [16].

2. Epidémiologie

2.1. Habitat - réservoir

Chez l'homme, *Clostridium difficile* est trouvé dans les matières fécales des nouveau-nés à une fréquence pouvant aller jusqu'à 70 %. Ce pourcentage diminue régulièrement durant les premiers mois de la vie pour atteindre, vers l'âge de deux ans, les taux observés dans la population générale adulte, estimés entre 1 et 3 %. Le portage digestif asymptomatique est relativement rare, de l'ordre de 3 %. Ce taux peut être augmenté à l'hôpital, traduisant l'acquisition nosocomiale facilitée par la résistance des formes sporulées dans l'environnement. *Clostridium difficile* est également retrouvé dans le tube digestif de nombreux animaux [18].

Le principal réservoir est le patient symptomatique, il peut présenter un très grand nombre de micro-organismes dans les selles (jusqu'à 10^7 - 10^9 UFC/g) et sur la peau : creux inguinaux, thorax, avant-bras et mains. Dans les 24 heures suivant la mise en chambre individuelle du patient symptomatique, son environnement se contamine massivement. L'environnement devient donc un réservoir secondaire. Les spores de *Clostridium difficile* survivent des semaines, voire des mois dans l'environnement et sont très résistantes à la chaleur, à la dessiccation ainsi qu'à la désinfection chimique.

Les dispositifs et surfaces sur lesquels *Clostridium difficile* a pu être mis en évidence dans une chambre de patient sont multiples : sol, sanitaires, poignées de porte, tensiomètre, literie, stéthoscope. Globalement les taux de contamination varient de 3 à 49 % [19]. Les objets les plus souvent contaminés sont les sols, les sanitaires, la literie, les barreaux de lits, les tables de nuit, les interrupteurs, les poignées de portes et les téléphones. Les blouses, les brassards et les thermomètres sont d'autres sources de contamination potentielle [3].

Bien que les porteurs asymptomatiques représentent aussi une source potentielle, ils ne sont pas dépistés activement en dehors d'une épidémie, ils restent donc méconnus et ne bénéficient pas de mesures particulières.

2.2. Transmission

La transmission se fait par voie oro-fécale soit de façon directe par manuportage soit de façon indirecte à partir de l'environnement contaminé [3].

La facilité d'acquisition en milieu hospitalier s'explique par différentes raisons :

- La dissémination importante des souches dans l'environnement des patients présentant une ICD (Tableau I). La comparaison des souches isolées chez les patients atteints d'ICD à celles de l'environnement montrait une similitude dans 80 % des cas [3] ;
- La grande résistance des spores de *Clostridium difficile* sur des supports inertes. Verity et al. [3] ont montré que la contamination des chambres de patients atteints d'ICD diminue lentement au cours du temps : de 35 % la première semaine à 24 %, 18 % et 16 % les premières, deuxièmes et troisièmes semaines suivant le diagnostic ;
- La promiscuité des patients facilite l'acquisition de *Clostridium difficile*. McFarland et al. [3] ont montré que l'acquisition de *Clostridium difficile* survenait en moins de 4 jours chez un patient partageant la même chambre qu'un patient atteint d'ICD ;
- La pression de sélection des antibiotiques entraîne une diminution de la résistance à la colonisation par *Clostridium difficile* et favorise son implantation. L'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales réalisée en 2001 a montré qu'environ 17 % des patients hospitalisés sont sous traitement antibiotique [3].

Auteurs	Localisation des prélèvements	Fréquence de contamination
Barbut [8]	Chambres de patients avec ILCD Chambres témoins*	19 % 4,8 %
McFarland [41]	Chambres de patients avec ILCD Chambres de porteurs asymptomatiques Chambres témoins*	49 % 29 % 9 %
Samore [51]	Chambres doubles, côté patient avec ILCD Chambres doubles, côté patient sans ILCD	26 % 9 %
Verity [61]	Chambres de patients avec ILCD	35 %

ILCD : infection digestive liée à *Clostridium difficile*.
* Chambre n'ayant reçu aucun patient atteint d'ILCD dans les 6 derniers mois.

Tableau I : Fréquence de la contamination environnementale par *Clostridium difficile* [3]

2.3. Données épidémiologiques sur les ICD

2.3.1. Généralités

Clostridium difficile est responsable de 15 à 25 % des diarrhées survenant après la prise d'antibiotiques et de plus de 95 % des cas de colites pseudomembraneuses [17]. Elle représente 8 à 10 % des diarrhées infectieuses nosocomiales chez l'adulte et en est la première cause, tandis que *Salmonella* spp, *Shigella* spp ou *Campylobacter* spp sont isolées seulement dans 2 % des cas [19].

2.3.2. En Amérique du Nord

L'évolution de l'épidémiologie des ICD a débuté au Canada en 2003 avec la mise en évidence d'un clone hypervirulent dénommé 027 ou NAP1 en référence à son profil par PCR ribotypage [17]

Les études réalisées dans la région de Sherbrooke au Québec ont montré que le taux d'ICD a été multiplié par 8 chez les patients de plus de 65 ans entre 1993 et 2003. Plusieurs points ont été mis en évidence.

La proportion de forme sévère d'ICD avec choc septique, mégacolon toxique ou perforation digestive est passée de 7,1 % en 1999 à 18,2 % en 2003. On note aussi une augmentation de la létalité au Canada ainsi qu'aux Etats-Unis. L'augmentation de l'incidence associée à l'augmentation de la létalité est liée à l'importante dissémination de la souche 027 dans ces deux pays [17].

2.3.3. En Europe

On a observé une recrudescence d'épidémies entre 2003 et 2005 en Grande-Bretagne, en Belgique et aux Pays Bas (Figure 10).

En Grande-Bretagne, on est passé de 1194 cas en 1990 à 36155 cas en 2003 et le taux de décès a été multiplié par deux entre 1999 et 2004. L'hôpital Stoke Mandeville de Buckinghamshire a connu deux épidémies entre 2003 et 2005 dues à une insuffisance d'hygiène, qui ont donné lieu à de nombreux décès. Suite à ces épidémies mortelles, une surveillance obligatoire des ICD a été mise en place dans les hôpitaux du NHS (National Health Service). Cependant, l'incidence annuelle a continué d'augmenter entre 2004 (19,2 pour 10000 patients jours) et 2006 (23,9 pour 10000 patient jours). Dans ces hôpitaux, 25 % des souches de *Clostridium difficile* étaient constituées du clone hypervirulent 027 présent dans 90 des 172 hôpitaux du NHS.

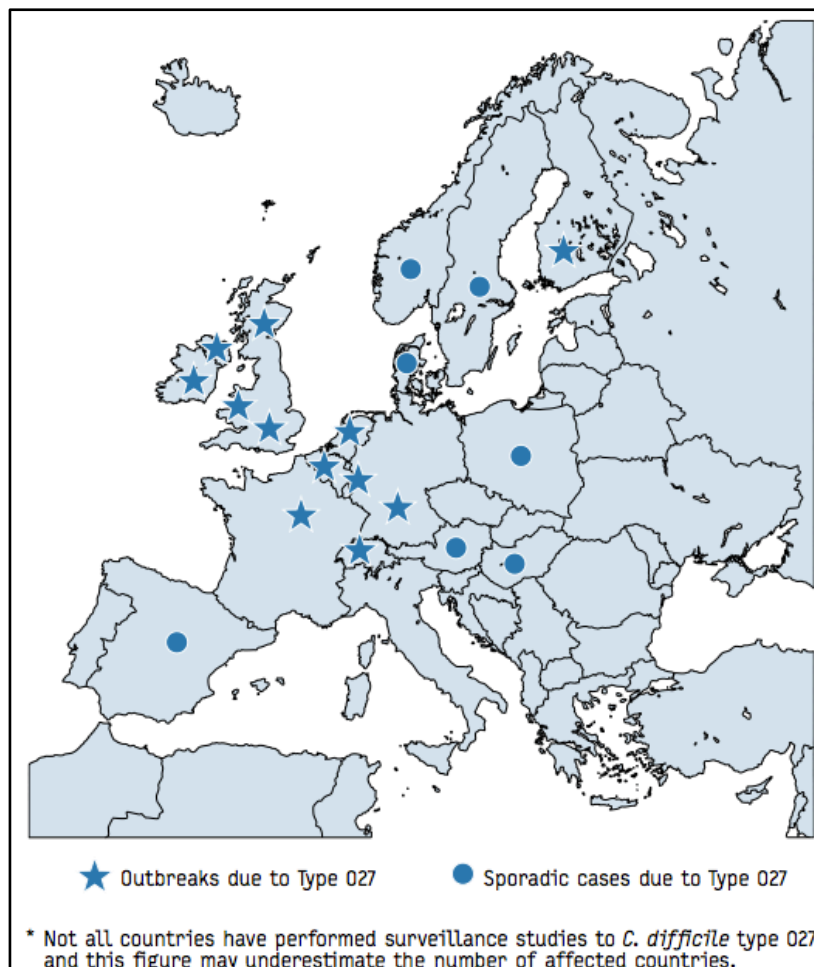


Figure 10 : Répartition du clone 027 en Europe [20]

Aux Pays-Bas, l'incidence a été multipliée par 20 entre 2004 et 2005. Depuis octobre 2005, le CIDC (Centre for Infectious Disease Control) et les laboratoires référents pour *Clostridium difficile* à l'université de Leiden incitent les bactériologistes à leur envoyer les prélèvements de *Clostridium difficile* des patients présentant une forme sévère d'ICD ou provenant d'un hôpital dans lequel l'incidence s'est fortement accrue. Fin 2007, on dénombre 35 établissements touchés (contre 22 fin 2006). Entre 2006 et 2007, cinq épidémies d'ICD ont pu être mises en évidence contre 11 épidémies de 2005 à 2006 dues à l'apparition du clone hypervirulent 027 en 2003. D'autres ribotypes ont pu être isolés dans ce pays parmi lesquels 017, 014, 001 et 078.

En Belgique, la souche 027 représentait 17,6 % des 896 prélèvements positifs à *Clostridium difficile* en 2006. Les clones 078 et 031 sont aussi retrouvés et représentent respectivement 6,3 et 5,8 % des prélèvements positifs. La surveillance des ICD par les établissements de santé est devenue obligatoire en juillet 2007.

En Suisse, la proportion de prélèvements positifs était seulement de 10 % entre 2006 et 2008. La première épidémie à *Clostridium difficile* 027 a été observée dans un hôpital gériatrique à Bâle en 2006 causant 3 morts sur les 16 cas observés.

En Allemagne, la souche 027 a été retrouvée dans 5 des 16 Länder en septembre 2007, ces 5 départements étaient tous situés dans le Sud-Ouest du pays. Depuis octobre 2007, il est obligatoire de signaler un cas sévère d'ICD aux autorités locales [20].

2.3.4. En France

Le taux d'acquisition nosocomiale a été évalué au cours d'études recherchant la bactérie dans les selles des patients à l'admission puis deux à trois fois par semaine jusqu'à leur sortie. Il est compris entre 2,5 et 32,2 % suivant le service concerné et la présence ou non d'une épidémie. Dans deux tiers des cas, l'acquisition reste asymptomatique bien que les porteurs sains restent un réservoir susceptible de disséminer la bactérie [3].

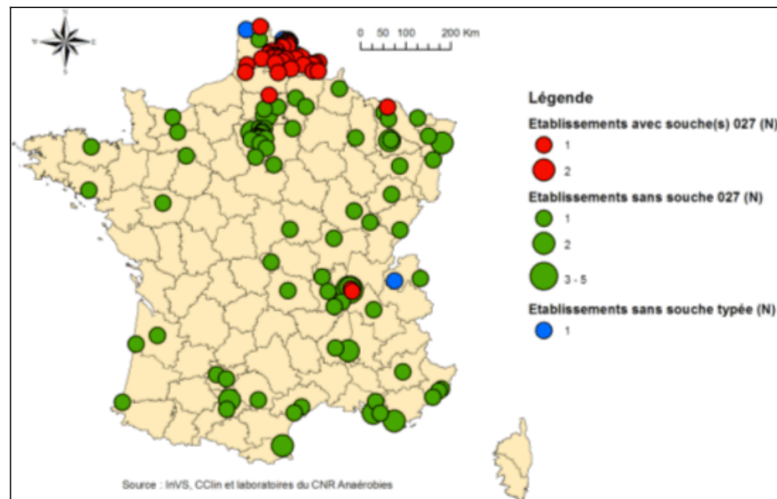


Figure 11 : Episodes d'ICD signalés, par type de souches, France, 2006-2007 (n=147) (données InVS, CClin, CNR au 04/04/2007) [17]

Dans plus de 70 % des cas, les ICD diagnostiquées à l'hôpital sont acquises lors de l'hospitalisation [3]. L'incidence des ICD dépend de la nature des services, de la pression antibiotique, des mesures d'isolement implantées dans chaque hôpital et de la sensibilisation des cliniciens à prescrire une recherche de *Clostridium difficile* chez un patient présentant une diarrhée post-antibiotique [3]. L'incidence varie de un à dix pour 1000 admissions [16] (Figure 11).

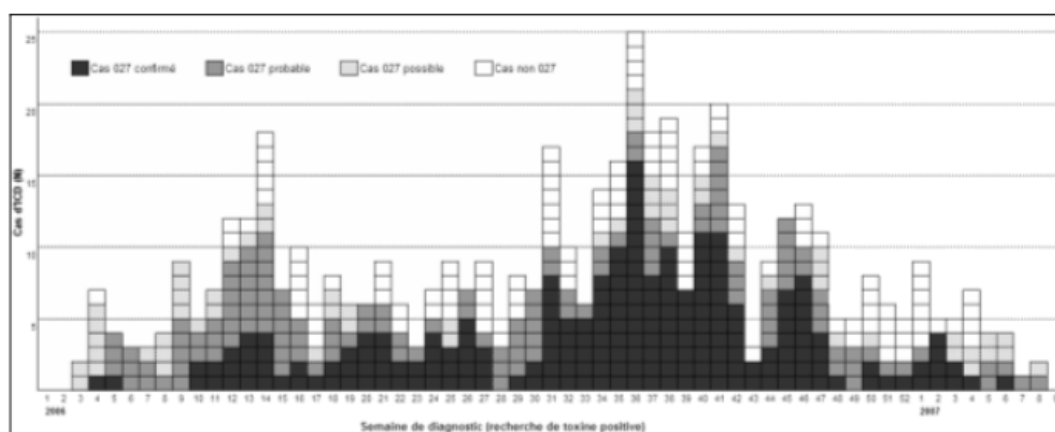
Les services les plus concernés sont la réanimation, les maladies infectieuses et tropicales, l'hématologie, l'oncologie et la gériatrie. Ces épidémies peuvent conduire à la fermeture temporaire des services concernés. En ville, on estime l'incidence à 2700 pour 100000 antibiothérapies [3].

La létalité des ICD varie de 0,6 à 1,5 % et atteint 35 à 50 % en cas de complications de colite pseudo-membraneuse [21].

En France, d'août 2001 à juin 2005, 33 cas issus de 19 hôpitaux ont été rapportés à l'InVS (Institut de Veille Sanitaire), plus de la moitié des cas étaient sporadiques et on ne pouvait pas alors véritablement parler d'épidémies. À ce moment, bien que le diagnostic de *Clostridium difficile* soit largement réalisable, les médecins n'étaient pas suffisamment sensibilisés à la demande de ce diagnostic et le typage des souches n'était pas réalisé systématiquement [17].

2.3.4.1. Dans la région Nord-Pas De Calais

C'est véritablement en 2006 dans la région Nord-Pas de Calais que la première épidémie d'ICD survient en France avec une très forte prévalence du clone 027. Une étude réalisée entre janvier 2006 et avril 2007 montre que 41 établissements de santé et 6 Etablissements d'Hébergements pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) ont été touchés par cette épidémie. Dans 34 de ces 47 établissements, le clone 027 a été mis en cause au moins une fois [22]. L'ARS (Agence Régionale de Santé) et le CCLIN (Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales) ont recensé 566 ICD durant cette période dont la moitié a été rapportée par seulement 2 établissements. Ces ICD étaient nosocomiales acquises dans l'établissement pour 71,6% des cas et nosocomiales importées pour 10,4% des cas [23].



Carré noir : cas 027 certain : cas d'ICD avec recherche de toxines A/B (+) et souche 027 selon le CNR. **Carré gris foncé : cas 027 probable** : cas d'ICD avec recherche de toxines A/B (+) et un des critères suivants : cas nosocomial acquis dans un établissement où une souche 027 a déjà été isolée, ou cas nosocomial importé d'un établissement où une souche 027 a déjà été isolée, ou cas chez un patient chez qui a déjà été isolée une souche 027. **Carré gris clair : cas 027 possible** : cas d'ICD avec recherche de toxines A/B (+), sans typage réalisé ou en attente et aucun des critères précédents. **Carré blanc : cas non 027** : cas d'ICD avec recherche de toxines A/B (+) et souche non 027 selon le CNR.

Figure 12 : Courbe épidémique de la région Nord-Pas de Calais [24]

La courbe épidémique régionale (Figure 12) montre un pic en septembre 2006 ; on observe une nette décroissance à partir de décembre 2006 suite aux mesures de contrôle mises en place. Cette épidémie a pu être facilitée par la densité des réseaux de soins, la démographie médicale ainsi que les facteurs de risques de la population [23].

2.3.4.2. Dans les autres régions françaises

Cent dix huit établissements de santé ont été touchés jusqu'en mars 2007 représentant 347 cas d'ICD dont seulement 11 souches appartenaient au clone 027. Les trois régions atteintes par le clone 027 étaient la Somme, le Rhône et la Moselle mais aucune preuve d'un lien quelconque avec l'épidémie du Nord-Pas de Calais n'a pu être apportée. La majorité de ces souches étaient résistantes à l'érythromycine et la moxifloxacine mais sensible à la clindamycine. Cependant, un hôpital de Picardie a signalé une épidémie à une souche résistante à la clindamycine chez laquelle on a retrouvé le gène *ermB* codant pour le phénotype MLS B (Macrolide Lincosamide Streptogramine B) [17].

2.3.4.3. Bilan en août 2011

Ce bilan est basé sur les signalements reçus par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et sur les résultats de caractérisation des souches par le laboratoire *Clostridium difficile* associé au CNR (Centre National de Recherche) bactéries anaérobies et botulisme, (données recueillies du 1^{er} juillet 2009 au 30 juin 2010) (Figure 13). Le CNR et son laboratoire associé *Clostridium difficile* associent 6 laboratoires situés à l'Hôpital Saint André à Paris, au CHU de Montpellier, au CHU de Nancy, au CHU de Nice, au CHU de Rouen et au CHU de Toulouse [23].

La surveillance et le signalement des ICD a fait l'objet de recommandations du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) en mai 2006, complétées en septembre 2006 par le CTINILS (Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins) et en juin 2008 par le HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique). Elles ont été accompagnées d'une sensibilisation des établissements de santé la même année suite à l'épidémie signalée en Nord-Pas de Calais.

Cette vigilance repose sur le signalement des cas sévères ou des cas groupés, sur la caractérisation des souches ainsi que sur la mise en œuvre des recommandations du HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) et concerne tous les cas d'ICD et pas seulement les ICD causées pas le ribotype 027.

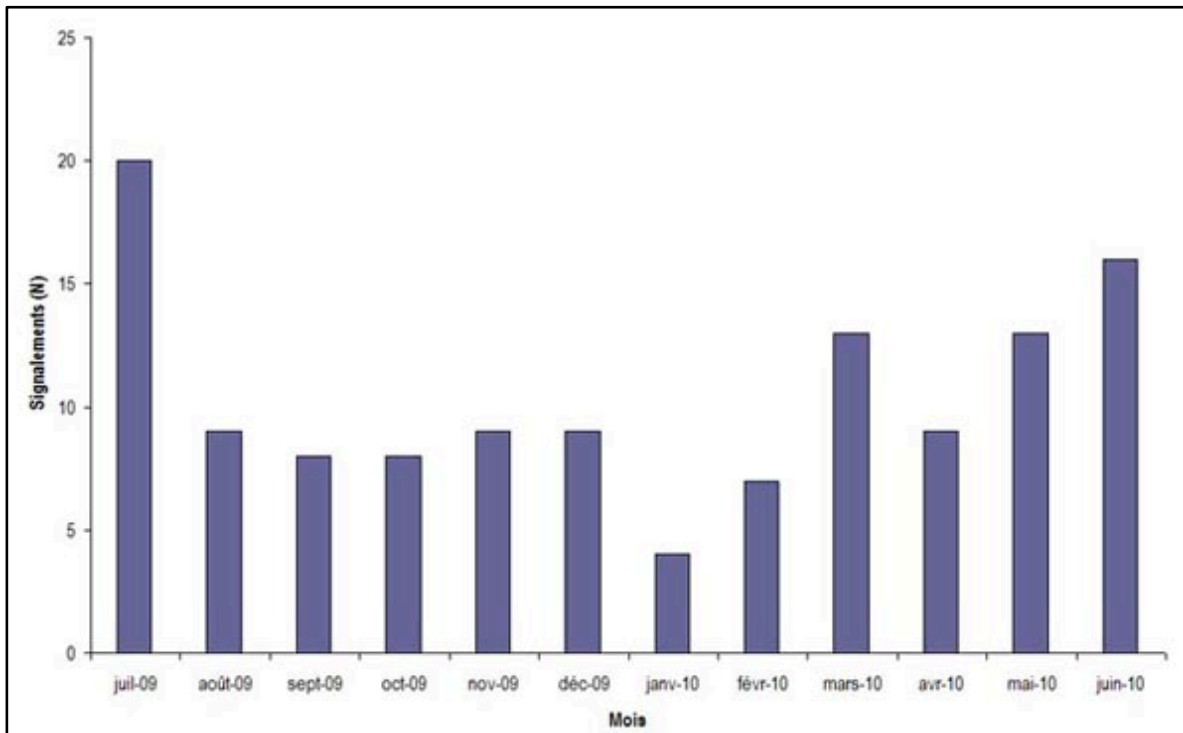


Figure 13 : Signalements d'infection à *C. difficile* par mois de signalement, France métropolitaine, juillet 2009 - juin 2010 (N=125)

Entre juillet 2009 et juin 2012, 125 signalements d'ICD sont parvenues à l'InVS, ce qui représente une moyenne de 10 signalements par mois et totalise 265 cas d'ICD. Pour 50 signalements, il s'agissait de cas groupés (minimum : 2, maximum : 9, médiane : 3). Parmi les 265 cas signalés, 44 personnes étaient décédées sans que l'imputabilité du décès à l'infection ait pu être précisée à la date du signalement. Ces signalements provenaient de 83 établissements de santé de 41 départements répartis dans 18 des 22 régions de France métropolitaine. La première région touchée était l'Île-de-France avec 26 signalements pour 58 cas, le Nord-Pas de Calais arrive en deuxième position avec 24 signalements pour 48 cas [23] (Figure 14).

On observe une diminution progressive du nombre mensuel de signalements d'ICD reçus surtout à partir du second semestre 2007 et confirmée jusqu'en juin 2010 (Figure 15).

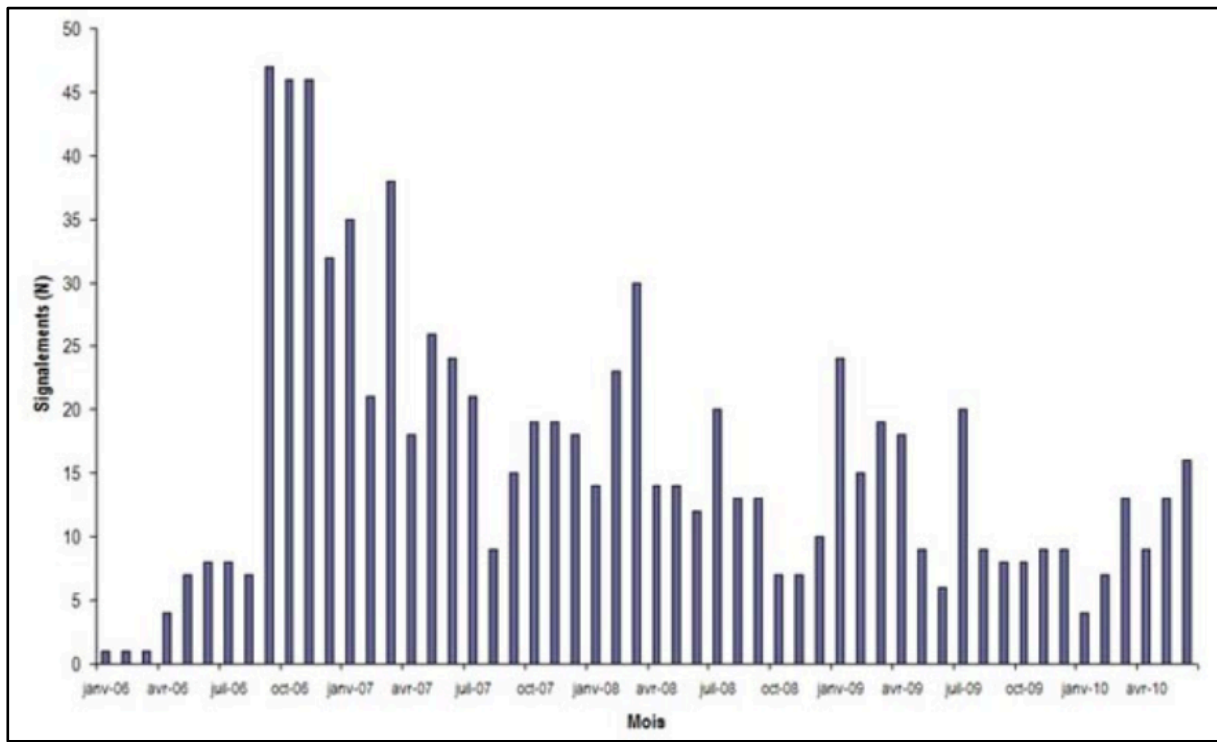


Figure 14 : Signalements d'infections à *Clostridium difficile* par mois de signalement, France métropolitaine, janvier 2006 - juin 2010 (N=864) [23]

Entre le 1^{er} juillet 2009 et le 30 juin 2010, 489 échantillons ont été envoyés au CNR pour typage de souche, soit à peu près 40,8 prélèvements par mois. Pour 9,6% des échantillons, aucun typage n'a été réalisé pour trois raisons possibles : l'absence de souche lors de la culture au CNR, l'identification d'une autre espèce bactérienne ou la présence de souches non toxigènes. Le typage de 442 souches toxigènes a ainsi pu être effectué, soit une moyenne mensuelle de 36,8 souches sur la période étudiée, dont 95 (21,5%) appartenaient au clone épidémique 027. Ces souches provenaient de 131 établissements de santé différents implantés dans 19 des 22 régions de France métropolitaine. Cinq régions françaises ont été touchées par le clone hypervirulent 027, ce sont le Nord Pas de Calais, la Bretagne, l'Île-de-France, la Picardie et l'Aquitaine. La région Nord-Pas de Calais regroupe à elle seule 69,1% des souches 027 identifiées au CNR [23] (Figure 15).

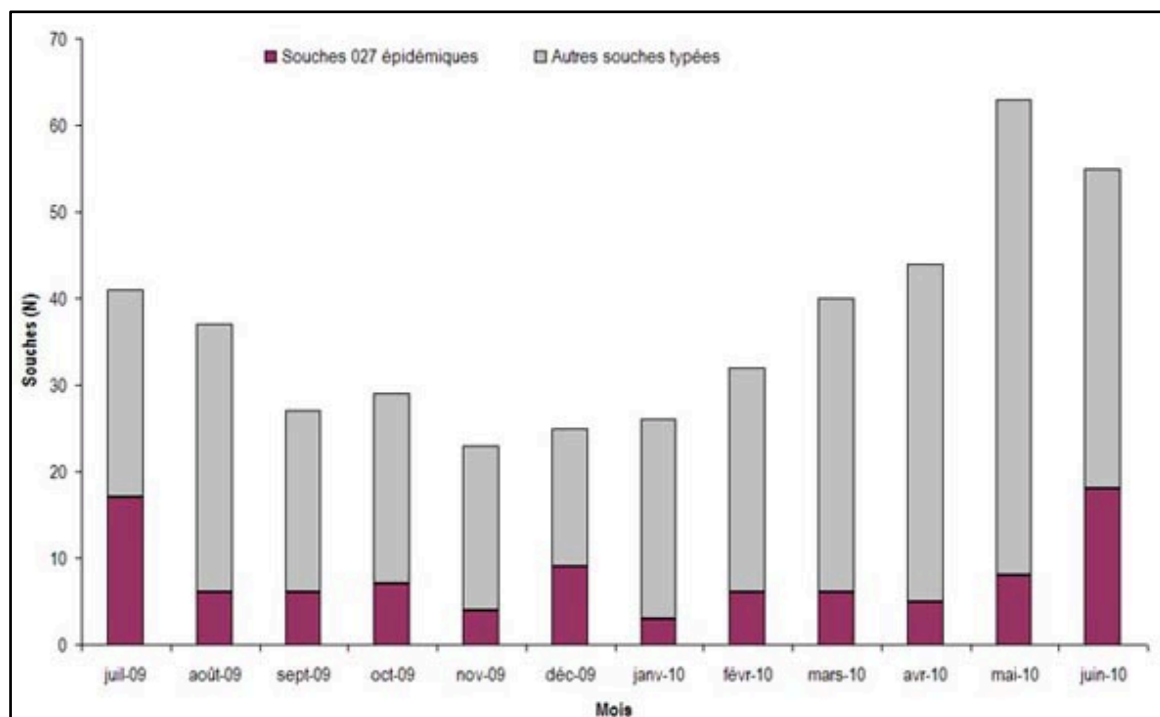


Figure 15 : Typage de souches toxigènes de *C. difficile* par le CNR par mois de prélèvement, France, juillet 2009 - juin 2010 (N=442) [23]

Le nombre de souches caractérisées par le CNR est supérieur au nombre de cas signalés durant la période étudiée. Cette différence peut être due à l'analyse des signalements reçus à l'InVS qui ne prend en compte que les cas décrits dans le signalement initial. Elle peut aussi être due au fait que le CNR reçoit certaines souches non signalées ou qui ne correspondent ni à des cas sévères ni à des cas groupés.

La région Nord-Pas de Calais reste la plus touchée, tant au niveau du nombre de souches transmises qu'au niveau de la proportion de souches 027 (49,6%) (Figure 16). On note une très forte proportion de souche 027 en Bretagne (82,1%) liée au fort signalement de cas groupés [23] (Tableau II).

Région	Souches typées		Souches 027 épidémiques	
	N	(%)	N	(%)
Nord-Pas-de-Calais	131	32,8	65	69,1
Ile-de-France	57	14,3	4	4,3
Paca	33	8,3	0	0,0
Bretagne	28	7,0	23	24,5
Aquitaine	23	5,8	1	1,1
Midi-Pyrénées	18	4,5	0	0,0
Languedoc-Roussillon	18	4,5	0	0,0
Haute-Normandie	17	4,3	0	0,0
Rhône-Alpes	16	4,0	0	0,0
Pays-de-la-Loire	11	2,8	0	0,0
Alsace	10	2,5	0	0,0
Centre	9	2,3	0	0,0
Auvergne	7	1,8	0	0,0
Picardie	5	1,3	1	1,1
Poitou-Charentes	5	1,3	0	0,0
Corse	5	1,3	0	0,0
Basse Normandie	4	1,0	0	0,0
Champagne-Ardenne	1	0,3	0	0,0
Limousin	1	0,3	0	0,0
Total	399*	100,0	94	100,0

Tableau II : Résultats par région du typage des souches de *C. difficile* par le CNR, juillet 2009 - juin 2010 (N= 399) [23]

Entre juillet 2009 et juin 2010, 15,1% des souches toxigènes reçues par les laboratoires experts de Rouen, Nice et Paris appartenaient au PCR ribotype 078/126.

Tout comme le nombre de signalements, le nombre de souches transmises au CNR présente une forte diminution à partir du second semestre 2007 (Figure 17).

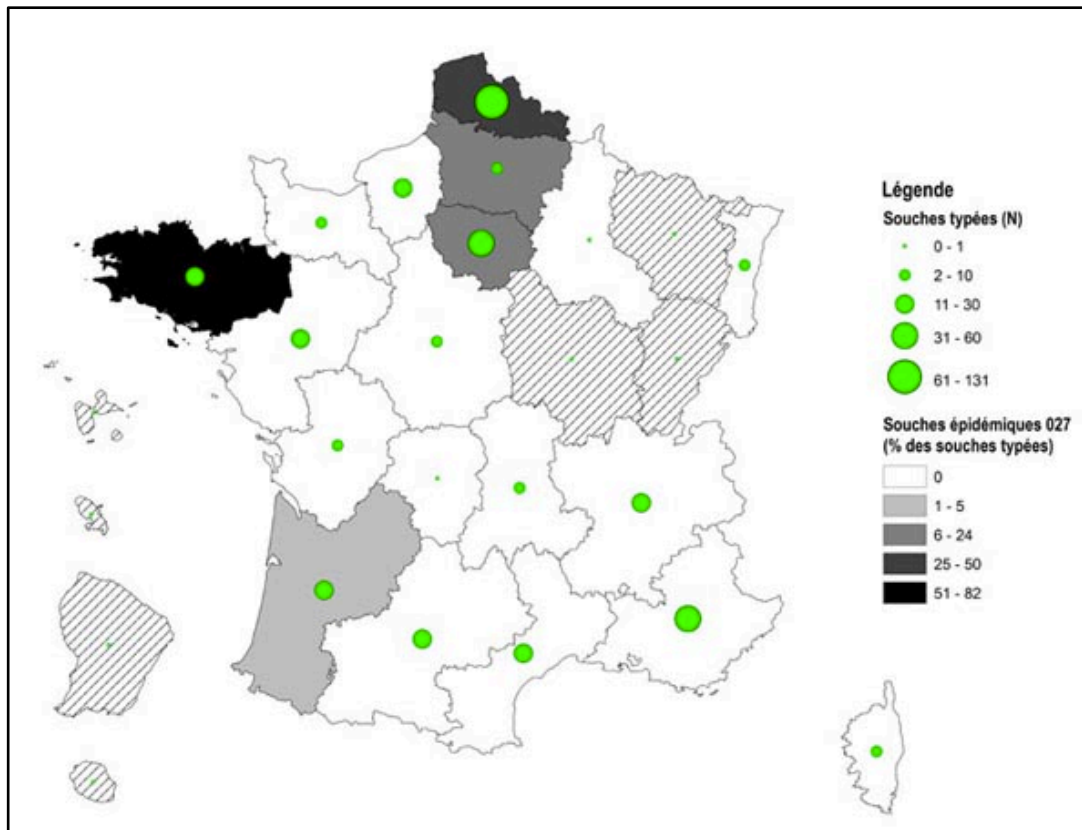


Figure 16 : Souche de *Clostridium difficile* caractérisés par le CNR et proportion de souches 027 épidémiques, par région, France, juillet 2009 – juin 2010 [24]

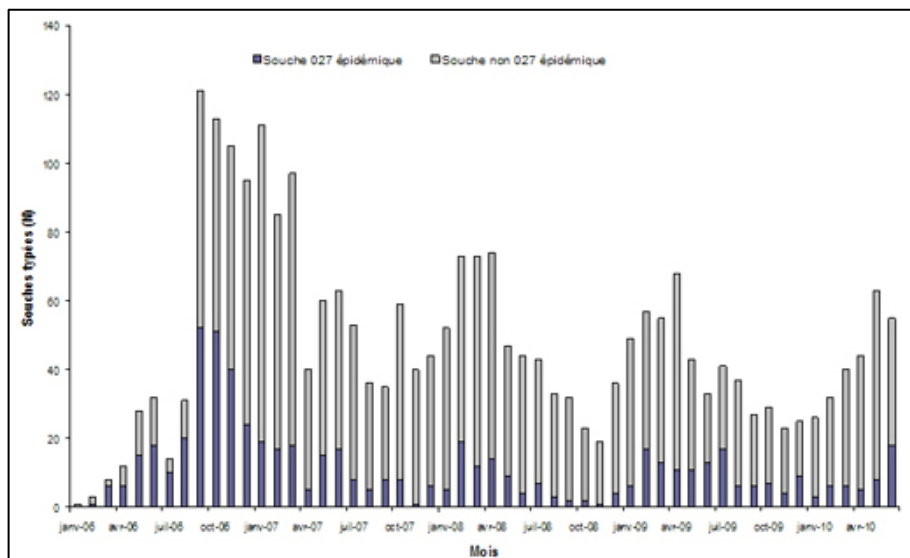


Figure 17 : Nombre de souches de *Clostridium difficile* typées au CNR par type et mois de prélèvement, janvier 2006 – juin 2010 (N=2625) [23]

2.3.4.4. Conclusion

Les données issues des signalements et les résultats de caractérisation des souches au CNR utilisés dans ce bilan sont issues de la plupart des régions, ce qui confirme un maintien de la sensibilisation des établissements de santé en France. Cette étude confirme que l'épidémie d'ICD dans le Nord-Pas de Calais est contrôlée mais aussi que la souche hypervirulente a diffusé dans d'autres régions du territoire métropolitain. Le contrôle des épisodes d'ICD nosocomiales groupés est très certainement lié à l'appropriation des recommandations de surveillance et de contrôle mise en place à partir de 2006 [23].

Ce bilan confronté à celui de l'étude Raisin confirme que l'incidence des ICD en France est moins élevée que celle rapportée en Europe et que la diffusion du clone 027 est limitée au Nord de la France. L'émergence du clone O78/126 ainsi que la proportion élevée de cas d'origine communautaire identifiés en court séjour reste néanmoins à surveiller.

Cependant, en l'absence de connaissance sur l'exhaustivité ou la représentativité des données du signalement ou des souches reçues par le CNR, l'interprétation de ces données doit rester prudente [23].

2.3.5. Résultats de l'étude EUCLID publiés en mai 2013

L'étude EUCLID est l'étude européenne multicentrique, prospective et bi-annuelle de prévalence ponctuelle du *Clostridium difficile* chez des patients hospitalisés souffrant de diarrhée, c'est la plus grande étude de ce type menée en Europe. Elle est coordonnée par l'université de Leeds (Royaume-Uni) et vise pour la première fois à évaluer l'importance de ces infections nosocomiales les plus communément contractées au sein des établissements hospitaliers. En effet, les ICD sont au moins deux fois plus répandues que les infections à SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) et les patients hospitalisés atteints d'ICD sont trois fois plus susceptibles de décéder à l'hôpital (ou dans le mois qui suit l'infection) que les patients non atteints.

L'étude a porté sur 482 hôpitaux de 20 pays européens qui ont adressé 3920 échantillons fécaux au laboratoire national de coordination de l'étude. Chaque hôpital doit soumettre au laboratoire de coordination les échantillons de toutes les selles diarrhéiques reçues en un jour, que les patients aient été examinés ou non au sein de l'établissement. Une recherche de *Clostridium difficile* à l'aide d'un protocole standardisé est alors réalisée.

Les premiers résultats de EUCLID ont été présentés lors du 23^e congrès européen de microbiologie et de maladies infectieuses (ECCMID). Les données recueillies ont révélé qu'un diagnostic erroné a été rendu pour plus d'un patient hospitalisé sur cinq souffrant de diarrhée et potentiellement atteint d'ICD. Près d'un quart (24,6 %) des échantillons découverts positifs pour *Clostridium difficile* n'avaient pas été testés au niveau de l'établissement d'origine. De plus, pour 47 patients, *Clostridium difficile* avait été recherché à l'hôpital mais avec un résultat faussement négatif. L'étude montre que seulement 10,6 % des hôpitaux ont testé tous les échantillons fécaux diarrhéiques chez les patients hospitalisés et 27,4 % d'entre eux ont utilisé un algorithme optimisé de diagnostic d'ICD pour les tests de routine. Ainsi, d'importantes disparités ont été mises en évidence avec 97 % d'échantillons testés en République Tchèque contre un taux proche de 0 % pour la Bulgarie. Au Royaume-Uni, seulement 75 % des échantillons ont été analysés.

Le taux moyen d'incidence des ICD en Europe a été estimé dans cette étude à 6,6 pour 10000 journées d'hospitalisation. Ce taux est nettement supérieur aux 4,1 pour 10000 retrouvés dans les études précédentes (enquête européenne ECDIS réalisée en 2008/2009) [25].

3. Facteurs de risque d'ICD

Dans le cas d'infections à *Clostridium difficile* acquises en milieu hospitalier, il est indispensable d'évaluer les facteurs de risque d'ICD afin de permettre la mise en place de mesures de prévention adaptées.

Différentes études ont permis de mettre en évidence plusieurs facteurs de risque d'ICD : elles sont résumées dans les tableaux III et IV. Les facteurs de risque endogènes aux patients sont l'âge, l'immunodépression et les comorbidités. Les facteurs de risque exogènes, liés à l'exposition des patients, sont les traitements antibiotiques, les hospitalisations prolongées ainsi que la promiscuité avec des patients atteints d'ICD. La connaissance de ces différents facteurs permettra une meilleure prise en charge thérapeutique.

Facteurs de risque	OR (IC 95%)	Références
Age avancé (enfants exclus)	114,10 [1,40 ; 141,00]	Brown <i>et al.</i> , 1990
		McFarland <i>et al.</i> , 1990
	1,02 [1,01 ; 1,04]	Chang <i>et al.</i> , 2000
	1,01 [1,01 ; 1,02]	Baxter <i>et al.</i> , 2008
Maladies sous-jacentes multiples et sévères		McFarland <i>et al.</i> , 1990
		Halim <i>et al.</i> , 1997
	P < 0,0022	Kimi <i>et al.</i> , 2005
Procédures gastro-intestinales (hors chirurgie)	23,20 [2,10 ; 255,00]	Brown <i>et al.</i> , 1990
Sonde naso-gastrique	19,70 [1,90 ; 118,10]	Talon <i>et al.</i> , 1995
	9,00 [1,02 ; 79,80]	Bliss <i>et al.</i> , 1998
		Halim <i>et al.</i> , 1997
Médicaments antiacides	3,20 [1,39 ; 7,34]	Nath <i>et al.</i> , 1994
Séjour en USI	39,20 [2,20 ; 713,00]	Brown <i>et al.</i> , 1990
Hospitalisation prolongée	14,90 [2,90 ; 140,70]	Brown <i>et al.</i> , 1990
	3,60 [1,00 ; 13,00]	Hutin <i>et al.</i> , 1993
	1,03 [1,02 ; 1,04]	Chang <i>et al.</i> , 2000
	1,03 [1,01 ; 1,05]	Harbath <i>et al.</i> , 2001
	1,04 [1,03 ; 1,06]	Baxter <i>et al.</i> , 2008
Durée de traitement antibiotique	16,10 [2,20 ; 117,00]	Brown <i>et al.</i> , 1990
Multiples antibiotiques	1,60 [1,10 ; 2,40]	Thibault <i>et al.</i> , 1991
	2,86 [1,38 ; 5,99]	Halim <i>et al.</i> , 1997
Intervention chirurgicale digestive	4,70 [1,00 ; 21,00]	Thibault <i>et al.</i> , 1991
Chimiothérapie	6 [1,51 ; 23,80]	Blot <i>et al.</i> , 2003
		Halim <i>et al.</i> , 1997
Proximité d'un patient infecté par <i>C. difficile</i>	1,86 [1,05 ; 3,28]	Chang <i>et al.</i> , 2000
IPP	1,23 [1,03 ; 1,48]	Baxter <i>et al.</i> , 2008

Tableau III : Facteurs de risque d'ICD statistiquement significatifs en analyse univariée et multivariée retrouvés dans la littérature

Plus récemment, Khanna et al. [26] ont répertoriés les facteurs de risque connus ainsi que les facteurs de risque émergents d'ICD identifiés en novembre 2012 (Tableau IV).

Age >65 y
Previous hospitalization and prolonged length of hospital stay
Nursing home or long-term care facility residence
Contact with active carriers
Antibiotic exposure
Increased risk with prolonged use or multiple antibiotics
Consumption of processed meat
Previous gastrointestinal surgery or endoscopic procedure
Presence of comorbid conditions
Malignancy and chemotherapy
Cystic fibrosis
Diabetes mellitus
Liver cirrhosis
Chronic kidney disease
Inflammatory bowel disease
Immunosuppression, immunodeficiency, or human immunodeficiency virus
Malnutrition
Hypoalbuminemia
Use of proton pump inhibitors
Solid organ or hematopoietic stem cell transplantation
Presence of gastrostomy or jejunostomy tube

Tableau IV : Facteurs de risque établis et émergents d'ICD [26]

3.1. Antibiothérapie

Dans plus de 95 % des cas, la prise d'antibiotique précède la survenue d'ICD [3]. C'est le premier facteur de risque exposant aux colites liées à *Clostridium difficile* [2]. Les antibiotiques provoquent la destruction de la flore intestinale anaérobie de barrière ce qui entraîne une diminution de la résistance à la colonisation par *Clostridium difficile*. Un antibiotique auquel *Clostridium difficile* est sensible *in vitro* peut induire une pathologie à ce germe. Le mécanisme incriminé est la persistance de formes sporulées de *Clostridium difficile*, le délai de quelques jours à quelques semaines entre l'arrêt de l'antibiothérapie et la survenue de l'ICD serait du au temps mis par ces formes sporulées pour retourner à l'état végétatif. Les premiers cas d'ICD ont été découverts suite à l'administration de clindamycine. Actuellement, tous les antibiotiques exceptés les aminosides par voie parentérale peuvent entraîner une ICD (Tableau V) [3].

Antibiotiques fréquemment incriminés	Antibiotiques peu fréquemment incriminés	Antibiotiques rarement incriminés
Ampicilline, Amoxicilline (+ acide clavulanique) Céphalosporines Clindamycine	Tétracyclines Sulfamides Triméthoprime Macrolides Chloramphénicol Fluoroquinolones	Aminosides Métronidazole Vancomycine

Tableau V : Classification des antibiotiques selon le risque d'ICD [3]

Les molécules les plus à risque sont la clindamycine, les céphalosporines et l'ampicilline associée à l'acide clavulanique. Le cotrimoxazole, la rifampicine, la tétracycline et les macrolides sont considérés comme des antibiotiques à moindre risque, en raison de leur faible activité sur la flore anaérobie du tube digestif.

L'extension du spectre des nouvelles quinolones de 3^{ème} génération, les fluoroquinolones telles que la moxifloxacine et la gatifloxacine aux bactéries anaérobies fait craindre un rôle de plus en plus important de ces nouvelles molécules dans la survenue d'ICD. La durée de l'antibiothérapie constitue aussi un facteur de risque d'ICD.

Par ailleurs, si les ICD apparaissent plus fréquemment après une antibiothérapie prolongée, elles peuvent survenir après une dose unique comme lors d'antibioprophylaxie chirurgicale [3].

Selon les études, les classifications relatives au niveau de risque des différents antibiotiques peuvent varier (Tableau VI). L'association de plusieurs antibiotiques et la durée prolongée de l'antibiothérapie sont des facteurs de risque supplémentaires d'ICD. Wistrom et al. [2] ont démontré que les patients traités par antibiotiques plus de 72 heures présentaient un risque de colite à *Clostridium difficile* significativement plus faible que le groupe traité moins de 3 jours.

Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Clindamycine		Métronidazole
Ampicilline	Fluoroquinolones	Vancomycine
Amoxicilline	Co-trimoxazole	Rifampicine
Céphalosporines	Macrolides	
	Tétracyclines	

Tableau VI : Risque relatif d'ICD liée à l'antibiothérapie [2]

3.2. Âge et comorbidités

Un âge supérieur à 65 ans (Figure 18) constitue un facteur de risque d'ICD pour plusieurs raisons :

- Pathologies sous jacentes plus sévères ;
- Diminution de la réponse humorale ;
- Mobilité réduite ;
- Modification de la résistance à la colonisation ;
- Hospitalisations répétées [3].

L'évaluation de la sévérité des comorbidités est réalisée grâce au calcul d'un score. Le score le plus fréquemment utilisé est le score de Horn appelé aussi index de Horn, il classe la sévérité des maladies sous-jacentes en 4 niveaux : asymptomatiques, modérées, majeures et catastrophiques. Il a été démontré que cet index était plus élevé chez les patients atteint d'ICD [27].

Les pathologies sous-jacentes les plus à risques sont :

- Pathologies cardiovasculaires : hypertension artérielle (HTA), fibrillation auriculaire (FA) ;
- Pathologies pulmonaires : obstruction bronchique, insuffisance respiratoire, pneumopathie ;
- Pathologies rénales : insuffisance rénale aiguë ou chronique, lupus érythémateux disséminé ;
- Diabète ;
- Colopathies ;
- Hémodialysé ;
- Hémopathies ;
- Cancers.

3.3. Hospitalisation prolongée

Une hospitalisation prolongée représente un facteur de risque d'ICD par la pression de colonisation et la transmission des souches entre patients hospitalisés. Les Odds-Ratios (OR) énoncés dans les différentes études varient de 1 à 3,6 %.

Plus de 66 % des patients colonisés par *Clostridium difficile* au cours d'une hospitalisation restent asymptomatiques. Shim et al. [2] ont observé que le risque de développer une colite aigüe à *Clostridium difficile* était moindre chez les sujets colonisés de manière chronique, en comparaison à des sujets non colonisés au long cours. Ainsi, une diarrhée aigüe survenant chez un sujet hospitalisé sous antibiotiques depuis plus de 3 jours doit systématiquement faire penser à une ICD [3].

3.4. Déficit immunitaire

Le risque de diarrhée après colonisation est 48 fois plus élevé chez les patients ayant une réponse immunitaire IgG anti-toxine A faible. De plus, le risque de rechute est plus élevé chez les patients présentant un taux sérique faible d'IgM anti-toxine A et d'IgG anti-toxine A après un premier épisode d'ICD [2].

3.5. Chimiothérapie

De nombreuses ICD ont été décrites après une chimiothérapie par méthotrexate, doxorubicine, cyclophosphamide ou 5-fluorouracile. Le rôle des chimiothérapies est sous-estimé pour deux raisons :

- La diarrhée est un effet secondaire fréquent de ces traitements et ne donne pas lieu systématiquement à une coproculture ;
- L'administration simultanée d'une antibiothérapie, notamment chez le patient neutropénique, peut masquer le rôle des chimiothérapies [3].

3.6. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP sont connus pour favoriser la colonisation du tractus gastro intestinal en altérant la flore digestive. L'acidité gastrique constitue un élément essentiel de la protection contre les infections digestives en permettant la destruction des pathogènes digestifs. L'hypothèse d'une association entre l'hypochlorhydrie et les ICD a été émise dès 1982. Les pompes à protons connues pour leur activité au niveau de la muqueuse gastrique ont été également décrites au niveau du colon. L'apparition de cas d'ICD chez des patients atteints d'infection à *Helicobacter pylori* et recevant un traitement par IPP confirme cette hypothèse.

Une analyse a porté sur 23 études (17 études cas-témoin et 6 études de cohorte) avec près de 300 patients inclus. L'incidence des diarrhées était augmentée de 65% chez les patients traités par IPP avec un risque global estimé à 1,654 ($p < 0,001$) [28]. La méta-analyse réalisée par Kwok et al. a porté, quant à elle, sur un total de 42 études (30 études cas-témoin et 12 études de cohorte) incluant 313000 patients. L'analyse regroupée de 39 études montre une association significative entre l'utilisation des IPP et le risque de développer une ICD (OR=1,74, $p < 0,001$). L'analyse des trois autres études a retrouvé un risque augmenté de rechute d'ICD associée avec les IPP (OR=2,51, $p = 0,005$). Ces deux méta-analyses suggèrent que l'utilisation des IPP est associée à un risque accru d'incidents d'environ 70%. Cependant, en raison des limites méthodologiques et de l'hétérogénéité des études analysées, aucune conclusion définitive concernant le lien de causalité ne peut être actuellement retenue [29].

De plus, il a été démontré que l'association d'un traitement par IPP avec une antibiothérapie et/ou une chimiothérapie augmentait significativement le risque de présenter une infection à *Clostridium difficile* [30].

3.7. Autres facteurs

Les facteurs entraînant une modification de l'écosystème digestif sont des facteurs de risque d'ICD : laxatifs, lavements barytés, anti-acides antiH₂, ralentisseurs du transit, chirurgie gastro-intestinale. Les facteurs modifiant la motilité intestinale peuvent aussi favoriser la survenue d'une ICD.

Les facteurs favorisant l'acquisition nosocomiale de la bactérie : hospitalisations prolongées ou répétées, densité importante en soins, promiscuité des patients sont aussi considérées comme facteurs de risque d'ICD [3].

Les autres facteurs de risque d'ICD sont la stase fécale et l'alimentation entérale par sonde naso-gastrique. Ils entraînent une pullulation microbienne et une rupture de la diversité commensale, ce qui est favorable à l'émergence des souches toxigènes de *Clostridium difficile* [2].

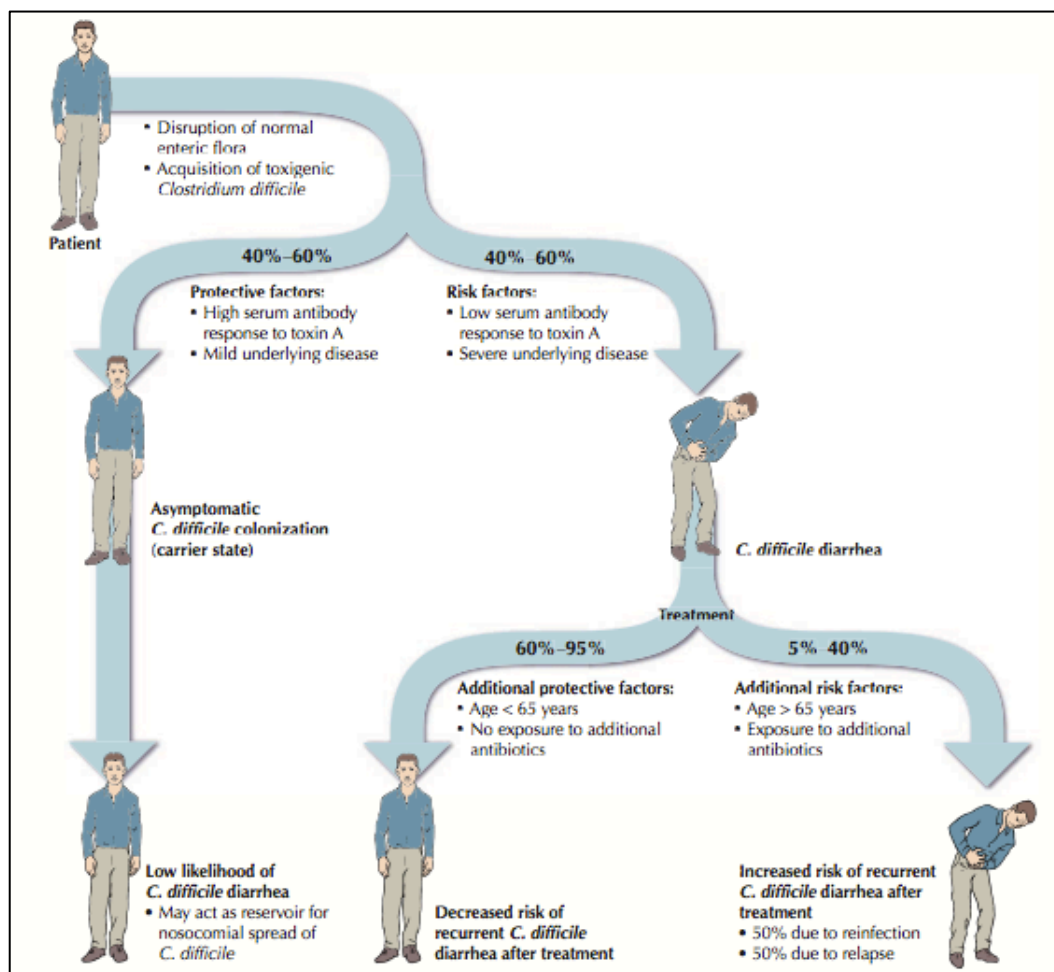


Figure 18 : Facteurs de risque de l'infection à *Clostridium difficile* [9]

3.8. Facteurs de risque de formes sévères d'ICD

L'étude réalisée par Timothy J. Henrich et *al.* [31] a permis d'identifier les facteurs de risque d'ICD sévères (Figure 19). Les patients présentant un ICD sévère présentaient un âge moyen de 70 ans contre 64 ans pour les patients présentant une forme d'ICD modérée. La proportion d'hommes et de femmes chez les patients atteints d'ICD sévères ou non ne varie pas significativement. Les autres variables qui ne diffèrent pas significativement entre ces deux groupes de patients sont : pathologies sous-jacentes (antécédents cardiovasculaires et pulmonaires), cancers, utilisation de corticostéroïdes, chimiothérapies et traitements immunosuppresseurs [31].

Les facteurs de risque influant de manière significative dans l'apparition de formes sévères d'ICD identifiés dans cette étude sont :

- Image anormale au scanner abdominal ;
- Hospitalisation dans les 30 jours précédents l'ICD ;
- Qualité insuffisante des soins infirmiers ;
- Taux de leucocytes supérieur à 20000/ μ L ;
- Taux d'albumine inférieur à 25 g/dL ;
- Glycémie supérieure à 150 mg/dL ;
- Créatininémie supérieure à 2 mg/dL ;
- Utilisation d'antibiotiques dans les 30 jours précédents l'ICD [31].

Variable	All patients, %†	Severe CDAD, % (n = 41)‡	Nonsevere CDAD, % (n = 295)	OR§	p value
Age >70 y	38.7	63.4	35.3	3.18	0.001¶
Female	48.2	51.2	47.8	1.15	0.807
Chemotherapy use§	16.1	9.8	16.9	0.53	0.343
Corticosteroid use§	25.6	31.7	24.7	1.41	0.444
Proton pump inhibitor use§	63.7	61.0	64.1	0.88	0.832
H2 blocker use	32.1	34.1	31.9	1.11	0.909
Enteral feeding	21.7	26.8	21.0	1.38	0.520
Parenteral feeding	3.3	2.4	3.4	0.71	1.000
Cardiovascular disease	41.7	53.7	40.0	1.74	0.135
Pulmonary disease	19.3	24.4	18.6	1.41	0.508
Diabetes	22.6	22.0	22.7	0.96	1.000
Renal disease	22.0	19.5	22.4	0.84	0.831
Hemodialysis	6.0	4.9	6.1	0.79	1.000
Immunocompromised	17.3	4.9	19.0	0.22	0.044¶
Malignancy	46.9	39.0	47.1	0.72	0.420
Small bowel obstruction or ileus	8.3	19.5	6.8	3.33	0.014¶
Abnormal abdominal CT scan	28.3	78.0	21.4	13.09	<0.001¶
Prior hospitalization	39.9	56.1	37.6	2.12	0.036¶
SNF/rehabilitation stay	22.9	36.6	21.1	2.17	0.043¶
Max glucose level >150 mg/dL	49.1	70.7	46.1	2.83	0.005¶
ALT >40 U/L	23.1	28.2	22.3	1.37	0.540
Min albumin level <2.5 g/dL	27.7	59.0	22.8	4.89	<0.001¶
Max creatinine level >2 mg/dL	22.0	41.5	19.3	2.96	0.003¶
Max leukocyte count >20,000/ μ L	28.3	53.7	24.7	3.52	<0.001¶
Mean max leukocyte count $\times 10^3$ / μ L	17.6	25.8	16.5	—	<0.001¶

*CDAD, *Clostridium difficile*-associated disease; OR, odds ratio; H2, histamine-2; CT, computed tomography; SNF, skilled-nursing facility; max, maximum; ALT, alanine aminotransferase; min, minimum.
†Total of 336 patients were included in analysis except for ALT (n = 286) and albumin (n = 295).
‡n = 39 for ALT and albumin.
§OR for severe CDAD in patients with positive *C. difficile* assay results; calculated for binary variables only (by χ^2 or Fisher exact test) with exception of mean leukocyte count (significance calculated using Mann-Whitney test of ranked data).
¶Statistically significant at $\alpha = 0.05$.

Figure 19 : Résultats d'une étude univariée déterminant les facteurs de risque d'ICD sévère [31]

L'étude plus récente publiée par Khanna et al. a permis de mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque d'infections sévères à *Clostridium difficile* (Tableau VII).

Age >65 y
Antiperistaltic or narcotic medication use
Underlying comorbid conditions
Immunosuppressive medication use
Acute kidney injury or chronic kidney disease
Chronic obstructive pulmonary disease
Altered mental status
Fever
Hypotension
Severe abdominal pain and/or distention
Ten or more bowel movements per day
Leukocytosis
Hypoalbuminemia
Ascites
Ileus
Presence of pseudomembranes

Tableau VII : Facteurs de risque et facteurs prédictifs de formes sévères d'ICD [26]

3.9. Facteurs de risque de récurrences d'ICD

Un âge supérieur à 65 ans, l'utilisation d'antibiotiques après le diagnostic d'ICD ainsi qu'une mauvaise hygiène de vie sont considérés comme des facteurs de risque de récurrences d'ICD. L'immunodépression fait aussi partie de ces facteurs de risque. En effet, Kyne et *al.* ont montré que les concentrations plasmatiques d'IgM anti-toxine A étaient significativement plus élevées chez les patients ayant présenté un seul épisode d'ICD que chez les patients présentant des récurrences d'ICD [32].

TABLE 3. Risk Factors for Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection
Age >65 y
Previous episodes of <i>C difficile</i> infection
History of severe <i>C difficile</i> infection
Increasing peripheral leukocyte count
Hypoalbuminemia
Fever
Presence of comorbid conditions
Inflammatory bowel disease
Ongoing or recurrent antibiotic exposure
Decreased serum anti-toxin A IgG
Use of acid suppression medications (controversial)

Tableau VIII : Facteurs de risque de récurrences d'ICD [26]

3.10. Facteurs protecteurs

Le portage asymptomatique de *Clostridium difficile* constituerait un facteur protecteur. Une flore bactérienne digestive intacte, une motilité intestinale normale ainsi qu'une barrière acide normale seraient les meilleures défenses contre une infection à *Clostridium difficile* [3].

4. Physiopathologie et pathogénie des ICD

La survenue d'une ICD dépend d'au moins 3 éléments :

- Diminution de la résistance à la colonisation ;
- Présence d'une souche de *Clostridium difficile* d'origine endogène ou exogène ;
- Sécrétion de toxines [3].

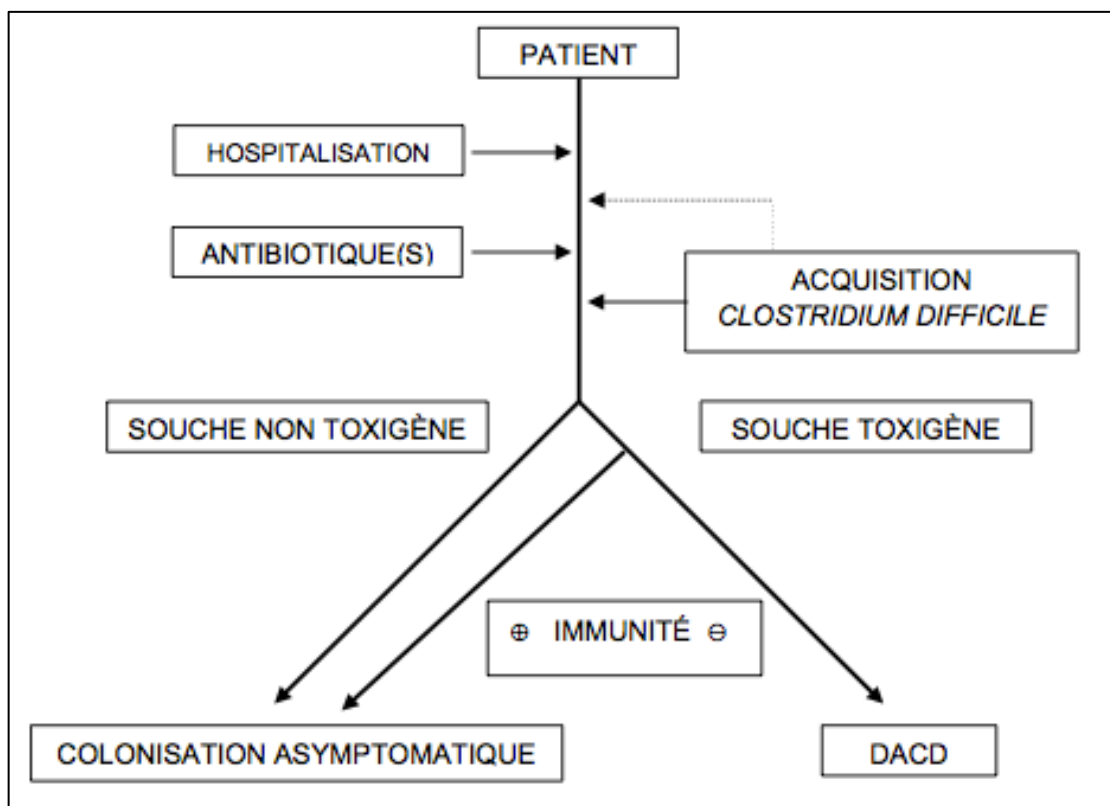


Figure 20 : Modèle théorique de pathogénèse de la diarrhée nosocomiale associée au *Clostridium difficile* [33]

Après exposition à un traitement antibiotique, la rupture de la diversité commensale de la flore intestinale entraîne une diminution de la résistance à la colonisation par le *Clostridium difficile*. Ainsi, si le germe est présent, il peut se multiplier dans la lumière colique et si l'on est en présence de germes toxigènes on assiste à la production de toxines A et/ou B [9] (Illustration 20).

Une fixation membranaire spécifique est rendue possible par la présence d'un ou de plusieurs récepteurs cellulaires à la toxine A sur le colonocyte. Ce récepteur est un glycopeptide qui serait absent chez les nourrissons. L'étape suivante est l'endocytose des toxines par les colonocytes via leurs récepteurs membranaires, ce qui entraîne une désorganisation du cytosquelette. Cela stimule le facteur de transcription nucléaire NFκB qui induit la mort cellulaire par apoptose [2].

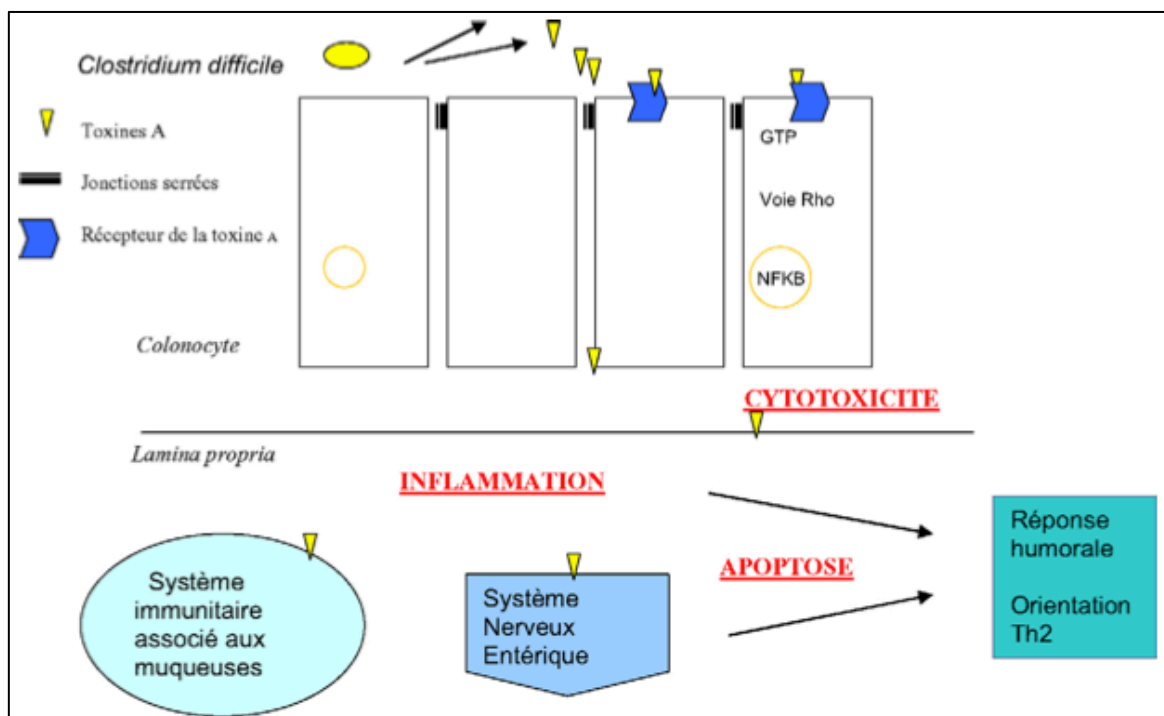


Figure 21 : Mode d'action de *Clostridium difficile* sur l'épithélium intestinal [2]

La toxine A est responsable de l'hypersécrétion intestinale (suite à l'augmentation de la sécrétion intestinale de chlore) et des lésions muqueuses. Elle entraîne une diminution de la synthèse protéique ainsi que des modifications structurales au niveau du cytosquelette. La toxine B semble renforcer l'action de la toxine A et a un effet très faible bien qu'une action synergique entre les deux toxines ait été démontrée [2].

Ces deux toxines glycolysent des protéines de bas poids moléculaire, les protéines Rho liant le GTP (Figure 21), ce qui entraîne leur inactivation par perturbation de la signalisation intracellulaire. L'afflux de polynucléaires neutrophiles intratissulaires et la sécrétion d'eicosanoïdes seraient causés indirectement par la sécrétion de toxine A.

En effet, elle induit la production de médiateurs pro-inflammatoires au sein de la *lamina propria*, ce qui active le système immunitaire épithélial et déclenche une réponse immunitaire humorale appelée Th2. Celle-ci est à l'origine de la production d'anticorps IgA puis IgG anti-*Clostridium difficile* [2]. La synthèse de chémokines comme l'IL8 entraîne aussi l'afflux de cellules pro-inflammatoires [2] (Tableaux IX et X). D'autres cytokines peuvent être secrétées telles que l'IL6, l'IL1b, les leucotriènes B4 et l'interféron alpha [9].

L'effet cytotoxique direct de la toxine A sur l'entérocyte se manifeste par la destruction de la bordure en brosse. Pour entraîner une colite pseudomembraneuse, les deux toxines A et B sont normalement indispensables, la toxine B étant 1000 fois moins cytotoxique n'est cependant pas toujours retrouvée. Par ailleurs, le système nerveux entérique serait impliqué dans la réponse aux effets entérotoxiques de la toxine A [2]. Le processus physiopathogénique est déclenché par l'intermédiaire d'un signal transépithélial dirigé vers les cellules neuro-immunes suite à la fixation de la toxine A à la surface de la muqueuse [2].

Proinflammatory mediators	Sources (cells or tissue)	Known or proposed functions
Melanin-concentrating hormone (MCH)	Intestinal tissue	Upregulation of IL-8 transcription
Reactive oxygen species (ROS)	Neutrophils	Direct damage of proteins and lipids, induction of IL-8 and ICAM-1
Cyclooxygenase-2 (COX-2)	Human colonocyte, human intestinal xenograft	Formation of PGE2
Prostaglandin E2 (PGE2)	Human colonocyte, human intestinal xenograft	Intestinal inflammation
Phospholipase A2	Rabbit ileal tissue, human T-84 cells	Synthesis of inflammatory lipid mediators
Platelet-activating factor (PAF)	Rabbit ileal tissue	Stimulation of fluid secretion by intestinal epithelial cells
Na ⁺ /H ⁺ exchanger (NHE)	Intestinal epithelial cells	Involvement in Na ⁺ absorption and fluid homeostasis
Angiotensin II (ANGII)	Rabbit ileal tissues	Regulation of intestinal secretion and absorption
Epidermal growth factor receptor (EGFR)	Human colonic epithelial cells	Activation of IL-8

Tableau IX : Médiateurs pro-inflammatoires impliqués dans l'entérototoxicité des toxines A et B [34]

Proinflammatory mediators	Sources (cells or tissue)	Known or proposed functions
IL-8	Intestinal epithelia, macrophages, peripheral blood monocytes	Neutrophil recruitment
GRO- α (growth-related oncogene)	Intestinal epithelia	Neutrophil recruitment
MIP-1 (macrophage inflammatory protein-1)	Intestinal epithelia, macrophages	Neutrophil recruitment
MIP-2 (macrophage inflammatory protein-2)	Intestinal epithelia, macrophages	Neutrophil recruitment
ENA-78 (epithelial neutrophil-activating peptide-78)	Intestinal epithelia	Neutrophil recruitment
MCP-1 (monocytes-chemotactic protein-1)	Intestinal epithelia	Neutrophil recruitment
ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)	Endothelial cells, neutrophils, epithelia	Neutrophil adhesion to endothelial cells
IL-1	Macrophages, dendritic cells,	Neutrophil recruitment, enhancing IL-8 production,
IL-6	Monocytes, dendritic cells	not specified
TNF- α	Macrophages, monocytes	Neutrophil recruitment
IFN- γ	Neutrophils	Enhancing chemokine and ICAM-1 expression
LB4 (Leukotriene B4)	Macrophages, mast cells	Neutrophil recruitment, activation of transient receptor potential vanilloid (TRPV1) and SP release
LC4 (Leukotriene C4)	Mast cells	Stimulation of fluid secretion by intestinal epithelia
RMCP II (rat mast cell protease II)	Mast cells	Indicator of mast cell activation
SP (substance P)	Intestinal neurons	Activation of mast cells and macrophages
CGRP (calcitonin gene-related peptide)	Intestinal neurons	Activation of mast cells and macrophages
NT (neurotensin)	Intestinal neurons	Activation of mast cells
VIP (vasoactive intestinal polypeptide)	Colonic submucosal neurons	Activated partially via an IL-1 β -dependent pathway (its role in the intestine is to increase motility)
PAR2 (protease activated receptor 2)	Enterocytes, neurons, endothelial cells, neutrophils	Intestinal inflammation
Inflammasome	Macrophages	IL-1 β production

Tableau X : Médiateurs pro-inflammatoires impliqués dans l'entérotoxicité des toxines A et B [34]

5. Clinique

Les infections à *Clostridium difficile* surviennent généralement dans les 15 jours suivant la prise d'un antibiotique. Le tableau clinique est très variable : de la diarrhée banale aqueuse, non sanglante, sans altération de l'état général jusqu'à la colite pseudomembraneuse pouvant se compliquer de perforation colique ou de mégacolon toxique [7]. Suivant les cas (CPM ou diarrhée simple), on observe une variation importante du taux d'isolement de la bactérie (Tableau XI).

Population étudiée	Taux d'isolement de <i>C. difficile</i> (%)	Présence de toxine (%)
Patients atteints de CPM post-antibiotiques	95-100	95-100
Patients atteints de diarrhées post-antibiotiques sans CPM	25-50	10-25
Adultes sains	< 3	< 1
Nouveau-nés sains	5-70	5-63

Tableau XI : Fréquence d'isolement de *Clostridium difficile* et de ses toxines dans les selles de différentes populations [3]

5.1. Portage asymptomatique

Seulement 3% des adultes sont porteurs sains de *Clostridium difficile* (Figure 22) et 1% sont porteurs de toxines dans les selles. En revanche, chez le nourrisson et le patient hospitalisé, la fréquence du portage asymptomatique de souches toxigènes et/ou de toxines est beaucoup plus élevée [35]. Cette proportion peut atteindre 10 à 25 % dans une population de patients hospitalisés [17].

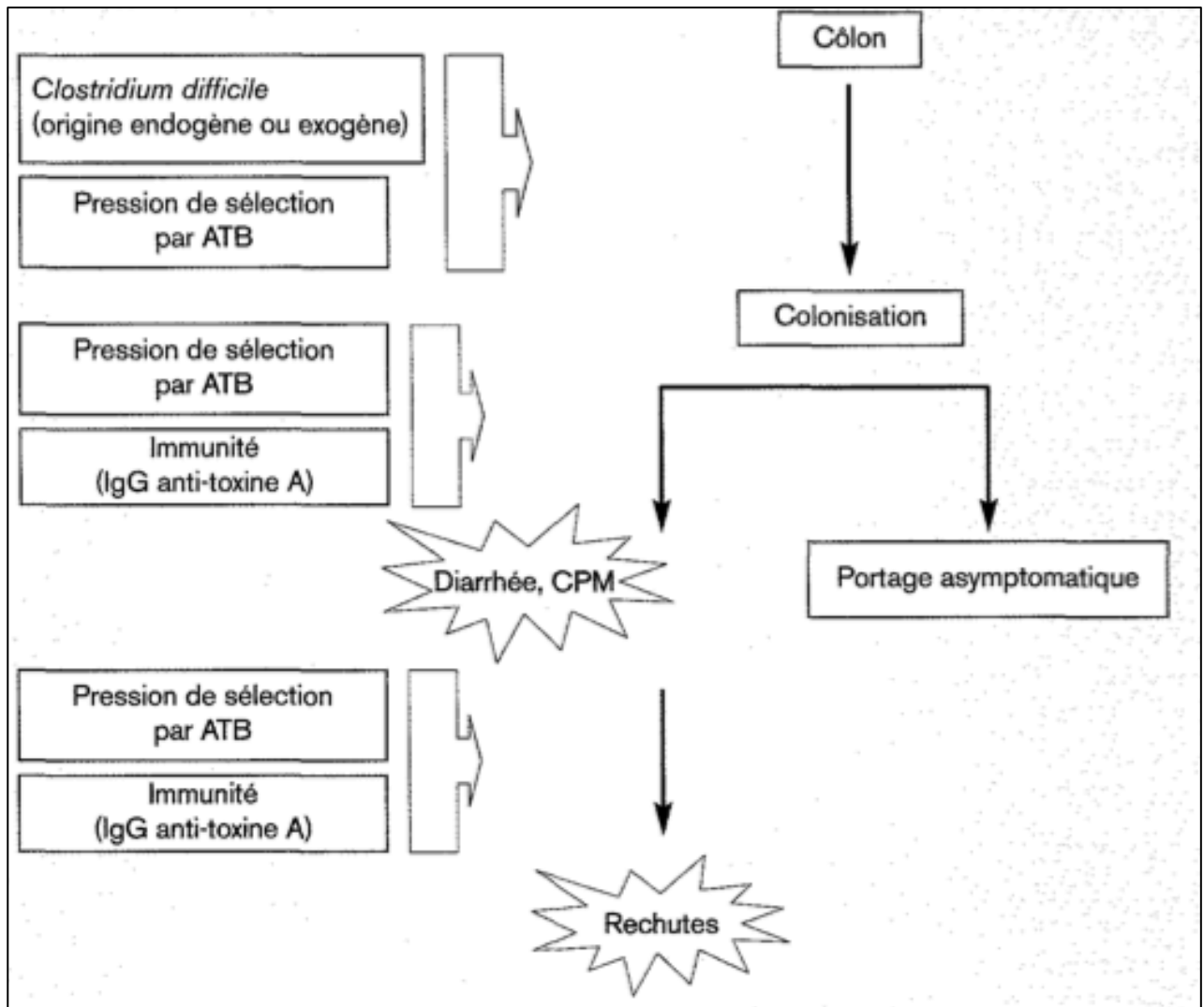


Figure 22 : Pathogénie des ICD [3]

5.2. Différentes manifestations digestives

On distingue trois groupes d'ICD distincts : les formes simples, les formes sévères et les CPM. Le diagnostic clinique est en général déterminé dans un contexte de diarrhée apparaissant quelques jours après l'instauration d'un traitement antibiotique, mais il peut être porté jusqu'à deux mois après le début de l'antibiothérapie [2]. Les cas d'ICD survenant chez des patients n'ayant reçu aucun traitement antibiotique sont rares [2].

5.2.1. Formes simples sans colite avérée

Le principal signe clinique est une diarrhée fécale nauséabonde avec au moins trois selles non moulées par jour, sans glaire, ni sang visible pouvant être accompagnée par une fièvre modérée [35]. La présence de rectorragies est assez inhabituelle (moins de 5 % des cas) et doit faire évoquer une autre cause associée [2].

Il n'y a pas d'altération de l'état général. L'endoscopie n'est pas nécessaire dans ce contexte clinique, elle mettrait en évidence une muqueuse d'aspect normal voir un érythème sans pseudomembrane, ni ulcération franche [35].

5.2.2. Colite pseudomembraneuse (CPM)

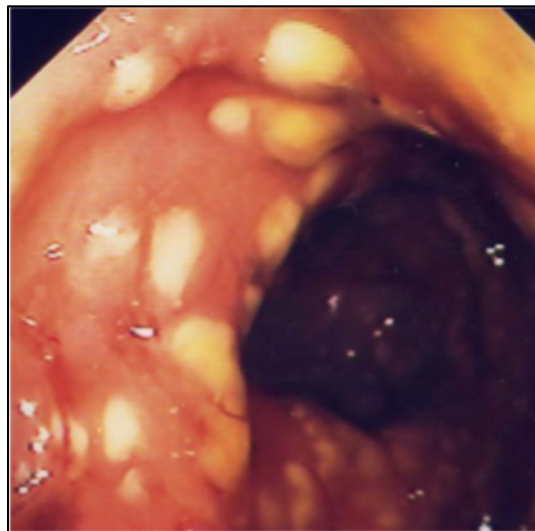


Figure 23 : Pseudomembranes à l'examen endoscopique [35]

Cette forme d'ICD représente moins de 10 % des infections à *Clostridium difficile* [17]. Elle débute par une diarrhée abondante avec une fréquence de sept selles ou plus par jour, ces selles sont hétérogènes et non sanglantes [35]. Dans plus de 65 % des cas, on observe une fièvre, et dans 70% des cas, le patient présente des douleurs abdominales (abdomen tendu et douloureux [35]) et des signes de déshydratation extracellulaire [3]. Les signes biologiques de l'inflammation : augmentation de la CRP et hyperleucocytose (souvent supérieure à 20000/mm³) sont habituellement présents. La radiographie de l'abdomen sans préparation montre une aérocolie diffuse.

La confirmation du diagnostic est endoscopique et microbiologique. À l'endoscopie, la muqueuse colique est recouverte de pseudomembranes, ce sont des plaques surélevées jaunâtres éparses ou confluentes selon le stade de la maladie, à l'origine d'ulcérations de la muqueuse [17] (Figures 23 et 24).

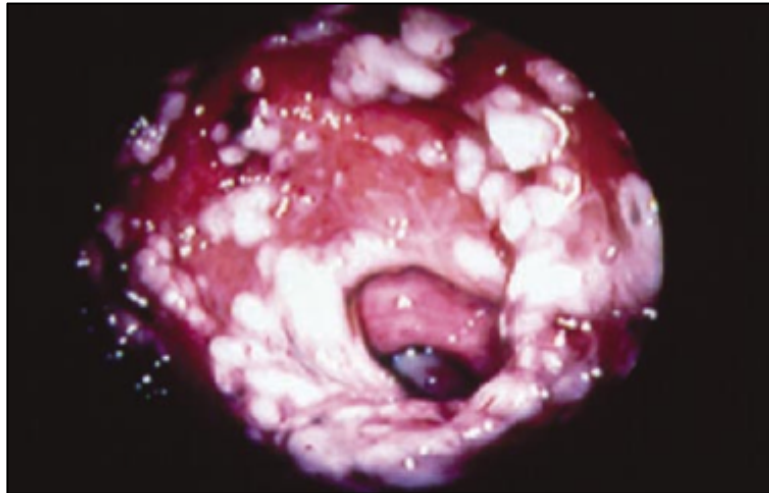


Figure 24 : Examen endoscopique : nodules blancs-jaunâtres de 2 à 10 millimètre de diamètre [15]

L'analyse histologique des biopsies de ces pseudomembranes met en évidence :

- une nécrose superficielle de la muqueuse ;
- un exsudat fibrino-leucocytaire ;
- une accumulation de débris tissulaires et de mucus.

Ces lésions sont retrouvées dans deux tiers des cas au niveau du rectum et sont observables aussi bien par simple rectoscopie au tube rigide que par coloscopie [35].

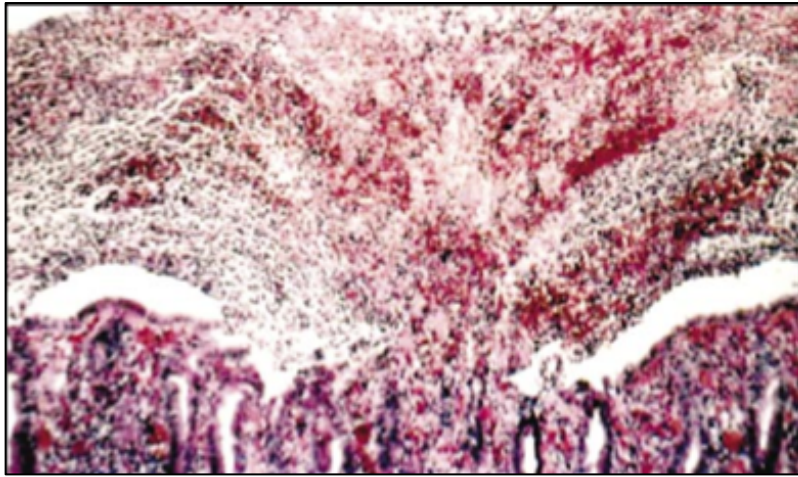


Figure 25 : Observation au microscope d'une « éruption volcanique » : l'exsudat contient de la fibrine, de l'albumine et des polynucléaires [15]

5.2.3. Complications :

Les complications possibles sont la colite fulminante [19], le choc septique, le mégacolon toxique (dilatation massive du colon) ou la perforation digestive [7]. Ces complications doivent faire l'objet d'une prise en charge médicochirurgicale [19]. La proportion de formes sévères est estimée à 10 % de l'ensemble des ICD [17].

On peut aussi observer une forme atypique d'iléus sans diarrhée préalable, il faut alors savoir évoquer le diagnostic, en particulier s'il s'agit d'un sujet âgé ayant précédemment reçu un traitement antibiotique [17].

De plus, les infections à *Clostridium difficile*, bien qu'elles ne soient pas reconnues comme maladies inflammatoires [17], ont été associées aux manifestations cliniques récurrentes des maladies inflammatoires du colon telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique [7]. La coloscopie avec exsufflation est indiquée en urgence pour le diagnostic de CPM et son traitement. Elle permettra d'écartier une colite ischémique ou infectieuse, une recto-colite hémorragique ou une maladie de Crohn [37].

De rares manifestations extradigestives ont été décrites : arthrites réactionnelles [38], abcès et bactériémies mais ces manifestations n'ont pu être mises en relation avec le statut HLA B27 du patient [17].

<p>Short-term outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> Toxic megacolon Colonic perforation Peritonitis with sepsis ? Increased hospitalization duration and costs Colectomy rates highly variable <p>Long-term outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> Increased UC related hospitalization and emergency room visits ? Escalation of medical treatment Increased rate of colectomy
--

UC : Ulcerative Colitis

Figure 26 : Complications à court et long terme des ICD [21]

5.2.3.1. Formes sévères d'ICD

D'après différentes études, les facteurs associés de manière significative à une forme sévère d'infection sont :

- Âge supérieur à 70 ans ;
- Rechutes ;
- Présence d'au moins deux comorbidités ;
- Hyperleucocytose supérieure à 20000/mm³ ;
- Hypoalbuminémie inférieure à 25 g/L ;
- Augmentation de la créatininémie ;
- Iléus ou inflammation colorectale au scanner.

Greenstein et *al.* ont montré que les facteurs prédictifs de colite fulminante nécessitant une prise en charge chirurgicale étaient :

- Numération leucocytaire supérieure à 16000/mm³ ;
- Antécédents de chirurgie dans les 30 jours ;
- Administration d'immunoglobulines polyvalentes ;
- Maladies inflammatoires du tube digestif [35].

Il existe plusieurs classifications des ICD en fonction des critères de sévérité, elles sont essentielles pour différentes raisons :

- Prise en charge optimale des patients ;
- Catégorisation uniforme des patients lors des études cliniques ;
- Comparaison internationale des données épidémiologiques.

À ce jour, il n'existe pas de consensus international et les classifications américaines diffèrent des classifications européennes (Tableau XII).

IDSA/SHEA (« Consensus d'experts ») [8]	ESCMID (« Opinions d'experts ») [93]
	Critères de sévérité (au moins un parmi les suivants)
<i>ICD de sévérité moyenne à modérée</i> Leucocytes < 15 000/mm ³ et créatinine < 1,5 × valeur de base	Fièvre > 38,5° C
<i>ICD sévère</i> Leucocytes > 15 000/mm ³ ou créatinine > 1,5 × valeur de base	Frissons Instabilité hémodynamique (incluant le choc septique) Signes de péritonite
<i>ICD compliquée</i> Hypotension, choc, iléus ou mégacôlon	Signes d'iléus Leucocytose > 15 000/mm ³ Augmentation créatinine > 50 % de la valeur initiale Pseudomembranes à l'endoscopie Distension colique (radiologie) Épaississement paroi colique (radiologie) Densité de la graisse péricolique (radiologie) Ascite sans autre explication

Tableau XII : Définition de la sévérité des ICD selon les recommandations américaines de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) / Society of Healthcare and Epidemiology of America (SHEA) et européennes de l'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [35]

Par ailleurs, il existe un score simple à calculer, si possible au lit du malade au moment du diagnostic, prédictif d'une évolution sévère (Tableau XIII). Il permet d'ajuster les traitements et de diminuer le risque de mortalité ou d'évolution vers des formes compliquées [35]. De plus, le délai entre l'apparition des symptômes et la confirmation du diagnostic doit être le plus court possible. Ainsi, la mise en place d'un traitement approprié doit se faire le plus rapidement possible, un retard pouvant entraîner une détérioration de l'état général du patient [17].

Critères	Maladie		
	Légère	Modérée à sévère	Sévère
# selles/jour	≤ de 4 selles (sans iléus)	4 à 8 selles	≥ 8 selles
Fièvre	Absente	37,5° C – 38,5° C	≥ 38,6° C
Leucocytose	Absente	15 - 19 x 10 ⁶ /L	> 20 x 10 ⁶ /L
Abdomen	Aucun signe de péritonite	Douleur abdominale marquée	Signes de péritonite
Complication	Aucune	Hémorragie digestive basse (Hémodynamie stable)	Hémorragie digestive basse instable Perforation colique Sepsis secondaire à la colite Détérioration de la fonction rénale

Tableau XIII: Critère d'évaluation de la sévérité des ICD et complications possibles [33] [40]

5.2.3.2. Mégacolon toxique

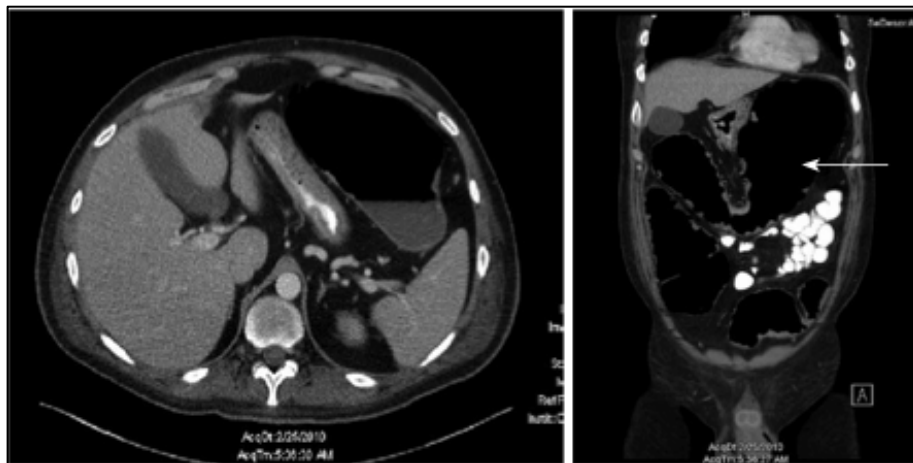


Figure 27 : Mégacolon toxique à l'examen tomodensitométrie abdominal

On parle de mégacolon toxique lorsque le diamètre du colon transverse dépasse 6 cm sur le cliché de l'abdomen sans préparation ou à l'examen tomodensitométrie. La diarrhée n'est pas toujours présente dans ce cas et on observe au scanner abdominal un épaississement des haustrations en « accordéon » dans 7 à 15 % des cas. Cet examen permet également de déterminer la présence d'une ascite : excellent marqueur de sévérité de la colite, en général associé à une hypoalbuminémie marquée (inférieure à 15 g/L). De plus, le scanner permet de détecter les perforations coliques en péritoine libre qui constitue une indication chirurgicale formelle de colectomie subtotalée en urgence [35].

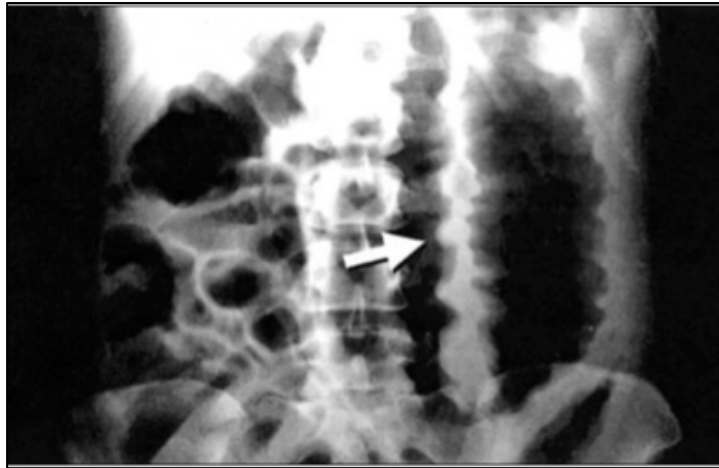


Figure 28 : Radiographie (abdomen sans préparation) d'un mégacolon toxique [15]

5.3. Récidives

La proportion de récurrences dans les deux mois suivants l'épisode initial est estimée à environ 20 % des patients présentant une ICD, malgré un traitement bien conduit par métronidazole ou vancomycine. Un patient présentant une première récurrence a davantage de risques de présenter des récurrences ultérieures et multiples. Le taux de récurrences a augmenté ces dernières années.

Dans la moitié des cas, les récurrences sont dues à la persistance de la souche initiale dans le tube digestif sous forme sporulée, on parle alors de rechute proprement dite. Pour l'autre moitié, il s'agit d'une réinfection par une souche différente de la souche initiale, acquise le plus souvent au cours d'une hospitalisation.

Un enquête de cohorte rétrospective incluant 282 patients, menée dans le Nord-Pas-de-Calais, met évidence que la majorité des récurrences est liée à la prise d'antibiotiques ou d'antisécroires intestinaux après l'arrêt des symptômes initiaux [41].

Les facteurs de risque de récurrences sont :

- Âge supérieure à 65 ans ;
- Administration concomitante d'antibiotiques ;
- Sévérité de la maladie sous-jacente (index de Horn) ;
- Durée prolongée d'hospitalisation [35].

Une équipe américaine [42] a mis en place une grille permettant le calcul du score prédictif de rechute d'ICD, et permettant ainsi d'anticiper et de prévenir une éventuelle récurrence à *Clostridium difficile* (Tableau XIV).

Factor		Scoring Criteria			Max	Min
Patient & health status	Age (y)	60–69	70–79	≥80		
	Score	1	2	3	3	0
	Emergency admission	Any emergency admission		1		
		AND previous MRSA+		1		
		AND/OR previous dialysis/chemotherapy		1	3	0
Severity of initial disease	Stool frequency	≥3 unformed stools/d ^a		1		
	Admission with CDI	Sample taken on day of inpatient admission		1		
	C-reactive protein ^b (mg/L)	<35	85–<160	≥160		
Score	–1	1	2	4	–1	
Past health care exposure	Type of past admission	Past gastroenterology admission	No past gastroenterology admission			
	Total inpatient duration before admission	Any past admission	>2–13 wk	>13 wk		
	Score	1	2	3	3	0
Antibiotic selection		(Elective admission OR community sample) AND previous MRSA isolated ^c		–1	0	–1
Susceptibility to diarrhea several wk after hospital exposure	Primary CDI 4–12 wk after hospital discharge ^d	Community sample or sample taken within ≤2 d of inpatient admission AND patient discharged from hospital 4–12 wk previously		2	2	0
Total					15	–2

Abbreviations: CDI, *Clostridium difficile* infection; Max, maximum; Min, minimum; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA+, MRSA positive.

^a “Mandatory” tests in our study taken to represent mild diarrhea with <3 unformed stools per day.

^b Score 0 if C-reactive protein not measured or not available at first CDI.

^c Proxy for receiving vancomycin ± gentamicin rather than co-amoxiclav or other provocative antibiotics for surgical prophylaxis or other treatment.

^d Infectious Diseases Society of America/Society for Healthcare Epidemiology of America indeterminate [15].

Tableau XIV : Score prédictif de rechute à *Clostridium difficile* [42]

6. Diagnostic

6.1. Recommandations sur la prescription de la recherche de *Clostridium difficile* dans les selles

6.1.1. Indications

Les critères cliniques pour prescrire une recherche de toxines de *Clostridium difficile* pour des patients adultes ou des enfants présentant une diarrhée aiguë survenant au cours d'une antibiothérapie sont détaillés dans la Figure 29.

Diarrhée persistant au-delà de 48 heures après l'arrêt de l'antibiothérapie. Diarrhée chez des patients pour qui l'arrêt des antibiotiques n'est pas envisageable. Diarrhée sévère (fièvre et/ou météorisme abdominale douloureux, altération de l'état général). Diarrhée chez des patients à risque (personnes âgées, immunodéprimés, insuffisants rénaux...).

Figure 29 : Critères cliniques de prescription d'une recherche de *Clostridium difficile* dans les selles des patients présentant une diarrhée aiguë survenant au cours d'une antibiothérapie ou dans les deux mois suivant l'arrêt de celle-ci [4]

À l'hôpital, *Clostridium difficile* est le principal agent responsable de diarrhée nosocomiale de l'adulte, c'est pourquoi il est recommandé de ne pratiquer que la recherche de *Clostridium difficile* sur les selles des patients hospitalisés depuis plus de trois jours et présentant une diarrhée [4].

D'après les données de l'étude ICD-RAISIN 2009 portant sur 103 établissements de court séjour, deux tiers des laboratoires réalisent encore le diagnostic d'ICD uniquement sur prescription spécifique du clinicien. Seuls 8,7 % des laboratoires recherchent systématiquement la présence de *Clostridium difficile* ou de ses toxines sur les selles correspondant à des diarrhées nosocomiales. Toute diarrhée d'origine nosocomiale et étant associée aux antibiotiques doit faire penser immédiatement au clinicien à une ICD [43].

6.1.2. Répétition de la recherche

La plupart du temps, la prescription d'une seule coproculture est suffisante. Cependant, en cas de négativité et de persistance des signes cliniques, une deuxième recherche améliore sensiblement le diagnostic d'environ 9 à 12 % [4]. Il n'a pas été démontré de gain diagnostique à répéter cette recherche dans les 7 jours suivant une première demande [4].

6.1.3. Echantillons de contrôle post-thérapeutique

Chez des patients traités et n'ayant plus la diarrhée, l'intérêt de pratiquer la recherche de toxines ou la culture est nul. Un résultat est retrouvé positif chez 40% des patients ayant répondu positivement au traitement. La persistance de diarrhée dans les 6 jours après l'instauration d'un traitement ne doit pas être considérée comme un échec thérapeutique. La guérison est déterminée sur des critères uniquement cliniques [4].

6.2. Transport et conservation de selles

Quelle que soit la technique, il est préconisé de maintenir les échantillons de selles dans un récipient hermétique à + 4°C. Freeman et *al.* ont étudié, sur une période de 56 jours, l'influence des conditions de conservation des échantillons sur la culture et sur la détection des toxines. La conservation à +4°C ou -20°C d'une suspension de selles en tampon PBS, avec éventuellement des cycles de congélation-décongélation multiples, n'ont pas eu d'effets sur la viabilité de *Clostridium difficile* ni de ses spores. En revanche, la conservation à température ambiante et la congélation à -20°C diminuent significativement l'activité de la cytotoxine. Pour garantir la bonne conservation d'un échantillon pour la détection des toxines et pour la culture, il est recommandé de le stocker à +4°C ou à -80°C. Cependant, il faut prendre en compte que certains fournisseurs de tests immuno-enzymatiques ne garantissent la validité de leur test que sur des selles collectées depuis moins de 3 jours et conservées à +4°C [4].

6.3. Prélèvements des échantillons

Cette étape est un élément primordial du diagnostic. Au laboratoire, seules les selles diarrhéiques (liquides ou molles) devraient être acceptées. Ces selles doivent être non moulées, c'est à dire prenant la forme du contenant. La recherche de toxines de *Clostridium difficile* peut aussi être effectuée à partir de liquide intestinal prélevé sous endoscopie [4].

La recherche de souche toxigènes chez des patients asymptomatiques, positives chez 3% de la population, n'est pas indispensable. En effet, le risque de présenter une ICD n'est pas directement lié à la colonisation intestinale à *Clostridium difficile*. D'après l'étude réalisée par McFarland, Mulligan et Kwok [4], 21% des patients hospitalisés acquièrent *Clostridium difficile* au cours de leur hospitalisation et seulement 37% présenteront une manifestation clinique (diarrhée) liée à l'infestation par ce germe. Il est inutile de chercher à dépister des patients porteurs dans le but d'éliminer leur portage, la vancomycine et le métronidazole n'ayant aucune indication à l'éradication de *Clostridium difficile* [4].

6.4. Méthodes diagnostiques

Les différentes méthodes diagnostiques sont résumées dans la Figure 30.

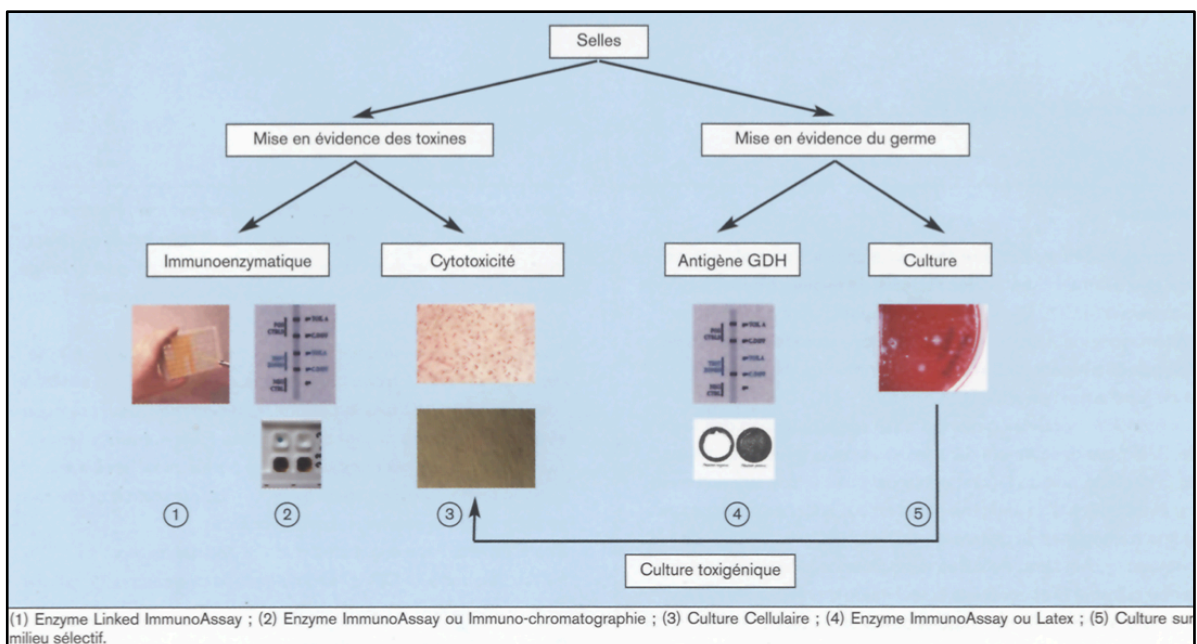


Figure 30 : Schéma général des techniques utilisées dans le diagnostic des ICD [4]

6.4.1. Examen microscopique

La réalisation d'une coloration de Gram d'un frottis de selles d'un patient atteint d'une ICD montre une flore déséquilibrée composée majoritairement de bacille à Gram positif (Figure 31), on note la présence de forme sporulée [4].

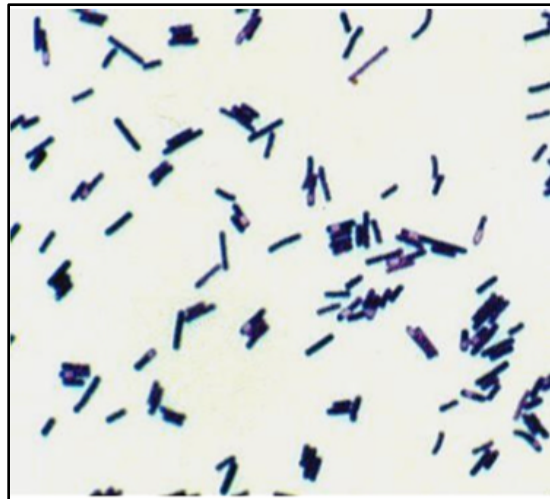


Figure 31 : *Clostridium difficile* à la coloration de Gram [43]

6.4.2. Mise en évidence de la bactérie

6.4.2.1. Mise en évidence de la glutamate déshydrogénase (GDH)

La glutamate déshydrogénase est une enzyme produite par les souches de *Clostridium difficile*. Elle peut être détectée dans les selles soit par agglutination de particules de latex soit par méthode immuno-enzymatique (IEA), ces tests IEA peuvent se présenter sous forme unitaire ou sous forme de plaques de micro-titration. Ils sont simples et rapides d'exécution [4].

Cette méthode a une sensibilité de l'ordre de 88 à 89 % par rapport à la culture toxigénique. La sensibilité des tests immuno-enzymatiques est de l'ordre de 90% alors que celle des tests d'agglutination de particules de latex est moins bonne. On observe une très bonne corrélation entre la détection de la GDH et la culture sur milieux sélectifs [43].

Méthodes					
	Test de cytotoxicité	Tests immuno-enzymatiques détectant les toxines	Biologie moléculaire	Culture toxigénique	GDH
Cible	Toxine B (+ Toxine A)	Toxine A ou toxines A + B	<i>tcdB</i> et/ou <i>tcdA</i>	Isolement de la bactérie et détermination de son pouvoir toxigène in vitro	Glutamate deshydrogénase (GDH)
Avantages	Sensibilité ++ Spécificité +++ Méthode de référence	Spécificité +++ Rapidité	Sensibilité +++ Rapidité Identification présumptive du clone 027 (Xpert <i>C. difficile</i> , Cepheid)	Sensibilité +++ Méthode de référence Permet de réaliser un antibiogramme et de typer les souches	Sensibilité +++ Rapidité Excellente VPN
Inconvénients	Long (min 48 h) Absence de standardisation et infrastructure lourde Neutralisation de l'ECP	Coût ++ Faible sensibilité	Coût +++ Peu spécifique (détection des porteurs asymptomatiques de souches toxigènes) Présence d'inhibiteurs de la Taq polymérase dans les selles	Long Peu spécifique (détection des porteurs asymptomatiques de souches toxigènes)	Coût + Peu spécifique (détection des souches toxigènes et non toxigènes)

ECP : effet cytopathogène ; VPN : valeur prédictive négative.

Tableau XV : Méthodes de diagnostic des ICD : avantages et inconvénients [43]

Malgré une bonne spécificité de ce test vis-à-vis de la bactérie, la GDH peut être produit aussi bien par les souches toxigènes que par les souches non-toxigènes, ce qui en fait un excellent marqueur de la présence de souche de *Clostridium difficile* dans les selles mais ne permet en aucun cas de déterminer le caractère toxigène ou non de la souche détectée [4].

Cette méthode a une excellente valeur prédictive positive (VPP) et représente une excellente méthode de dépistage (Tableau XV). Un résultat négatif au test de la GDH permet d'exclure le diagnostic d'ICD. Cependant, cette sensibilité pourrait varier suivant le PCR-ribotype, elle serait plus faible que celle de GeneXpert pour les PCR-ribotypes autres que le ribotype 027 [43].

Enfin, il ne faut pas oublier les réactions croisées avec d'autres *Clostridium* tels que le *Clostridium sporogenes* [4].

6.4.2.2. Isolement

6.4.2.2.1. Milieux de culture

Il existe différents milieux de culture permettant l'isolement de *Clostridium difficile*. La gélose sélective CCFA (Cyclosérine Céfoxitine Fructose Agar) contient de la cyclosérine, de la céfoxitine, du fructose, du jaune d'œuf et du rouge neutre. L'ajout d'antibiotique à une base gélosée permet l'isolement sélectif de 2000 organismes parmi un total de 6.10^{10} bactéries par gramme de selles. Les concentrations des agents sélectifs peuvent être réduites de 500 à 250 mg/L pour la cyclosérine et de 16 à 8 mg/L pour la céfoxitine, mais certains auteurs préconisent la concentration d'origine de cyclosérine c'est-à-dire 500 mg/L et une pré-incubation de 4 heures du milieu en atmosphère anaérobie [4].

6.4.2.2.2. Sélection des formes sporulées et enrichissement

Certains auteurs recommandent dans un premier temps de procéder à un choc thermique ou à un choc alcoolique, permettant la sélection de spores de *Clostridium difficile* résistantes à ces traitements, puis d'utiliser les milieux contenant des facteurs de germination. Ce procédé constitue une méthode sensible, notamment dans le cadre de la recherche de porteur sain [43]. En revanche, les méthodes préconisant la seule utilisation d'un choc thermique ou de traitement par l'éthanol sont moins sensibles que l'ensemencement direct sur milieu sélectif [4].

On trouve aussi sur le marché des géloses cœur-cervelle enrichie par 5% de sang de mouton (milieu CCA modifié). D'autres milieux contiennent du tauro-cholate ou du lysozyme, ce qui favorise la germination des spores et permet d'augmenter la sensibilité de cette méthode [43]. Le milieu TCCFA correspond à l'addition de 0,1% de tauro-cholate de sodium de haute pureté à une gélose CCFA, et permet, non seulement le même recouvrement des formes végétatives que le milieu CCFA, mais aussi l'augmentation d'un facteur 100 du taux d'isolement des spores. Ce milieu n'est pas commercialisé en raison de son délai très court de péremption mais serait utile dans le cas d'ICD traitée par

vancomycine ou métronidazole où la bactérie est majoritairement présente sous forme sporulée [4].

Une étude réalisée en 2010 par Rousseau et al. [44] a comparé trois milieux pour la culture de *Clostridium difficile* afin de tester l'intérêt des milieux favorisant la germination des spores. Cent trente selles prélevées dans un but diagnostic chez des patients symptomatiques ont été analysées de façon prospective pour la recherche de *Clostridium difficile*. Elle a confirmé l'intérêt d'associer au milieu commercial CLO (BioMérieux) performant pour l'isolement de *Clostridium difficile*, un milieu favorisant la germination des spores tels que le milieu CCTa (gélose Columbia supplémentée avec de la céfoxitine et de la cyclosérine, du sang de cheval défibriné 5 % v/v et du taurocholate de sodium à 1 %) ensemencé après choc alcoolique. Cela permettrait d'augmenter la sensibilité de détection en s'affranchissant des conditions de conservation et de transport [44].

6.4.2.2.3. Identification

(i) Aspects macroscopique et microscopique des colonies

L'incubation des milieux sélectifs se déroule en atmosphère anaérobie c'est-à-dire 80% d'azote N₂, 10% d'hydrogène H₂, et 10% de dioxyde de carbone CO₂ pendant une durée de 48 heures à une température de 37°C.

On observe alors des colonies de 5 à 10 millimètres de diamètre, plates, circulaires, à bords irréguliers, jaunes ou blanches à grises, non hémolytiques, d'aspect caractéristique en tache de bougie. La coloration de Gram met en évidence des bacilles à Gram positif sporulés présentant une spore terminale ou subterminale peu déformante d'apparition rapide sur milieu solide (Figure 32).

L'identification présomptive repose sur cinq caractères :

- Métabolisme anaérobie strict ;
- Aspect morphologique des bactéries à la coloration de Gram ;
- Aspect de « verre brisé, fritté » des colonies à la loupe binoculaire ;
- Odeur caractéristique de « crottin de cheval » due à l'émission de crésol ;
- Fluorescence vert chartreuse en lumière UV à 360 nm.

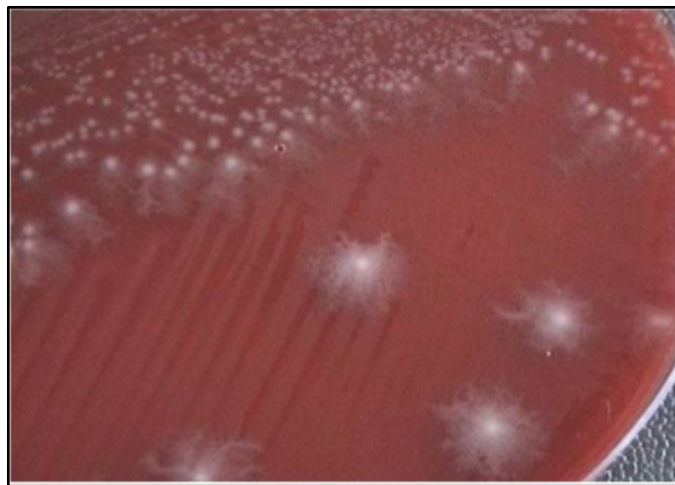


Figure 32 : Aspect de *Clostridium difficile* en culture

(ii) Caractères biochimiques

L'analyse des caractères biochimiques permet l'identification définitive de *Clostridium difficile*, elle est réalisée grâce aux galeries pour bactéries anaérobies : galeries API20A® (bioMérieux) ou Rapid 32A® (bioMérieux). Elles permettent après 4 heures d'incubation en aérobiose à 37°C d'étudier l'équipement enzymatique de *Clostridium difficile*. La proline mise en évidence par un disque de proline et la leucine arylamidase sont les enzymes les plus fréquemment retrouvées [4]. On peut aussi analyser qualitativement et quantitativement les acides gras volatils (acide caproïque) par chromatographie en phase gazeuse. L'identification peut être réalisée par l'utilisation de test d'agglutination avec un latex sensibilisé par un antigène de paroi commun à *Clostridium difficile*, *Clostridium sordellii* et *Clostridium bifermentans*. Enfin on peut utiliser la PCR ARN16S [43].

6.4.3. Mise en évidence des toxines dans les selles

6.4.3.1. Test de cytotoxicité des selles (CTA)

Le CTA est considéré comme le gold standard historique choisi par la Food Drug Administration (FDA). L'objectif est de détecter l'effet cytopathogène produit par la toxine B (Figure 33), manifesté par la ballonnisation des cellules [43].

Il s'agit d'inoculer un filtrat stérile d'une suspension de selles sur une culture cellulaire. On peut utiliser différentes lignées cellulaires :

- cellules fibroblastiques animales ou humaines (W138, MRC-5, L929) ;
- cellules rénales (BHK21, AGMK, VERO) ;
- cellules CHO, MacCoy, Hela, Hep-2 [4].

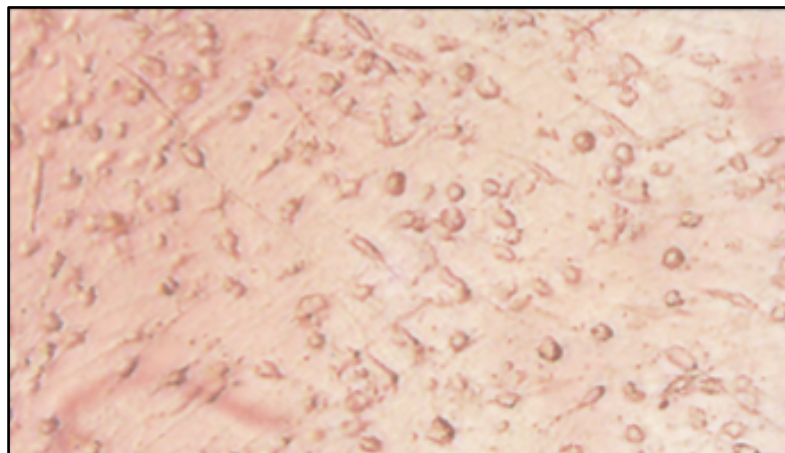


Figure 33 : Test de cytotoxicité sur cellules MRC-5 [4]

La durée d'incubation est de 24 à 48 heures dans une atmosphère enrichie en CO₂ et à une température de 37°C. On observe ainsi la ballonnisation des cellules qui s'arrondissent et se détachent. La déglobulisation des cellules entraîne une augmentation de leur réfringence. La toxine B, étant mille fois plus cytotoxique que la toxine A, est responsable de cet effet cytopathogène [4].

Cette méthode est sensible, avec un seuil de détection de l'ordre du picogramme, mais la sensibilité de cette méthode peut varier suivant la lignée cellulaire utilisée (la plus sensible étant la lignée Vero). La sévérité de l'ICD n'étant pas corrélée à la quantité de toxines, le titrage de la toxine B ne présente aucun intérêt. Les valeurs prédictives positives et négatives de ce test sont respectivement de l'ordre de 80 à 100 % et de 95 à 100 % [4].

C'est une méthode peu coûteuse, simple et facile à réaliser, ce qui en fait la méthode diagnostique de référence d'une infection à *Clostridium difficile* [4].

Ce test comporte néanmoins quelques inconvénients, parmi lesquels la longue durée d'incubation allant de 24 à 48 heures [43]. De plus, afin de s'assurer de la spécificité de l'effet cytopathogène, il est nécessaire de neutraliser l'effet cytopathogène obtenu à l'aide d'un antisérum anti-*Clostridium difficile* ou anti-*Clostridium sordellii* [4].

L'absence de standardisation (dilution initiale, volume du filtrat inoculé), la nécessité d'une infrastructure importante permettant la réalisation de culture cellulaire ainsi que la difficulté d'approvisionnement en antisérum anti-*Clostridium difficile* non commercialisé en France sont trois inconvénients d'importance non négligeable [4].

Des essais de quantification de l'effet cytopathogène ont été effectués. La technique du Real Time Cell Analysis (RTCA) utilise la technologie de l'impédance électronique. Cette méthode permet de détecter les changements de morphologie des cellules (Figure 34) [43].



Figure 34 : Effet cytopathogène lié à *Clostridium difficile* [4]

6.4.3.2. Méthodes immuno-enzymatiques

Les techniques de détection immuno-enzymatique sont nombreuses et résumées dans le tableau XVI. Tous les kits de détection immuno-enzymatique ne sont pas commercialisés en France, la plupart détecte seulement la toxine A. Récemment, des trousseaux permettant la détection des toxines A et B simultanément ont été mis au point [4].

L'existence de souche ne produisant que la toxine B (souches toxine A-négatives et toxine B-positives A-B+) a rendu le développement de ces kits indispensable. La prévalence de ces souches à l'origine d'épidémies est variable suivant les pays. L'absence d'une partie du gène codant pour la toxine A rend la détection de ces souches par ces tests impossible. L'épitope codé par cette région manquante ne pourra pas être reconnu par l'anticorps utilisé par les tests IEA [43].

Ces tests sont simples et rapides, le résultat est connu entre 30 min [43] et 3 heures [4], ce qui permet d'instaurer un traitement précoce et de mettre en place dans les plus brefs délais des précautions barrière pour éviter la dissémination de la bactérie [45]. Leur spécificité est élevée, supérieure à 97 %, on note cependant une fréquence élevée de résultats indéterminés [4]. Leur sensibilité est faible, elle varie de 72 à 82 % par rapport au test de cytotoxicité et de 52 à 66 % par rapport à la culture toxigénique. Elle serait variable suivant le type de souche et serait plus faible que celle de GeneXpert pour les PCR ribotypes 002, 027 et 106 [43].

Plusieurs formes sont disponibles : les test en plaque de 96 puits [43] ou les test unitaires chromatographiques comme le test Triage® qui permet la détection de la toxine A couplée à celle de la glutamate déshydrogénase [4].

Le coût de ces tests reste élevé et ils demeurent négatifs dans 10 % des cas d'ICD par rapport aux critères cliniques ou à la détection de la toxine B par l'ECP [4]. Ces tests immuno-enzymatiques ne représentent donc qu'une excellente alternative dans le diagnostic des ICD pour les laboratoires de bactériologie ne disposant pas d'infrastructure permettant la culture cellulaire. Ils sont pourtant utilisés par presque 39 % des laboratoires français comme seul moyen diagnostique [43].

Nom	Fabricant (*Distributeur)	Technique	Antigène dépisté	Sensibilité % [références]
Culturette brand toxin CD [®]	Becton Dickinson	ELISA	Toxine A	54-73 [12, 31]
Premier Toxin A [®]	Méridian	ELISA	Toxine A	84-93 [2, 35]
Prima A	Bartels	ELISA	Toxine A	82-95 [15, 30]
Tox A test	Techlab	ELISA	Toxine A	77-99 [2, 31]
Vidas CD ToxA II [®]	bioMérieux	ELIFA	Toxine A	62-70 [30, 32]
Cytoclone A+B	Méridian	ELISA	ToxA/B	} 71-89 [21, 30]
Premier Toxins A&B [®]	Méridian	ELISA	ToxA/B	
Ridascreen CD Toxin A/B	R-biopharm	ELISA	ToxA/B	57 [31]
Tox A/B test	Techlab	ELISA	ToxA/B	66-93 [1, 19]
Culturette brand CDT [®]	Becton Dickinson	Latex	GDH	23 [31]
ImmunoCard CD [®]	Méridian	EIA (unitaire)	GDH	84 [28]
Clearview C DIFF A	Unipath	IC (unitaire)	Toxine A	70-91 [9, 23]
ColorPac Toxin A	Becton Dickinson	IC (unitaire)	Toxine A	89 [31]
ImmunoCard STATITox A [®]	Méridian*	IC (unitaire)	Toxine A	- [**]
Test CD Toxine A [®]	Oxoid	IC (unitaire)	Toxine A	-
Toxin A Sign [®]	Servibio*	IC (unitaire)	Toxine A	-
ImmunoCard Tox A	Méridian	EIA (unitaire)	Toxine A	56-74 [23,30]
Triage CD panel [®]	Biosite	EIA (unitaire)	Toxine A +GDH	52-79 [1, 5] 91-93 [1, 5]
Immunocard Tox A/B [®]	Méridian	EIA (unitaire)	Toxine A/B	89 [*]

[®] Trousses commercialisées en France.
* Évaluation < 300 échantillons
** Données personnelles.
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay ; ELIFA : Enzyme Linked Immunofluorescent Assay (automate); EIA : Enzyme ImmunoAssay ; IC : Immuno-Chromatographie.

Tableau XVI : Principaux tests de détection de *Clostridium difficile* ou de ses toxines à partir des selles (liste non exhaustive) et leur sensibilité par rapport au test de cytotoxicité

[4]

6.4.3.3. Détermination du pouvoir toxinogène

Plusieurs méthodes permettent de mettre en évidence le caractère toxinogène d'une souche de *Clostridium difficile*. La méthode de référence est le test de culture cellulaire à partir d'une suspension dense de colonies de *Clostridium difficile* ou d'un bouillon ensemencé. Le pouvoir toxinogène peut aussi être déterminé par PCR (Polymerase Chain Reaction). Après extraction de l'ADN, les gènes des toxines A et B pourront être directement ciblés à partir des colonies. La troisième méthode consiste à réaliser un test IEA à partir de colonies de *Clostridium difficile*. Cette dernière n'est pas toujours validée par les fabricants.

L'existence de co-infections par des souches toxinogènes et des souches non-toxinogènes rend indispensable d'étudier au minimum cinq colonies différentes [43].

6.4.4. Les méthodes moléculaires

6.4.4.1. L'amplification génique

Les techniques de PCR sont utilisées pour rechercher les gènes des toxines A et B à partir d'échantillon de selles. Auparavant, cette technique était limitée par la présence de nombreux inhibiteurs de la Taq polymérase et par le temps d'obtention des résultats [4]. Actuellement, l'amélioration des techniques d'extraction d'ADN et le développement de la PCR en temps réel rendent ces protocoles plus simples et plus rapides [4].

Depuis 2011, de nombreux tests de PCR en temps réel sont apparus sur le marché. Les tests BDGeneOhm C. diff et Prodesse ProGastro cd détectent une région conservée du gène codant pour la toxine B [46]. Le test RIDAGENE R-BioPharm permet la détection simultanée des toxines A et B dans les selles ainsi que celle de fragments spécifiques de *Clostridium difficile*. Le test Cepheid Xpert C.difficile permet lui, la détection simultanée des gènes codant pour la toxine B, des gènes codant pour la toxine binaire ainsi que la délétion en position 117 sur le gène tcdC, marqueur présomptif de la souche 027 [47].

Ces tests sont rapides, les résultats peuvent être obtenus en une heure. Ils ont une sensibilité moyenne de 92 % comparée au CTA et de 86 % comparée à la culture toxigénique [43]. La sensibilité est de l'ordre de $5 \cdot 10^4$ UFC par gramme de selles (Tableau XVII) [4].

Parmi les inconvénients, on note :

- le prix élevé de cette méthode ;
- le risque élevé de faux négatifs suite aux mutations ou délétions au niveau des cibles des souches étudiées ;
- la faible valeur prédictive positive de ces techniques.

Par ailleurs, la souche 027 n'est pas la seule souche responsable de formes sévères d'infections, d'autres souches comme les ribotypes 018 et 056 peuvent être associées à des complications.

De plus, ces méthodes ne détectent pas les toxines libres des souches de *Clostridium difficile* dans les selles mais seulement les gènes codant pour les différentes toxines. Enfin, l'interprétation peut être difficile étant donné la fréquence élevée à la fois du portage asymptomatique d'une souche de *Clostridium difficile* toxigène et des symptômes de la diarrhée chez les personnes âgées. La sélection appropriée des échantillons et l'histoire clinique restent donc primordiales pour une bonne interprétation des résultats.

6.4.4.2. La technologie LAMP : Loop-Mediated Isothermal DNA Amplification

Elle correspond à la technique de l'amplification isotherme de l'ADN facilitée par boucle. Le test Illumigène TM C. difficile (Illumigène C. difficile, Meridian Bioscience) utilise cette technique et détecte une partie conservée du gène codant pour la toxine A qui est présente chez les souches toxigènes y compris les souches A-B+.

Les sensibilité et spécificité rapportées sont respectivement de 91,8 % et 99,1 % par rapport à la culture toxigène. C'est une méthode rapide et peu coûteuse, qui pourrait devenir une alternative intéressante pour les laboratoires de bactériologie ne disposant pas de structure permettant la culture cellulaire [43].

6.4.5. La sérologie

La mise en évidence des anticorps sériques anti-toxines peut être réalisée par réaction de neutralisation de l'effet cytopathogène ou par technique ELISA [4], mais aucun test permettant le dosage de ces anticorps n'est actuellement disponible. L'interprétation d'une sérologie est difficile étant donné que les IgG anti-toxines A et B sont détectées dans environ deux tiers de la population mondiale. De plus, lors d'une infection symptomatique, on relève une augmentation du taux d'IgG anti-toxine A dans seulement 11 à 68 % et une augmentation du taux d'IgG anti-toxine B dans 44 à 71 % des cas, ce qui rend l'interprétation d'une sérologie difficile.

Aussi, chez les patients présentant une forme sévère ICD, on observe une réponse immunologique systémique de type IgG et locale de type IgA plus faible. Les patients présentant une bonne réponse immunologique lors d'un premier épisode présentent un taux de rechute plus faible [43].

6.5. Algorithmes

Une étude réalisée dans 212 laboratoires de 8 pays européens a montré que la fréquence des laboratoires réalisant le diagnostic d'ICD était de 87,7 % en 2000 [4]. Cette étude a montré que 93% des laboratoires détectent les toxines dans les selles, avec dans 79 % des cas une technique immuno-enzymatique. La culture est pratiquée dans 55 % des cas. Aux Etats-Unis, une étude de ce type rapporte que 71 % des laboratoires américains utilisent les tests immuno-enzymatiques [4].

Un diagnostic rapide des ICD est souhaitable afin de mettre en place rapidement un traitement spécifique dans les formes sévères et d'assurer la mise en place de mesures prophylactiques dans l'établissement de santé concerné.

L'apparition d'épidémies d'ICD a permis le développement de nouvelles technologies, donnant un large choix de méthodes diagnostiques. Cependant, aujourd'hui, aucune méthode n'est à la fois rapide et fiable et à un faible coût :

- La culture toxigénique et le test de cytotoxicité des selles sont trop longs ;
- La spécificité de la GDH n'est pas assez bonne ;
- Les tests IEA ne sont pas assez sensibles ;
- Les tests de biologie moléculaire ont un coût trop élevé.

Afin de pallier à cette insuffisance, des algorithmes ont été créés (Figure 35), leur but est de trouver le meilleur compromis entre coût, rapidité, sensibilité et spécificité.

Les recommandations européennes et américaines préconisent un algorithme en deux, voire trois étapes. Le premier test doit être caractérisé par une très bonne sensibilité et une valeur prédictive négative excellente afin d'éliminer rapidement les cas négatifs et d'écarter le diagnostic d'ICD. On utilise habituellement la détection de la GDH comme premier test. Cela permet de réduire le nombre d'échantillons nécessitant une évaluation par des méthodes plus spécifiques et plus coûteuses. En revanche, du fait de la faible valeur prédictive positive du premier test, il est indispensable de confirmer les résultats positifs au premier test. Il n'y a cependant aucune recommandation quant au choix du deuxième test. Le choix d'un test IEA nécessite la réalisation d'un troisième test

sur les selles négatives car sa VPN diminue. D'après l'étude Raisin de 2009, seulement 5,8% des laboratoires français utilisent la GDH comme test de screening. La performance globale des algorithmes basés sur la GDH dépend des tests secondaires utilisés. Le manque de recul et le coût élevé des méthodes moléculaires ne permettent pas leur utilisation en routine mais ces méthodes semblent prometteuses [43].

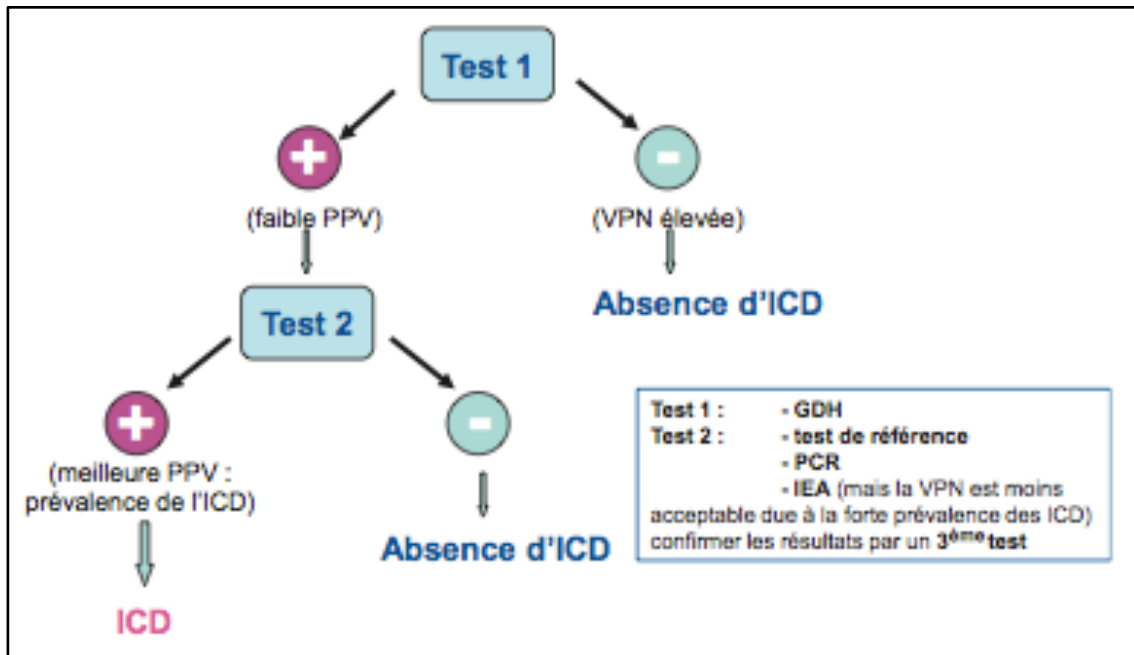


Figure 35 : Algorithme de diagnostic des ICD. VPP : valeur prédictive positive. VPN : valeur prédictive négative. [43]

Méthode	Détection	durée	Avantages	Inconvénients
Culture de selles	<i>C. difficile</i>	48 h	Grande sensibilité antibiogramme, typage et tests complémentaires en cas d'épidémie	Faible spécificité pour la détection des souches toxigènes
Recherche d'antigène sur selles	glutamate déshydrogénase antigène de <i>C. difficile</i>	20 min	Spécificité, sensibilité, simplicité	Faible spécificité pour la détection des souches toxigènes Coût
Recherche d'ECP sur lignées cellulaires Sur selles Sur culture	Toxine B	48-72 h	Sensibilité	Technicité et coût des cultures cellulaires
Test ELISA pour la toxine Sur selles Sur culture	Toxine A ou A + B	2 h	Spécificité, coût	Moindre sensibilité
Test rapide pour la toxine sur selles sur culture	Toxine A ou A + B	20 min	Spécificité, simplicité	Moindre sensibilité, coût
PCR sur échantillon de selles	gènes	2 h	Grande sensibilité et spécificité	Coût, Technicité

Tableau XVII : Résumé des différentes méthodes diagnostiques : avantages, inconvénients et délais de résultats [48]

7. Traitement

Les différents traitements peuvent agir à plusieurs étapes de la physiopathologie des ICD. Ils peuvent soit :

- stopper directement la colonisation (probiotiques et souches non toxigènes de *Clostridium difficile*) ;
- inhiber directement la bactérie (antibiotiques) ;
- neutraliser les toxines libérées par *Clostridium difficile* (chélateurs) ;
- stimuler l'immunité spécifique anti-*Clostridium difficile* (immunothérapie passive, vaccin).

7.1. Mesure de base : arrêt de l'antibiothérapie responsable

L'arrêt de l'antibiothérapie responsable constitue la première étape du traitement d'une infection à *Clostridium difficile* [49]. Les antibiotiques inducteurs doivent être remplacés par une molécule à plus faible risque d'induction d'ICD [50]. La guérison dépend fortement de la restauration de la flore intestinale. L'administration de toute antibiothérapie y compris le métronidazole et la vancomycine augmentent le risque de récurrence en altérant l'écosystème digestif [35]. Dans le cas de formes simples d'ICD, c'est-à-dire sans fièvre, ni douleur abdominale, ni déshydratation, ni hyperleucocytose, ni selles sanglantes, le simple retrait de l'antibiothérapie responsable permet l'amélioration clinique dans 15 à 20 % des cas sans qu'aucun traitement spécifique ne soit mis en place. Cependant, dans la plupart des cas, l'arrêt de l'antibiothérapie responsable n'est pas envisageable.

Il est impératif de stopper la prise d'agents antipéristaltiques tels que la lopéramide, le diphénoxylate ou l'atropine qui en réduisant le débit diarrhéique favorisent la stase intestinale et la rétention toxinique. [35].

Il est aussi nécessaire d'instaurer une rééquilibration hydro-électrolytique à partir de soluté de réhydratation orale.

Les porteurs asymptomatiques ne doivent pas être traités pour deux raisons, d'une part les porteurs asymptomatiques ne présentent pas un risque plus élevé de présenter une ICD, d'autre part le métronidazole et la vancomycine ne permettent pas l'éradication complète des souches de *Clostridium difficile*. De plus, les porteurs asymptomatiques représentent une source potentielle de dissémination beaucoup plus faible que les porteurs symptomatiques.

Il est indispensable de mettre en place un isolement « contact » chez tout patient symptomatique chez qui une ICD est suspectée. Lorsque le diagnostic d'ICD est confirmé, des mesures d'hygiène supplémentaires sont nécessaires : port de gants et désinfection de l'environnement à l'aide d'un désinfectant sporicide [35].

7.2. Etude de la sensibilité de *Clostridium difficile*

L'étude de la sensibilité de souches de *Clostridium difficile* aux antibiotiques consiste en la réalisation d'un antibiogramme. L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé est une méthode simple et facile à mettre en œuvre dans les laboratoires pour dépister des souches de *Clostridium difficile* de sensibilité diminuée à certains antibiotiques conduisant pour ces souches à la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Il est important de respecter de bonnes conditions d'anaérobiose pour tester le métronidazole ainsi qu'une durée d'incubation de 72 à 96 heures. Cependant, d'après une étude réalisée par Poilane et al. en 2007, l'antibiogramme ne paraît pas applicable à l'étude des carbapénèmes [51].

Cette étude est très rarement réalisée car la grande majorité des souches de *Clostridium difficile* retrouvées lors d'ICD sont habituellement sensibles au traitement par métronidazole ou par vancomycine. De plus, l'antibiogramme standard par la méthode de diffusion en milieu gélosé n'est pas ou mal adapté aux bactéries anaérobies strictes, en particulier pour le métronidazole. C'est pour ces différentes raisons que l'on ne connaît pas avec précision la sensibilité de *Clostridium difficile* aux antibiotiques. Les différentes études réalisées sont rapportées dans le tableau XVIII.

Antibiotiques	Fréquences (%)			
	Delmée et coll. 1988 [19]	Levett et coll. 1988 [20]	Niyogi et coll. 1992 [21]	Barbut et coll. 1999 [17]
Tétracycline	18,5	7,5	11,6	23,7
Erythromycine	22,7	8	–	64,2
Rifampicine	9,7	–	–	23
Chloramphénicol	–	6	–	14,6

Tableau XVIII : Fréquence de résistance de *C. difficile* aux antibiotiques

Clostridium difficile possède une résistance naturelle aux céphalosporines, à la céfoxitine, au moxalactam, aux quinolones et aux fluoroquinolones actuellement commercialisées en France [52]. *Clostridium difficile* est habituellement sensible à l'amoxicilline, la pipéracilline, l'imipénème, aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et aux imidazolés. Le métronidazole et la vancomycine sont les antibiotiques les plus fréquemment prescrits en cas d'ICD [35].

7.3. Mécanismes et supports génétiques de résistance

Des études sur les différents supports génétiques de la résistance de *Clostridium difficile* aux antibiotiques ont été réalisées sur les macrolides, les cyclines et le chloramphénicol. Ces résistances sont toutes d'origine chromosomique, certaines sont transférables par un mécanisme conjugatif.

La résistance à l'érythromycine est chromosomique et transférable. Il y a une altération spécifique du ribosome bactérien par méthylation (gènes *erm* : erythromycin résistance methylase) ce qui entraîne une diminution d'affinité des macrolides pour leur cible. On dénombre 8 classes de gène *erm* identifiés de A à G et Q. Le déterminant mis en évidence chez *Clostridium difficile* est appelé *ermZ* et appartient à la classe des déterminants *ermB*. Le gène *ermZ* se situe sur un transposon chromosomique appelé Tn5398 qui s'insère sur un site spécifique.

La résistance à la tétracycline serait due à une modification du ribosome codée par les déterminants du groupe TetM et TetO. Dans le cas du *Clostridium difficile*, il s'agit d'un déterminant de type TetM porté par un transposon conjugatif Tn5397 présentant une forte homologie avec le transposon conjugatif Tn916 décrit chez les entérocoques. Ce déterminant s'intègre sur un site spécifique appelé point chaud de recombinaison présent chez la bactérie.

La résistance au chloramphénicol est chromosomique mais non transférable et serait due à l'inactivation enzymatique par une chloramphénicol acétyl-transférase appelée *cat*. On observe une forte homologie entre le déterminant *catD* du *Clostridium difficile* et le gène *catP* décrit chez le *Clostridium perfringens*.

7.4. Premier épisode

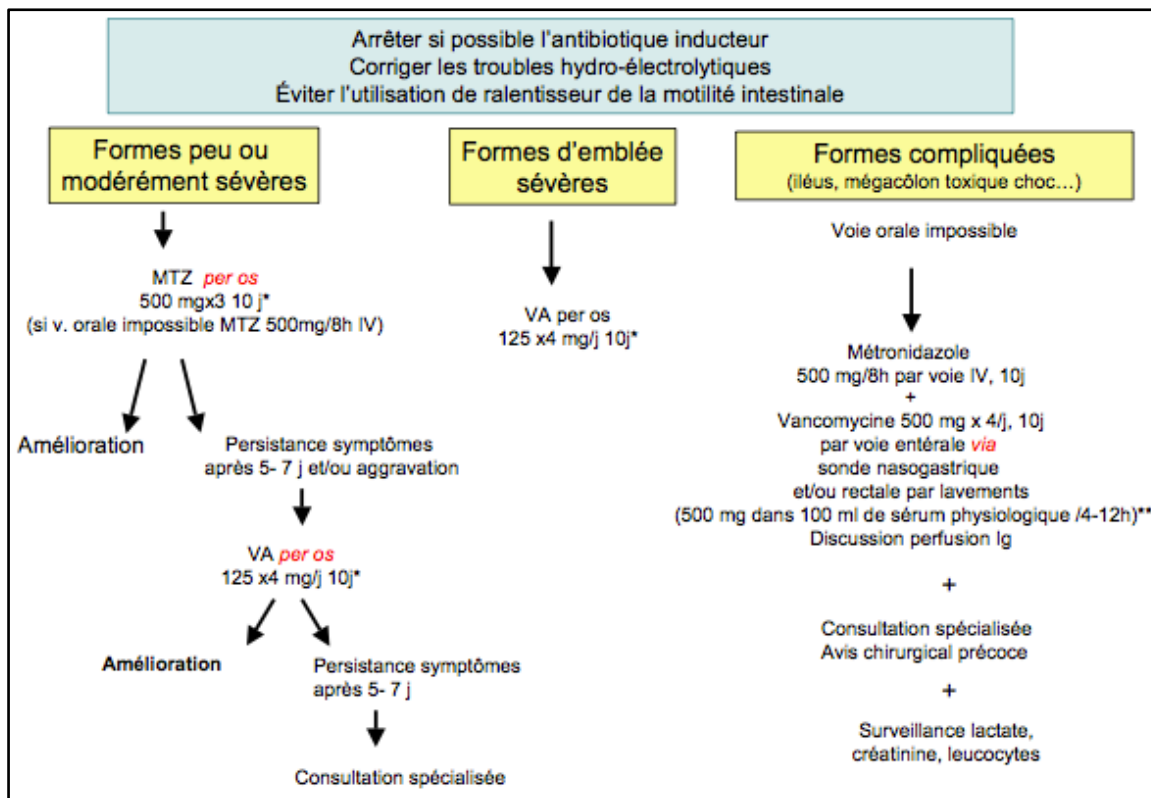


Figure 36 : Traitement d'un premier épisode ou d'une première récurrence d'infection à *Clostridium difficile* (recommandations européennes) [50]

* Les recommandations américaines précisent que la durée du traitement est de 10 à 14 jours

** Les recommandations américaines précisent que la fréquence est toutes les 6 heures

7.4.1. Traitements « standard »

Comme le montre la Figure 36, la mise en place du traitement est guidée par la clinique. L'antibiogramme a un intérêt limité étant donné que les souches sont habituellement sensibles aux traitements standard et qu'aucun échec clinique n'a été relié aux rares souches de sensibilité diminuée au métronidazole ou à la vancomycine.

Un traitement spécifique est nécessaire lorsque les symptômes sont modérément sévères ou persistants ou lorsqu'ils surviennent chez un patient fragilisé : patient leucopénique, sujet âgé ou lorsque l'interruption de l'antibiothérapie responsable n'est pas envisageable. Ce traitement spécifique consiste en l'administration *per os* de métronidazole à la posologie de 500 mg trois fois par jour pendant 10 à 14 jours ou de vancomycine à la posologie de 125 mg quatre fois par jour pendant 10 à 14 jours. Aux États-Unis, seule la vancomycine a une indication dans le traitement des ICD.

L'interprétation des différents essais randomisés comparant plusieurs traitements doit être prudente et critique pour plusieurs raisons :

- Les critères de guérison (« end point ») peuvent être cliniques ou microbiologiques et varient d'une étude à l'autre ;
- La définition de guérison clinique et de récurrence diffèrent selon les études ; il est rare que les études différencient les rechutes (souche de *Clostridium difficile* identique dans les deux épisodes d'ICD) des réinfections (souches différentes de *Clostridium difficile*) ;
- Le nombre faible d'inclusions ;
- La période où l'étude a été réalisée, il faut différencier les études réalisées avant l'émergence du clone épidémique et celles réalisées après ;
- Les études ne détaillent pas toujours la sévérité des patients à l'inclusion et excluent d'emblée les formes très sévères.

7.4.1.1. Métronidazole

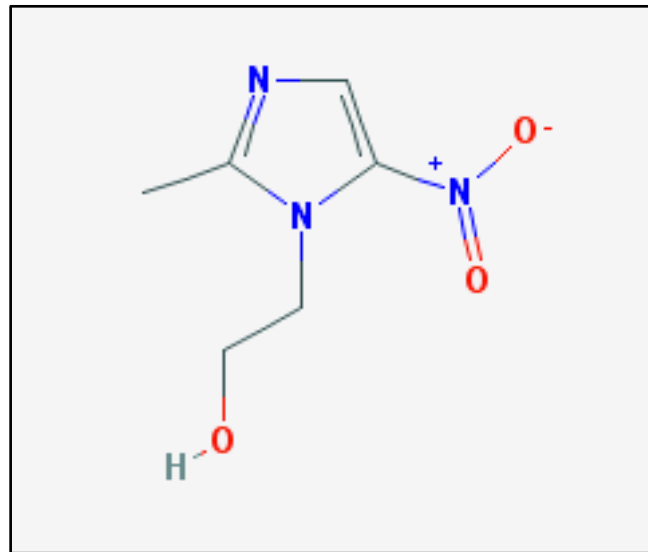


Figure 37 : Structure chimique du métronidazole [53]

Jusqu'à l'émergence et la dissémination du clone hypervirulent O27, l'efficacité *per os* du métronidazole retrouvée dans les études cliniques randomisées était de l'ordre de 95%. Depuis l'apparition de ce clone, le nombre d'échecs thérapeutiques a augmenté. Musher et *al.* [35] ont montré que les CMI du métronidazole vis-à-vis de souches isolées d'échecs cliniques n'étaient pas différentes de celles isolées des patients qui ont répondu au traitement.

L'absorption du métronidazole (Figure 37) par la muqueuse digestive est rapide, expliquant les concentrations assez faibles, retrouvées dans les fèces. Les concentrations de métronidazole sont plus élevées chez les patients diarrhéiques (0,8-24µg/g), cela pourrait être du à l'augmentation de la vitesse de transit qui empêcherait le métronidazole d'être complètement absorbé par la muqueuse digestive. Cette absorption est à l'origine d'effets indésirables : nausées, vomissements, goût métallique, éruption ou rash cutanés, effet antabuse lors de prise d'alcool, neuropathie périphérique en cas de traitement prolongé.

En 2005, une étude européenne a montré que toutes les souches de *Clostridium difficile* analysées étaient inhibées par 0,5µg/mL de métronidazole. Plusieurs équipes ont rapporté des souches de sensibilité diminuée ou résistantes au métronidazole. Une équipe espagnole a montré que 6,5% des souches isolées dans leur hôpital étaient résistantes au métronidazole. Cette résistance est cependant instable car les souches redeviennent sensibles après une étape de congélation-décongélation. En revanche, après une incubation prolongée, des colonies résistantes apparaissent dans la zone d'inhibition. Cette résistance est dite « hétérogène », elle n'est pas liée aux gènes *nim* impliqués chez d'autres espèces bactériennes dans la résistance au métronidazole. Des souches de sensibilité intermédiaire ont été mises en évidence en particulier chez les souches de PCR ribotype 001 et 027. Ces souches sont inquiétantes car une faible élévation de la CMI pourrait suffire à rendre les faibles concentrations fécales de métronidazole inefficaces sur les formes végétatives.

Des concentrations allant de 6,3 à 24 µg/g ont été retrouvées dans les selles de patients. L'élimination biliaire de cette molécule et son exsudation dans la lumière du colon à partir du compartiment sanguin sont suffisantes pour atteindre des taux thérapeutiques dans la lumière colique. Aucune étude n'a comparé l'administration intraveineuse et orale de métronidazole dans le traitement des ICD [35].

7.4.1.2. Vancomycine

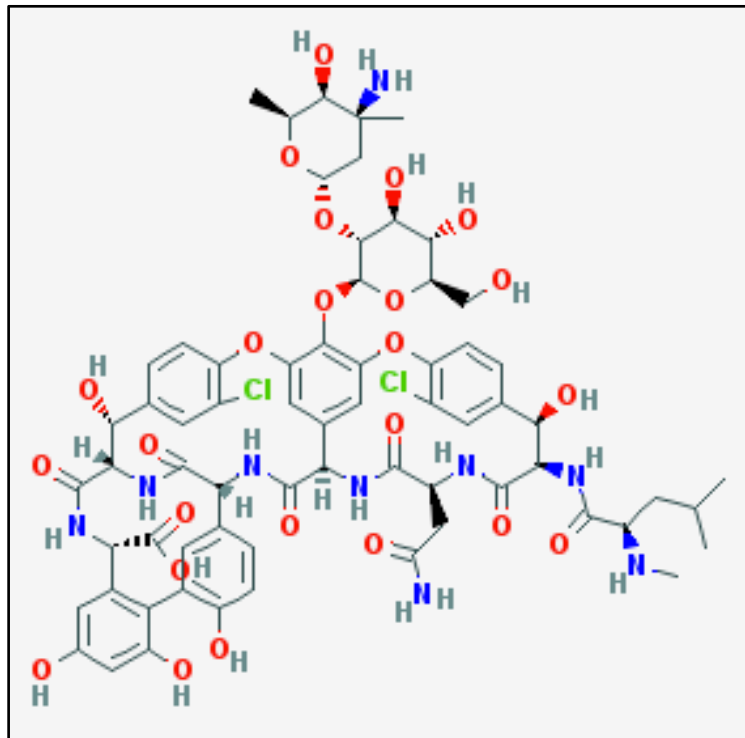


Figure 38 : Structure chimique de la vancomycine [54]

L'administration orale de vancomycine (Figure 38) (125 mg 4 fois par jour pendant 10 à 14 jours selon les études) a montré une meilleure efficacité à la fois clinique et microbiologique. En revanche, aucune différence n'a été observée entre un traitement par 500 mg/j et 2 g/j. Le traitement habituel consiste en l'administration de 125 mg quatre fois par jour sauf en cas d'iléus où l'on administre la vancomycine par voie nasogastrique afin d'obtenir rapidement de fortes concentrations dans la lumière colique. Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la vancomycine n'est pratiquement pas absorbée par la muqueuse digestive. Ainsi, elle ne peut pas induire ses effets indésirables ototoxiques et néphrotoxiques pouvant être observés lors d'un traitement intraveineux. Les CMI de la vancomycine varient entre 0,75 et 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Une étude a retrouvé 3% de souches avec une sensibilité diminuée à la vancomycine mais aucune corrélation avec les échecs cliniques n'a pu être établie. Dans les selles, les concentrations de vancomycine mesurées vont jusqu'à 3100 $\mu\text{g}/\text{g}$, suggérant que les niveaux de résistance rapportés n'ont pas de conséquences cliniques majeures.

Dans les cas de formes sévères d'ICD, la vancomycine a montré une efficacité supérieure au métronidazole. Une étude prospective randomisée double insu dans laquelle la sévérité de la maladie était définie par un score établi à partir de l'âge des patients, la température, l'albuminémie et la numération leucocytaire, a montré un taux de guérison par vancomycine significativement supérieur à celui par métronidazole (97 % contre 76 %). Les essais de phase III du tolévamer comparant trois bras dont un avec vancomycine seule et un avec métronidazole seul a confirmé ces résultats. Dans cet essai, l'efficacité de la vancomycine était comparable à celle du métronidazole (respectivement 85 % et 75 %) pour les formes simples à modérées mais significativement meilleure pour les formes sévères d'ICD (85 % contre 65 %, $p=0,04$).

Les inconvénients de la vancomycine sont son coût élevé, l'absence de vancomycine en France dédiée à la forme orale et le risque potentiel d'émergence d'entérocoques résistants à cet antibiotique [35].

7.4.2. Autres molécules

7.4.2.1. Teicoplanine

La teicoplanine *per os* à la posologie de 100 à 200 mg 2 fois par jour a montré une efficacité clinique équivalente à celle de la vancomycine pour le traitement des ICD (supérieure à 90 %). Des études cliniques ont démontré un taux de récurrences à l'arrêt du traitement particulièrement bas : de l'ordre de 7,7 % contre 20 % pour la vancomycine, résultats cependant non confirmés par une étude multicentrique suédoise. Une récente revue concluait que la teicoplanine était la molécule la plus adaptée pour le traitement des formes modérées à sévères d'ICD [50]

7.4.2.2. Bacitracine

La bacitracine a démontré une bonne activité *in vitro* et est faiblement absorbée par la muqueuse digestive. Les études cliniques ont montré une efficacité de l'ordre de 83 % et un taux de rechutes supérieur à 34 %. Dans seulement 40 à 50 % des cas, l'éradication complète de *Clostridium difficile* ou de ses toxines est obtenue. Compte-tenu de ces résultats décevants et du prix élevé de cette molécule, la bacitracine n'est pas recommandée dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* sauf en cas d'allergie à la vancomycine et au métronidazole [35]. De plus, à l'issue du traitement par bacitracine, les patients présentent un taux de portage de *Clostridium difficile* assez élevé. Le goût de la bacitracine est aussi très désagréable [50].

7.4.2.3. Acide fusidique

L'acide fusidique utilisé à une posologie de 0,5 à 1 gramme par jour pendant 7 à 10 jours par voie orale a montré une bonne efficacité dans le traitement de certaines colites à *Clostridium difficile*, l'expérience clinique reste cependant limitée [50].

Une étude européenne comparant plusieurs molécules pour le traitement d'ICD a montré que l'acide fusidique pouvait entraîner davantage de récurrences (30 %) et d'effets secondaires (31 %). Lors de cette étude sur les 20 patients traités par l'acide fusidique et présentant des selles positives en culture à l'issue du traitement, 11 patients possédaient une souche qui était devenue résistante à l'acide fusidique [50].

7.4.2.4. Tigécycline

La tigécycline intraveineuse a permis la guérison chez quatre patients atteints d'ICD sévères et résistantes au métronidazole et à la vancomycine. Des essais cliniques seraient souhaitables pour mieux définir cette option thérapeutique dans le traitement des ICD sévères, les observations étant peu nombreuses [50].

7.4.3. Perspectives : essais de phase II ou III

Laboratoires	Nom	Objectifs	Étape du développement
Optimer	Fidaxomicine	Traitement des ICD	Phase III terminée
Salix	Rifaximine	Traitement des ICD	Phase III terminée
Romark	Nitazoxanide	Traitement des ICD	Phase III terminée
Merck	mAb anti-A + B	Prévention des récurrences	Phase II terminée
Acambis, Sanofi-Aventis	Vaccin	Prévention des récurrences	Phase II en cours
Oscient ^a	Ramoplanine	Traitement des ICD	Phase III ? En cours
University Health Network, Toronto	Transplantation fécale	Traitement des récurrences multiples	Phase II/III
Cubist Pharmaceuticals	CB183,315	Traitement des ICD	Phase II en cours

ICD : infections à *C. difficile*.
^a Non enregistré.

Tableau XIX: Traitements en cours d'évaluation enregistrés au niveau du US Institute of Health [35]

7.4.3.1. Fidaxomicine

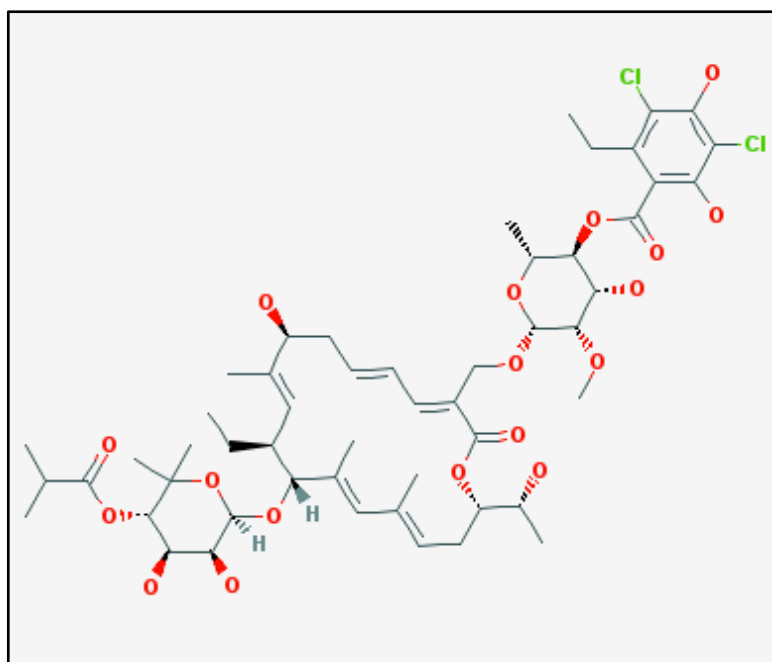


Figure 39 : Structure chimique de la fidaxomicine [55]

La fidaxomicine (OPT-80 ou PAR101) est un macrocycle à 18 atomes de carbone présentant un spectre d'activité étroit, elle est active uniquement sur les bactéries à Gram positif (Figure 39). Son absorption digestive reste faible même en cas d'inflammation colique.

Elle inhibe la transcription en agissant sur l'ARN polymérase. Elle possède une activité bactéricide ainsi qu'un effet post-antibiotique plus marqué que celui de la vancomycine. Les CMI de la fidaxomycine varient de 0,015 à 0,25ug/mL avec une CMI90 égale à 0,125ug/mL. Après administration orale de 200 mg deux fois par jour, les concentrations fécales de fidaxomycine sont de $1225 \pm 759 \mu\text{g/g}$ de selles. Après 10 jours de traitement chez le volontaire sain, les concentrations sanguines sont négligeables : inférieures à 161ng/mL. Aucune résistance à cet antibiotique n'a encore été trouvée.

La fidaxomycine est plus active que la vancomycine d'un facteur 8, vis-à-vis des isolats cliniques de *Clostridium difficile* et en particulier de la souche NAP1/B1/027. Elle présente un effet bactéricide et préserve la flore anaérobie intestinale, ce qui évite la réémergence de *Clostridium difficile* et la sélection d'entérocoques résistants à la vancomycine.

Deux études internationales randomisées double insu de phase III [35] comparant un traitement par fidaxomycine à la vancomycine (125 mg 4x/jour, 10 jours) ont montré des résultats semblables. À la fin du traitement la fidaxomycine a une efficacité clinique équivalente à celle de la vancomycine (Tableau XX).

	Essai 003 (n = 548)			Essai 004 (n = 535)		
	Guérison clinique (%)	Récidives (%)	Guérison globale (%)	Guérison clinique (%)	Récidives (%)	Guérison globale (%)
Fidaxomicine (200 mg × 2, 10 j)	88,2	15,4	74,6	91,7	12,8	79,6
Vancomycine (125 mg × 4, 10 j)	85,8	25,3	64,1	90,6	25,3	65,5

Tableau XX : Résultats des essais multicentriques, double insu randomisés, OO3 (Amérique du Nord) et 004 (Europe) de la fidaxomycine : comparaison des taux de guérison clinique (amélioration de la diarrhée), de récidives et de guérison globale (= guérison clinique et absence de rechutes dans les 28 jours qui suivent la fin du traitement) [35]

De plus, le taux de récidives à 28 jours après un traitement par fidaxomycine est inférieur à celui après un traitement par vancomycine. Le temps de résolution de la diarrhée est plus court et la sélection d'entérocoques résistants à la fidaxomycine est moins fréquente. La place de la fidaxomycine au sein de l'arsenal thérapeutique des ICD n'est pas encore déterminée : indication en première intention ou seulement en cas de formes sévères [35]. Le coût très élevé de ce traitement pourrait être un frein à son utilisation en première intention.

7.4.3.2. Ramoplanine

La ramoplanine est un nouveau glycolipopeptide qui agit en bloquant la synthèse du peptidoglycane de la paroi en se fixant sur le Lipid II. Son mécanisme d'action est différent de celui des glycopeptides il n'y a donc pas de résistance croisée.

Son spectre d'activité est étroit, elle a une activité bactéricide vis-à-vis des bactéries à gram positif aérobies et anaérobies. Les CMI50 et CMI90 sont respectivement de 0,25 microgrammes/mL et de 0,5 ug/mL. Elle possède une efficacité clinique comparable à celle de la vancomycine (Tableau XXI) sur le modèle de colite du hamster et les spores de *Clostridium difficile* ont été retrouvés plus fréquemment dans le contenu caecal des hamsters traités par vancomycine (n=19/23) que par ramoplanine (n=6/23). Ainsi la ramoplanine pourrait diminuer le risque de rechutes en éliminant les spores et aussi diminuer la contamination environnementale. Les essais de phase III sont en cours [35] .

	n patients	Guérison clinique (%)	Récidives (%)	Références
Ramoplanine 200 × 2 mg/j, 10 j	29	83	26,3	Pullman J, et al. (44th ICAAC)
Ramoplanine 400 × 2 mg/j, 10 j	29	85	21,7	
Vancomycine 125 × 4 mg/j, 10 j	29	86	16,7	
Nitazoxanide 500 mg 2×/j, 7 j	40	89,5	34	[58]
Nitazoxanide 500 mg 2×/j, 10 j	36	89,5	26	
Métronidazole 1000 mg/j 7 j	35	82,4	42	
Nitazoxanide 1000 mg/j 10 j	22	77	6	[57]
Vancomycine 500 mg/j 10 j	27	74	10	
Acide fusidique 250 mg 3×/j, 7 j	59	83	27	[51]
Métronidazole 400 mg 3×/j, 7 j	55	93	29	

Tableau XXI : Résultats des essais randomisés de traitements d'ICD avec l'acide fusidique, la ramoplanine et le nitazoxanide [35]

7.4.3.3. Dérivés de la rifamycine : rifampicine, rifaximine et rifalazil

Ils ont montré une très bonne activité *in vitro* sur les souches de *C. difficile*. La CMI₉₀ de la rifaximine est de l'ordre de 0,015ug/mL et celle de la rifalazil de l'ordre de 0,03 ug/mL. Cependant des résistances à haut niveau avec une CMI supérieure à 256 ug/mL apparaissent rapidement au cours du traitement. Un essai clinique randomisé double insu de phase II comparant l'efficacité clinique de la rifaximine à la vancomycine a été terminé en décembre 2008, les résultats sont en cours d'analyse [35] .

7.4.3.4. Nitazoxanide

La nitazoxanide est utilisée pour le traitement des infections parasitaires digestives, elle inhibe les voies du métabolisme anaérobie et présente une excellente activité *in vitro* sur les souches de *Clostridium difficile* avec une CMI₉₀ égale à 0,125 ug/mL. Chez l'homme, 66 % de la molécule sont excrétés dans les fèces sous forme d'un métabolite actif : le tizoxanide.

Un essai clinique randomisé double insu comparant la nitazoxanide 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours au métronidazole 250 mg 4 fois par jours pendant 7 jours a montré des taux de guérison et de récurrences équivalents pour les deux molécules. La nitazoxanide a été utilisée pour traiter des patients présentant des souches résistantes au traitement par métronidazole et a montré une bonne efficacité clinique avec un taux de guérison de l'ordre de 66 % [35].

7.4.3.5. Surotomycine : CB-183,315 (Cubist Pharmaceuticals)

C'est un lipopeptide à spectre étroit, actif sur les bactéries anaérobies à Gram positif dont la CMI 90 vis-à-vis des souches de *Clostridium difficile* est de 0,5 mg/L.

Le CB-183,315 possède une puissante activité bactéricide sans relargage de toxine et une efficacité proche de celle de la vancomycine dans le modèle de colite du hamster. L'administration par voie orale de 0,5 à 1 gramme n'entraîne pas de concentration détectable dans le sang et les urines. Des études de phase II sont en cours : comparaison du CB-183,315 0,25g et 0,5g par jour *per os* à la vancomycine 1 gramme par jour [35].

7.4.3.6. REP3123

Le REP3123 est un diaryldiamine qui inhibe la methionyl-tRNA synthetase (MetRS) du *Clostridium difficile*, et permet d'inhiber la production de toxines et la sporulation. Son activité est bactériostatique, son spectre d'action est étroit et couvre *Clostridium difficile* mais pas les anaérobies à Gram négatif. Les CMI 50 et CMI 90 sont respectivement de 0,5 et 1 mg/L [35].

7.4.3.7. Résines échangeuses d'ions

Les différentes résines échangeuse d'ions telles que le colestipol et la cholestyramine ont la propriété de fixer les toxines de *Clostridium difficile* sans entraîner de modification de l'équilibre du microbiote intestinal. La cholestyramine a été utilisé avec succès à une posologie de 4 grammes 4 fois par jour après un traitement par vancomycine chez 13 patients présentant des rechutes multiples à *Clostridium difficile* [35]. Cependant, elles ne sont plus utilisées comme traitement adjuvant des ICD en raison de leur efficacité insuffisante et de la possibilité de fixation par chélation des molécules administrées pour traiter l'ICD [35]. Les résines échangeuses d'ions doivent être administrées avec 2 ou 3 jours d'écart [35]. La cholestyramine a une efficacité clinique supérieure à celle du colestipol mais reste inférieure à 68%. Ces deux molécules ne peuvent donc pas être recommandées comme traitement de première intention [35].

7.4.3.8. Tolévamer (Genzyme)

Le tolévamer est un polymère anionique, c'est-à-dire une résine qui capte les toxines A et B de *Clostridium difficile* sans avoir pour autant une activité antibactérienne intrinsèque. Des essais randomisés double insu de phase II ont été réalisés. Ils ont montré que le tolévamer, à la dose de 6 grammes par jour, entraînait une guérison clinique dans 83 % des cas contre 91 % pour la vancomycine et un taux de récurrences plus faible de l'ordre de 1 % contre 19 % pour la vancomycine.

Un essai de phase III mettant en comparaison le tolévamer 3 gramme 3 fois par jour pendant 14 jours à la vancomycine 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours et au métronidazole 375 milligramme 4 fois par jour pendant 10 jours dans le traitement d'un premier épisode d'ICD a été interrompu précocement quand une analyse clinique a démontré une efficacité clinique bien inférieure à celle des deux comparateurs : 47 % pour le tolévamer contre 81 % pour la vancomycine et 72 % pour le métronidazole. En revanche, le tolévamer entraînerait moins de rechutes que le métronidazole et la vancomycine [35].

7.4.3.9. Gammaglobulines polyvalentes humaines

Elles sont administrées par perfusions de 200 à 400 mg/kg sous forme de dose unique ou répétée. Elles contiennent des anticorps antitoxine A, et ont prouvé leur efficacité dans le traitement des formes sévères d'ICD et des colites réfractaires à *Clostridium difficile* [50].

Leur mécanisme d'action consiste en un passage dans la lumière intestinale d'IgG anti-toxine A, suite à l'inflammation colique. Ces traitements doivent toujours venir compléter un traitement standard par métronidazole ou vancomycine par exemple. La posologie, la fréquence et le délai d'administration sont variables d'une étude à l'autre ce qui explique l'hétérogénéité des succès thérapeutiques allant de 43 à 100 % [56]. Des études ont démontré qu'à la suite d'un traitement standard, l'administration *per os* pendant 15 jours d'IgA sécrétoires extraites de lait de vache immunisées par les toxines A et B permettait de diminuer le taux de rechutes considérablement [50].

7.4.4. Recommandations

- 1 - Le traitement antibiotique en cause doit, si possible, être arrêté.
- 2 - Un traitement spécifique immédiat n'est pas recommandé.
- 3 - Lorsque le diagnostic de diarrhée à *C. difficile* est confirmé et qu'un traitement spécifique est indiqué, le métronidazole sera donné en priorité.
- 4 - Si le diagnostic de diarrhée à *C. difficile* est hautement probable et que le patient est gravement atteint, le métronidazole sera donné avant même la confirmation du diagnostic.
- 5 - La vancomycine *per os* est réservée pour le traitement des diarrhées à *C. difficile* si une des conditions suivantes est remplie :
 - le patient ne répond pas au métronidazole,
 - la souche de *C. difficile* est résistante au métronidazole,
 - le patient ne tolère pas le métronidazole ou présente une allergie à cette molécule,
 - la patiente est enceinte ou il s'agit d'un enfant de moins de 10 ans,
 - le patient présente une diarrhée à *C. difficile* avec des signes de gravité.

Figure 40 : Recommandations pour le traitement des diarrhées ou colites associées à *Clostridium difficile*

Aujourd'hui, le métronidazole à la posologie de 500 mg x 3 pendant 10 jours est recommandé comme le traitement de première intention des diarrhées simples et des colites peu sévères à *Clostridium difficile*. En raison du coût élevé d'un traitement par vancomycine et du risque potentiel d'émergence d'entérocoques résistants à cet antibiotique, les indications d'un traitement par la vancomycine à la posologie de 125 mg x 4 pendant 10 jours sont limitées :

- Aux patients présentant une symptomatologie sévère ;
- Aux patients qui ne répondent pas au métronidazole ;
- Aux patients qui ont une intolérance à cet antibiotique.

Dans les cas de formes sévères et d'iléus, il est recommandé de traiter par métronidazole en intraveineux et par vancomycine par voie intracolique (lavement, sonde nasogastrique). En cas d'échec, la perfusion d'immunoglobulines à la posologie de 200 à 400 mg/kg doit être discutée.

L'efficacité d'un traitement doit être déterminée sur des critères cliniques : amélioration de la symptomatologie digestive et biologique : diminution très précoce de la CRP en cas d'efficacité thérapeutique. Les différentes lignes thérapeutiques doivent s'envisager par période de 48 à 72 heures. Les coprocultures de contrôle ne sont pas recommandées car environ 40 % des patients considérés comme guéris sont encore positifs en toxine ou en culture à l'issue du traitement.

L'indication chirurgicale doit être discutée dans les cas suivants :

- Colite fulminante avec choc nécessitant l'utilisation de drogues vasopressives ;
- Perforation ;
- Mégacolon toxique ;
- Péritonite avec défaillance organique ;
- Echec au traitement médical.

Le recours à la chirurgie doit être considéré comme un traitement de sauvetage. Elle consiste en une colectomie subtotalaire avec double stomie (iléostomie et sigmoïdostomie). Cependant, la mortalité périopératoire de cette chirurgie est très élevée allant de 30 à 80%. De plus, l'utilisation de drogues vasopressives préopératoires est un facteur péjoratif d'évolution [35].

Clinical definition	Supportive clinical data	Recommended treatment	Strength of recommendation
Initial episode, mild or moderate	Leukocytosis with a white blood cell count of 15,000 cells/ μ L or lower and a serum creatinine level less than 1.5 times the premorbid level	Metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10–14 days	A-I
Initial episode, severe*	Leukocytosis with a white blood cell count of 15,000 cells/ μ L or higher or a serum creatinine level greater than or equal to 1.5 times the premorbid level	Vancomycin, 125 mg 4 times per day by mouth for 10–14 days	B-I
Initial episode, severe, complicated	Hypotension or shock, ileus, megacolon	Vancomycin, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube, plus metronidazole, 500 mg every 8 hours intravenously. If complete ileus, consider adding rectal instillation of vancomycin	C-III
First recurrence	...	Same as for initial episode	A-II
Second recurrence	...	Vancomycin in a tapered and/or pulsed regimen	B-III

* The criteria proposed for defining severe or complicated CDI are based on expert opinion. These may need to be reviewed in the future upon publication of prospectively validated severity scores for patients with CDI.

Figure 41 : Recommandations américaines pour le traitement des ICD [57]

7.5. Traitement des ICD de l'enfant

La première mesure à prendre est, comme chez l'adulte, l'arrêt de l'antibiothérapie responsable. Généralement, en cas de maladie sévère liée à *Clostridium difficile* ou de CPM confirmée, le traitement consiste en l'administration *per os* de vancomycine 40 mg/kg/jour ou de métronidazole 35 à 50 mg/kg/jour. Buts et coll. ont observé une amélioration clinique après administration de *Saccharomyces boulardii* pendant 15 ± 5 jours de 95 % d'enfants (18/19, âge moyen de 8 mois) souffrant de diarrhées chroniques ou de colites associées à la présence de *Clostridium difficile* [57].

Médicament	Dose pédiatrique recommandée	Durée du traitement	Commentaires
Métronidazole par voie orale	35 à 50 mg/kg/ jour par voie orale qid ou tid	7 à 10 jours	<ul style="list-style-type: none"> Médicament de choix et mode privilégié d'administration du médicament
Vancomycine par voie orale	10 à 50 mg/kg/jour par voie orale qid	7 à 10 jours	<ul style="list-style-type: none"> Tout aussi efficace que le métronidazole, mais peut favoriser l'émergence d'une bactérie antibiorésistante. Ne devrait être utilisée que dans des situations exceptionnelles.
Métronidazole par voie parentérale	35 à 50 mg/kg/jour par voie parentérale aux 6 heures	7 à 10 jours	<ul style="list-style-type: none"> À n'utiliser que si l'administration orale est impossible. Excrété dans l'intestin.
Téicoplanine	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Aucune dose pédiatrique n'est recommandée, parce que cet agent est rarement indiqué en cas d'entérite associée au <i>Clostridium difficile</i> chez l'enfant.
Acide fusidique	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Aucune dose pédiatrique n'est recommandée, parce que cet agent est rarement indiqué en cas d'entérite associée au <i>Clostridium difficile</i> chez l'enfant.

Tableau XXII : Traitement de l'entérite associée à *Clostridium difficile* chez l'enfant [19]

7.6. Récidives : premières récurrences et récurrences multiples à *Clostridium difficile*

Généralement, une récurrence répond bien à une nouvelle cure identique au traitement initial : vancomycine ou métronidazole ou simple arrêt de l'antibiothérapie responsable. Cependant, aucun consensus n'existe concernant les sujets présentant des récurrences multiples, seuls plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés [50].

Type of therapy	Currently available agents	Agents under development
Antimicrobial agents	Vancomycin, metronidazole, nitazoxanide*, tigecycline*	Fidaxomicin, ramoplanin, CB-183315
Nonantimicrobial agents	<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>	NA
Biotherapeutic agents	Fecal microbiota transplant	Nontoxigenic <i>Clostridium difficile</i>
Intraluminal toxin-neutralizing agents	NA	Bovine whey protein, tolevamer
Systemic antibody approaches	Intravenous immunoglobulin	Monoclonal antibodies, active vaccines

Tableau XXIII : Options thérapeutiques pour le traitement des récurrences et des rechutes d'ICD [58]

<p>First recurrence</p> <p>Mild to moderate <i>C difficile</i> infection (CDI) Oral metronidazole, 500 mg 3 times a day for 14 d</p> <p>Mild to moderate CDI (no response to oral metronidazole previously) Severe CDI Oral vancomycin, 125 mg 4 times a day for 14 d</p>
<p>Second recurrence</p> <p>Oral vancomycin tapered over 6 wk 125 mg 4 times daily for 14 d 125 mg 2 times daily for 7 d 125 mg once daily for 7 d 125 mg once every other day for 8 d 125 mg once every 3 d for 15 d</p>
<p>Future recurrences</p> <p>Oral vancomycin, 125 mg 4 times a day for 14 d, followed by rifaximin, 400 mg twice daily for 14 d Consider fecal microbiota transplantation Consider intravenous immunoglobulin, 400 mg/kg, repeated up to 3 times at 3-wk intervals Consider combination therapy with oral vancomycin and oral rifaximin</p>

Figure 42 : Traitement des récurrences d'ICD [44]

7.6.1. Antibiothérapie prolongée à doses décroissantes puis intermittentes de vancomycine

Ce traitement permettrait d'éradiquer progressivement toutes les formes sporulées de *Clostridium difficile*. En effet, les formes sporulées peuvent retourner à l'état végétatif dès l'arrêt du traitement, puis être tuées lors d'un nouveau pulse de vancomycine. Le schéma proposé est décrit dans la Figure 42. Tesdesco et al. ont traité avec succès 22 patients par des doses dégressives de vancomycine. Aucune étude randomisée prospective n'a été réalisée à ce jour [26].

7.6.2. Combinaison de vancomycine et de rifampicine

Cet essai s'est montré efficace dans quelques séries non contrôlées de cas. Nomura et al. ont rapporté la guérison après une cure de rifampicine d'un patient atteint de lymphome non hodgkinien et d'une colite à *Clostridium difficile* réfractaire à un traitement par vancomycine et métronidazole. Huit patients ayant présenté 4 à 5 épisodes d'ICD ont été traités par vancomycine et rifaximine 400 à 800 mg/j pendant deux semaines et sept d'entre eux n'ont pas présenté de récurrences ultérieures. La huitième patiente a répondu à une deuxième cure de rifaximine mais une souche résistante a été isolée à l'issue du traitement. L'émergence de résistance à la rifaximine dont la fréquence est de 14,5 % est l'inconvénient majeur pour l'utilisation de la rifaximine dans le traitement des ICD [35].

7.6.3. Probiotiques (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyce boulardii*)

L'administration de probiotiques permet la reconstruction de la flore de la barrière colique, ce qui empêche la croissance de *Clostridium difficile*. Différentes méthodes ont été rapportées : administration intrarectale d'une flore mixte aérobie/anaérobie, administration d'une souche non toxigène de *Clostridium difficile* ou de *Lactobacillus GG*. Une étude non contrôlée de 13 patients aux antécédents multiples de CPM a montré que le traitement par vancomycine 1g/j pendant 10 jours associé à *Saccharomyces boulardii* pendant 30 jours permettait de diminuer les rechutes de 85 %. Un essai

multicentrique randomisé à double insu contre placebo a révélé que l'administration d'une antibiothérapie standard (métronidazole ou vancomycine) au cours d'une première rechute, en association à *S. boulardii*, diminuait de 50 le taux de rechutes ultérieures (35 % vs 65 %, $p=0,004$). Cet essai n'a pas démontré d'activité significative sur le taux de rechutes lorsque *S. boulardii* est utilisé lors d'un premier épisode de diarrhée à *Clostridium difficile* [35]. En revanche, les différentes méta-analyses n'ont pas permis de démontrer une activité des probiotiques, n'empêchant pas leur usage par les médecins.

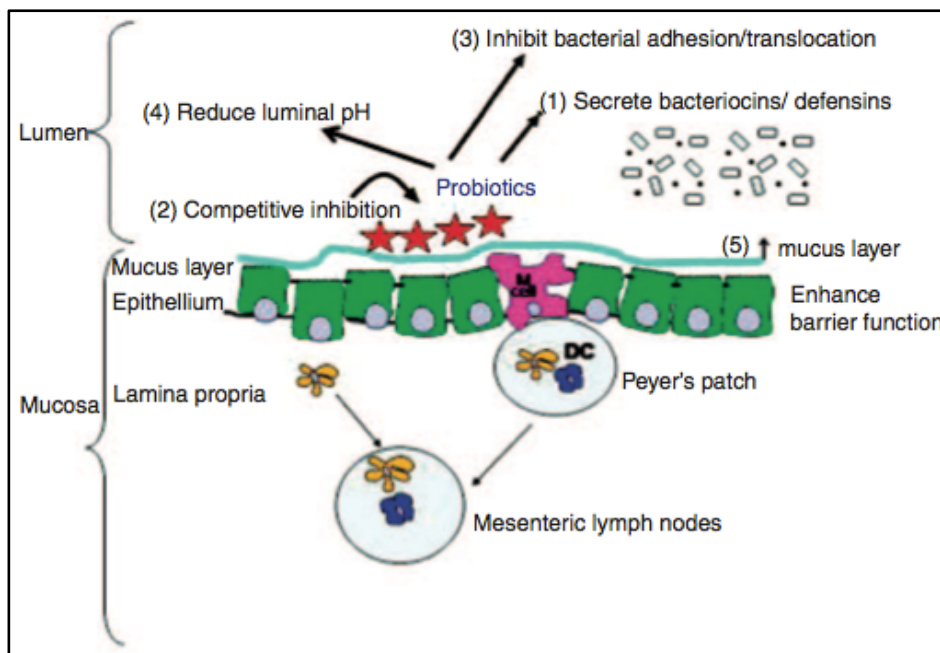


Figure 43: Représentation schématique du mécanisme d'action des probiotiques [60]

Le mécanisme d'action de *S. boulardii* consiste en la protéolyse de toxines A et B de *C. difficile* et de leurs récepteurs et stimulation de la réponse immunitaire anti-toxine A. L'activité antimicrobienne des probiotiques incluent aussi la production de défensines, l'inhibition compétitive des bactéries pathogènes, l'inhibition de l'adhérence ou de la translocation bactérienne et la réduction du pH intra-luminal [60]. Des cas de fongémies à *S. boulardii* ont été rapportés, liés à l'aérosolisation de la levure au moment de l'ouverture des sachets et à la colonisation des abords vasculaires des patients [60].

7.6.4. Anticorps monoclonaux anti-toxines A et B

Une étude multicentrique randomisée en double insu *versus* placebo portant sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux dirigés contre les toxines A et B dans la prévention secondaire des ICD a été récemment publiée (Tableau XXIV) [35]. Elle inclut 200 patients traités soit par métronidazole, soit par vancomycine : ils ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit une perfusion d'immunoglobulines (10 mg/kg). Les résultats ont montré que le taux de récurrences était de 7 % dans le groupe qui a reçu des anticorps et de 25 % dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Ce traitement semble donc efficace quel que soit l'antibiotique utilisé (vancomycine ou métronidazole) qu'il s'agisse d'une souche épidémique 027 ou non et chez les patients souffrant d'un premier épisode ou de multiples récurrences [61].

L'adjonction d'anticorps monoclonaux à un traitement classique par antibiotiques des ICD semble donc pouvoir en permettre la réduction des récurrences à un niveau significatif [35].

Sous-groupes	Anticorps monoclonaux (n = 101) (%)	Placebo (n = 99) (%)	p
Statut du patient à l'inclusion			
Hospitalisé	14	25	0,21
Non hospitalisé	0	26	< 0,001
Traitement antibiotique à l'inclusion			
Vancomycine	10	32	0,08
Métronidazole	6	23	0,003
Souche isolée à l'inclusion			
027/BI/NAP1	8	32	0,06
Non-027/BI/NAP1	8	20	0,09
Antécédents d'ICD			
Multiple	7	38	0,006
Unique	7	18	0,07

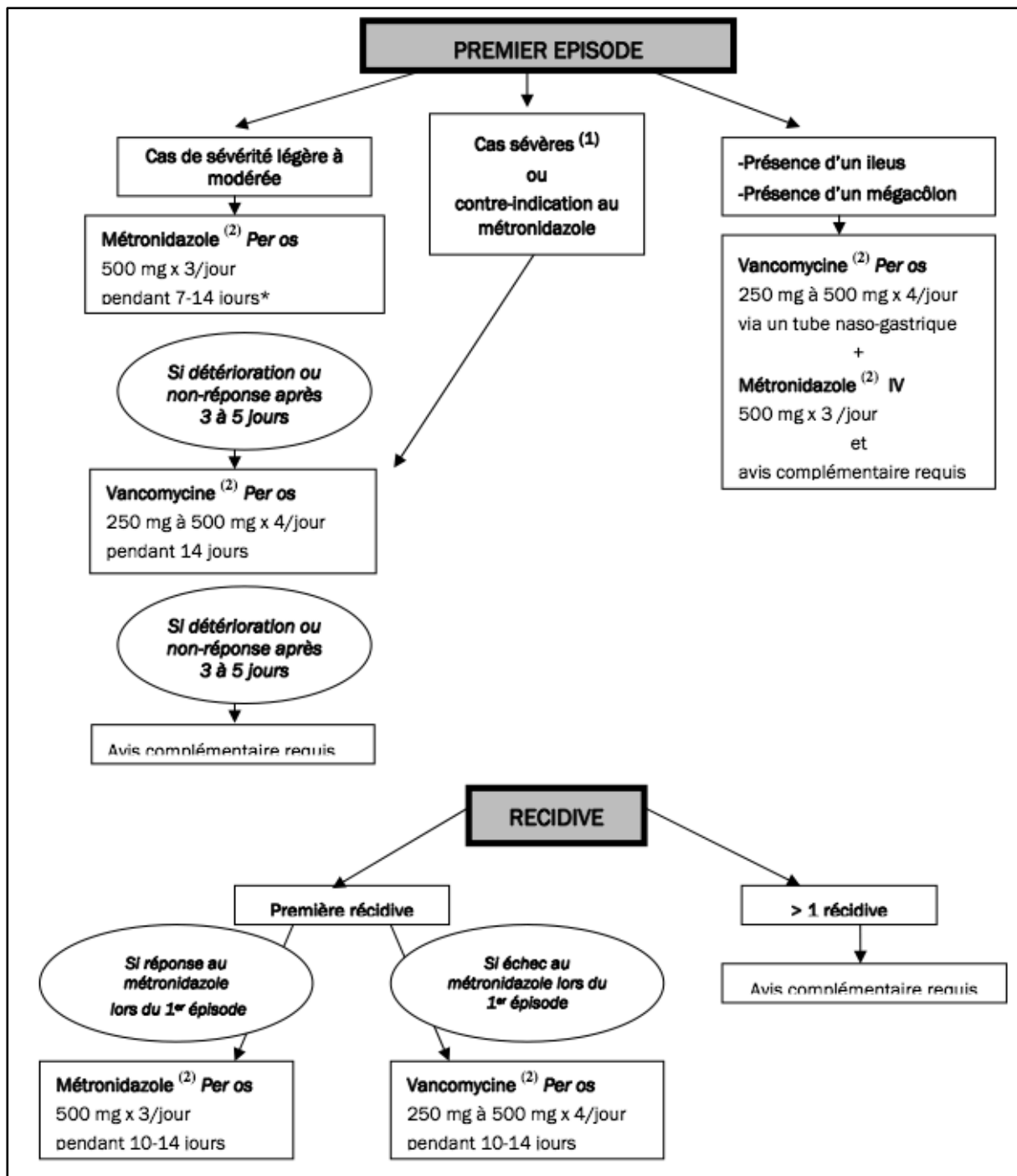
Tableau XXIV : Taux de récurrences d'ICD dans les groupes de patients recevant le placebo ou les anticorps monoclonaux en association avec un traitement standard [35]

7.6.5. Transplantation de flore

La transplantation de flore fécale consiste en l'administration de selles en lavement ou par sonde nasogastrique, elle avait été proposée en 1958 pour des patients atteints de colite pseudomembraneuse fulminante, avec des résultats spectaculaires selon le travail princeps d'une équipe de Denver [62]. Aujourd'hui, ce sont des gastro-entérologues néerlandais qui proposent ce type de prise en charge dans le cadre d'un essai randomisé conduit chez 43 sujets atteints d'une infection récidivante à *Clostridium difficile* malgré un traitement antibiotique bien conduit [35]. Les selles émises le jour de leur instillation étaient homogénéisées et filtrées, avant d'être administrées par voie naso-duodénale. Le critère principal de jugement était la disparition de la diarrhée sans rechute à 10 semaines. La transplantation fécale a montré une efficacité si remarquable que l'essai a été interrompu après l'inclusion du 43^e patient, alors que l'inclusion de 120 patients était prévue. L'examen bactériologique des selles montre une diversité microbienne retrouvée, ce qui atteste de l'efficacité de l'implantation digestive de la flore administrée. La tolérance clinique de cette bactériothérapie fécale est jugée satisfaisante. En revanche, il a été observé une diarrhée immédiate fréquente chez les sujets traités, pouvant être associée à des douleurs abdominales ou à des nausées. Cet essai démontre la faisabilité et l'efficacité de cette approche thérapeutique. Il reste à caractériser les espèces bactériennes les plus efficaces pour lutter contre l'implantation digestive de *Clostridium difficile*. L'objectif est de pouvoir préparer *in vitro* ces mélanges microbiotiques, pour pouvoir proposer aux patients des greffons bactériens bien contrôlés, plus sûrs et mieux acceptés au niveau psychologique [35].

7.7. Algorithmes

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a publié en juin 2008 un avis relatif à la maîtrise de la diffusion des ICD dans les établissements de santé français, dans lequel est établi l'arbre décisionnel à suivre pour le traitement des ICD (Figures 44 et 45).



* L'utilisation prolongée du Métronidazole au-delà de 14 jours n'est pas justifiée.

(1) Eléments à considérer pour déterminer le degré de sévérité : admission dans une unité de réanimation pour traitement de l'infection à *Clostridium difficile* ou de ses complications (par exemple, choc nécessitant le maintien des fonctions vitales) ; indication chirurgicale secondaire à l'infection à *Clostridium difficile* ; hyperleucocytose $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$.

(2) Doses pédiatriques : métronidazole Per os/IV : 30 mg/kg/jour, répartis en 3 prises journalières jusqu'à un maximum de 500 mg/dose ; vancomycine Per os : 40 mg/kg/jour, répartis en 4 prises journalières jusqu'à un maximum de 250 mg/dose.

Dosages sériques de vancomycine requis lors de l'administration orale de cet antibiotique : en cas d'utilisation de forte dose de vancomycine, en présence de facteurs favorisant l'absorption de vancomycine (muqueuse digestive altérée, aspect nécrotique du colon si une coloscopie a été effectuée) surtout si insuffisance rénale associée. Les taux sériques ne doivent pas dépasser ceux obtenus après administration par voie injectable de vancomycine, en raison de la toxicité rénale potentielle de taux élevés.

Figure 44 : Traitement des infections à *Clostridium difficile* [21]

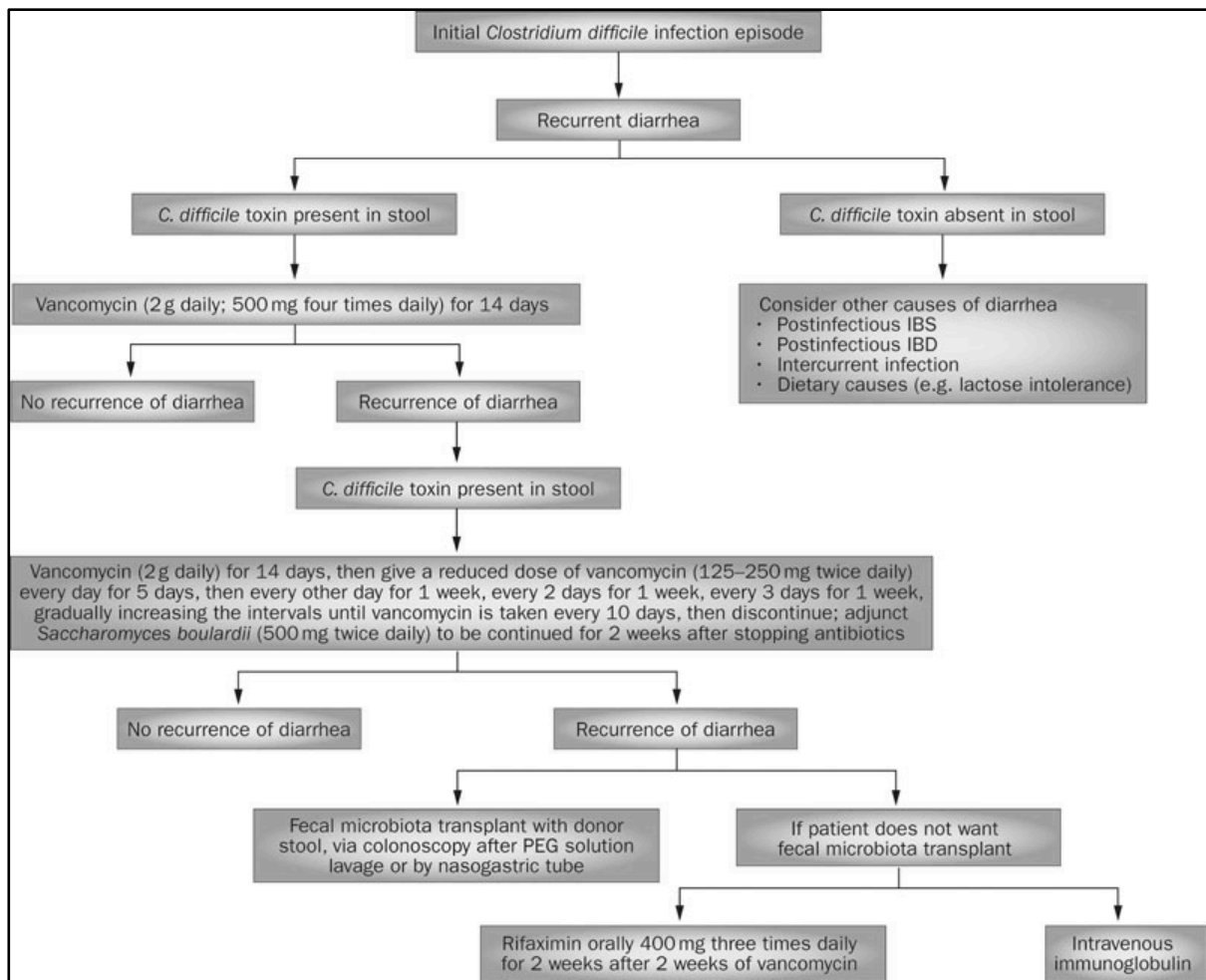


Figure 45 : Algorithme pour le traitement des formes récurrentes d'ICD [58]

8. Prophylaxie et contrôle des ICD

Clostridium difficile est l'entéropathogène le plus fréquemment responsable de diarrhée nosocomiale chez le patient adulte hospitalisé. Le taux d'acquisition nosocomiale varie de 2 à 5 % et peut atteindre 32 % en période épidémique. Si les patients ayant acquis *C. difficile* demeurent asymptomatiques dans 63 à 95 % des cas, ils représentent cependant un réservoir secondaire et sont à l'origine de dissémination des souches dans l'environnement [58].

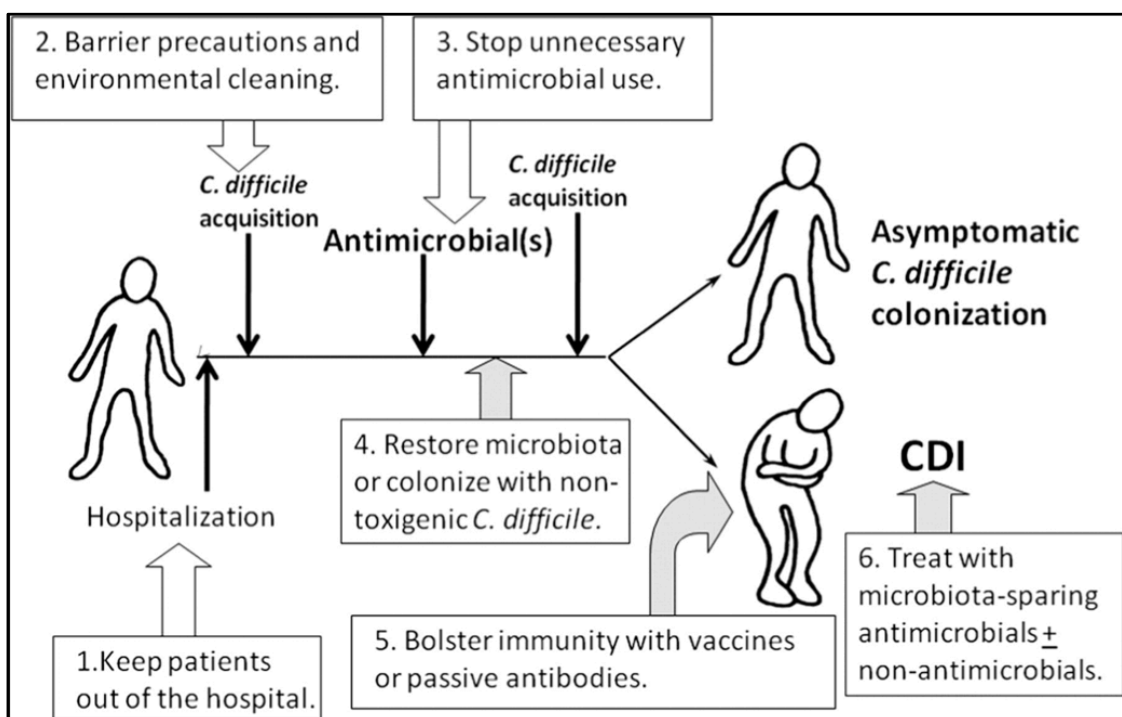


Figure 46 : Représentation schématique de la stratégie de prévention et de traitement des ICD [63]

8.1. Prescription raisonnée et maîtrisée des antibiotiques

Politique d'antibiothérapie	Type d'étude (période)	Résultats (incidence d'ILCD)		Auteurs (années)
		Avant	Après	
-22 % consommation ATB	Série historique (1991-1998)	2.2 p.1 000 j	1.4 p.1 000 j	Carling (2003) [17]
Substitution CRO par LEV	Série historique (1995-2000)	1.46 p.1 000 j	0.34 p.1 000 j	Khan (2003) [35]
-87 % consommation CLI	Intervention (épidémie) (1992-1996)	11.5 cas/mois	3.3 cas/mois	Climo (1998) [22]
-90 % consommation CXM	Intervention (épidémie) (1994-1995)	2.1% patients	0.99 % patients	McNulty (1997) [43]
-83 % consommation CLI	Intervention (épidémie) (1988-1992)	15.5 p.1 000 j	2.6 p.1 000 j	Pear (1994) [46]

ILCD : infection digestive à *Clostridium difficile* – ATB : antibiotiques – CLI : clindamycine – CRO : ceftriaxone – LEV : lévofloxacine – CXM : céfuroxime.

Tableau XXV : Effet d'une maîtrise d'antibiothérapie sur l'incidence des ICD [3]

La prévention primaire des ICD repose sur une prescription raisonnée de la prescription des antibiotiques (recommandations écrites, audits réguliers, réévaluation de l'antibiothérapie à la 48^e heure, prescription nominative). Beaucoup d'études ont montré que la réduction de la prescription de certains antibiotiques à risque (C3G, clindamycine, céfuroxime) est corrélée de manière significative à une diminution de l'incidence des ICD (Tableau XXV) [3].

Au sein de l'établissement, l'étude des pratiques d'antibiothérapie dans les services concernés doit être conduite par les praticiens en charge de cette thématique : commission du médicament, comité des anti-infectieux, référent en antibiothérapie, pharmacien ou Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière (EOHH). L'objectif est de mettre en évidence des prescriptions antibiotiques ayant pu favoriser la survenue de l'épidémie. Les prescriptions des antibiotiques suivants : clindamycine, céphalosporines de 2^e et 3^e génération (forme orale ou injectable), amoxicilline-acide clavulanique, macrolides et fluroroquinolones seront particulièrement suivies [64].

8.2. Traitement des porteurs asymptomatiques

Johnson et al. [50] ont évalué l'efficacité du traitement des porteurs asymptomatiques par métronidazole ou vancomycine dans une étude prospective contre placebo. La vancomycine à la dose de 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours semble efficace pour éradiquer *C. difficile* des selles après traitement comparé à un traitement par métronidazole 500 mg 2 fois par jour (86 % versus 29 % respectivement). Néanmoins, la récurrence à 2 mois est plus élevée dans le groupe traité par vancomycine comparé au groupe témoin ($p < 0,05$). Il n'est donc pas recommandé de traiter les porteurs asymptomatiques à l'heure actuelle, même si certaines études cliniques ont montré que le traitement systématique de tous les patients porteurs pouvait conduire à une diminution de l'incidence des ICD [50].

8.2.1. Administration de *Saccharomyces boulardii*

C'est une levure non pathogène utilisée pour le traitement de syndromes diarrhéiques. Son efficacité a été prouvée dans la prévention des diarrhées liées à l'antibiothérapie chez le patient hospitalisé (1g/jour). Surawicz et al. [50] ont réalisé une étude prospective randomisée en double aveugle, ils ont montré que la diarrhée survenait moins fréquemment dans le groupe de patients traités par *S. boulardii* que dans le groupe placebo (9,5 % versus 22 %, $p < 0,01$) [50].

8.3. Vaccination

Un vaccin a été mis au point par les laboratoires Acambis [65]. Ce vaccin a été racheté par Sanofi-Aventis et repose sur l'utilisation d'une anatoxine comme les vaccins contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche. Ce vaccin candidat a passé avec succès les essais cliniques de phase I qui ont porté sur plus de 200 patients visant à démontrer sa sécurité et son immunogénicité [62]. Le 17 février 2009, Sanofi Pasteur a lancé en Angleterre et aux Etats-Unis une étude de phase II pour évaluer l'efficacité de ce vaccin pour prévenir les récurrences d'ICD après un premier épisode [35].

L'essai de phase IIb implique près de 600 participants atteints d'ICD aiguë, suivis dans une trentaine de centres sur l'ensemble du territoire britannique. Les participants seront repartis par randomisation en 4 groupes. Trois groupes recevront le vaccin, le quatrième recevra un vaccin placebo. Tous les patients recevront également un traitement antibiotique standard [59].

8.4. Prévention de la transmission croisée

Elle repose avant tout sur un diagnostic rapide des ICD afin de mettre au plus vite les mesures d'isolement septique. Il s'agit de précautions d'hygiène complémentaires aux précautions standards : les précautions « contact ». De plus, compte-tenu de la grande résistance des spores de *Clostridium difficile* dans l'environnement, des mesures spécifiques de désinfection sont à appliquer (Tableau XXVI) [64].

	Précautions « contact »	Spécificités en cas d'ICD
Chambre individuelle	Oui (ou à défaut regroupement)	Oui (ou à défaut regroupement)
Lavage des mains	Hygiénique*	Hygiénique.* Importance de l'action mécanique du lavage. A effectuer après avoir enlevé ses gants
Gants	Dès l'entrée dans la chambre. A éliminer à la sortie de la chambre	Dès l'entrée dans la chambre. A éliminer à la sortie de la chambre
Masque, lunettes	Standard	Standard
Surblouse	Contact avec le patient ou son environnement	Contact avec le patient ou son environnement
Linge	Standard	Standard
Petit matériel et dispositif médicaux	Privilégier l'usage unique ou individualiser les matériels réutilisables	Privilégier l'usage unique ou individualiser les matériels réutilisables
Entretien de l'environnement		Utilisation d'une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif
Transport du patient	A limiter	A limiter

* : anciennement appelé antiseptique

Tableau XXVI : Précautions complémentaires d'hygiène face à un cas de diarrhée à *Clostridium difficile* [64]

8.4.1. Précautions « contact »

La mise en place de ces précautions doit s'accompagner d'une information du personnel soignant et des malades sur les risques de transmission manuportée de la bactérie.

8.4.1.1. Isolement géographique

Les patients symptomatiques doivent être isolés dans des chambres individuelles. Si les cas sont multiples, les patients infectés doivent être regroupés dans un même secteur (cohorting).

8.4.1.2. Renforcement de l'hygiène des mains

Le lavage hygiénique avec une solution moussante antiseptique. Les savons doux, savons antiseptiques et solutions hydroalcooliques ont une efficacité modérée voire nulle. Seule l'action mécanique du lavage semble efficace pour éliminer la présence de bactérie sporulée. Un usage renforcé des gants est à recommander dès l'entrée dans la chambre, ils sont à retirer avant de quitter la chambre, il faut ensuite effectuer un lavage hygiénique des mains [64].

8.4.1.3. Port de surblouses

Le port de surblouses à manches longues lors des contacts avec le patient ou son environnement est recommandé. Elle doit être mise dès l'entrée dans la chambre et retirée avant de la quitter [64].

8.4.1.4. Petit matériel de soins

Il sera de préférence à usage unique ou individualisé pour les patients porteurs (stéthoscope, flacons d'antiseptiques) [64].

8.4.2. Entretien des locaux

L'éradication des réservoirs inertes est primordiale mais difficile à obtenir du fait de la résistance des spores de *Clostridium difficile* à de nombreux désinfectants (alcools, ammonium quaternaires). L'utilisation de l'eau de Javel pour la désinfection des chambres a été corrélée à une diminution de l'incidence des ICD dans les services à forte endémicité.

Un entretien comportant un nettoyage, un rinçage puis une désinfection à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif, c'est-à-dire de l'eau de Javel 2,6% diluée au 1/5 (1 litre d'eau de Javel et 4 litres d'eau pour un volume final de 5 litres) permet de réduire efficacement la contamination environnementale. Ce lavage doit être effectué au moins une fois par jour, en utilisant si possible des lavettes à usage unique. Le temps de contact de la solution de Javel avec les surfaces doit être de 10 minutes [17]. Les recommandations relatives à la désinfection de l'environnement sont détaillées dans le tableau XXVII.

- Procéder **quotidiennement** au nettoyage méticuleux des surfaces horizontales (table de lit, table de chevet, plancher), des surfaces fréquemment touchées (lumière, cloche d'appel, poignées de porte, téléphone, côtés de lit) ainsi que des surfaces visiblement souillées.
- Désinfecter **au moins une fois par jour** (ou plus souvent au besoin) la salle de toilette (lavabo, robinets, toilette, etc.).
- Porter une blouse et des gants pour procéder au nettoyage et à la désinfection et se laver les mains par la suite.
- Jeter l'eau ayant servi à la désinfection de la chambre immédiatement après utilisation; mettre les chiffons et la vadrouille dans un sac de plastique et les envoyer à la buanderie.
- Procéder à une désinfection terminale de toutes les surfaces accessibles de la chambre (meublier, lit et murs à portée de mains), et de l'équipement, **lors du départ du patient ou de la cessation des précautions additionnelles** : ne pas oublier de changer les rideaux séparateurs, de jeter tout le matériel ne pouvant être désinfecté, incluant le papier de toilette et le matériel de soins tel que les compresses, diachylons, etc., ayant été introduits dans la chambre du patient.
- Utiliser du matériel dédié (ex. : stéthoscope, sphygmomanomètre, chaise d'aisance) ou jetable (ex. : bassines, thermomètres) et désinfecter le matériel et l'équipement réutilisable entre chaque patient.
- En cas d'utilisation d'un désinfectant à base de chlore, porter un équipement de protection personnelle (gants, tablier, lunettes protectrices ou écran facial) pour la préparation de la solution.
- Nettoyer les souillures visibles et absorber les liquides organiques le plus rapidement possible, avant de procéder à la désinfection.
- S'assurer que les procédures internes identifient clairement les personnes responsables du nettoyage et de la désinfection, la fréquence d'entretien ainsi que les produits à utiliser. La consignation des activités d'entretien sanitaire dans un registre est recommandée.
- Procéder régulièrement à des contrôles de qualité (observation directe) afin de valider le respect des procédures de nettoyage et de désinfection. Les cultures de contrôle de l'environnement ne sont pas recommandées.

Tableau XXVII : Recommandations concernant la désinfection de l'environnement [40]

8.4.3. Levée des mesures

Les recommandations américaines préconisent une levée de l'isolement dès que le patient est devenu asymptomatique, sachant que la dissémination de la bactérie est alors réduite. Les recommandations québécoises préconisent la levée d'isolement 72 heures après la fin de la diarrhée [64].

9. Signalement, investigation et surveillance des ICD

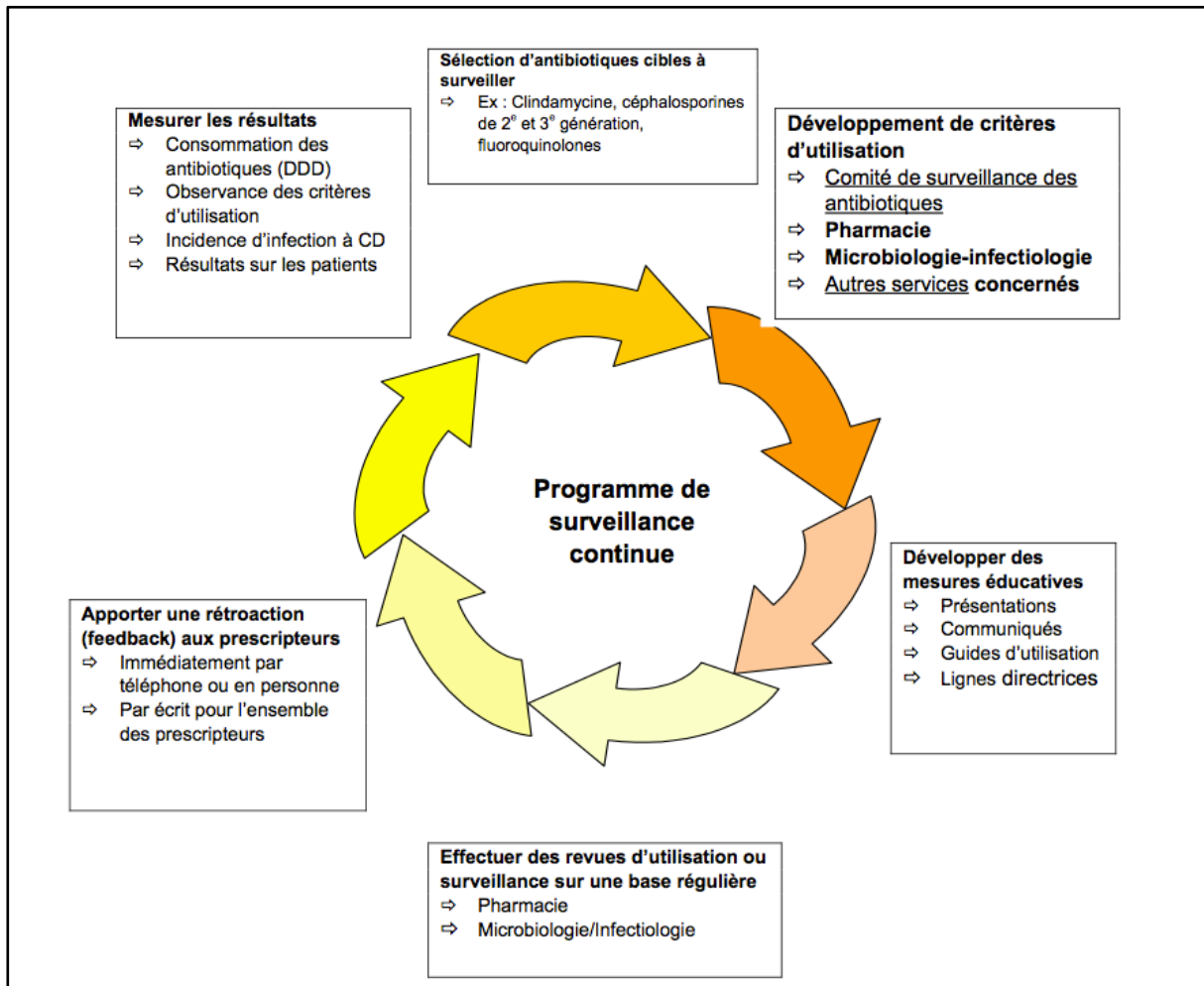


Figure 47 : Programme de surveillance continue des ICD [40]

9.1. Origine de l'ICD

Un cas d'ICD peut survenir chez un patient hospitalisé, il est dit précoce quand le début des signes survient dans les 48 heures qui suivent l'admission. Il peut aussi survenir chez un patient non hospitalisé, à domicile ou dans une collectivité.

La comparaison entre dates de début des signes et antécédents (dates d'admission et de sortie) d'hospitalisation du patient permet de déterminer l'origine nosocomiale ou communautaire d'un cas d'ICD. En l'absence de données sur la durée d'incubation des ICD, cette détermination repose sur la règle des 48 heures, elle ne fait pas appel aux résultats d'un dépistage.

Un cas nosocomial (healthcare-associated case) est défini comme un cas d'ICD dont le début des signes survient soit chez un patient hospitalisé depuis plus de 48 heures après l'admission soit chez un patient non hospitalisé dans les 4 semaines qui suivent sa sortie d'un établissement de santé.

Un cas communautaire (community-associated case) est un cas d'ICD dont le début des signes survient, en l'absence de sortie d'un établissement de santé dans les 12 semaines précédentes soit chez un patient non hospitalisé ou soit chez un patient hospitalisé dans les 48 premières heures qui suivent son admission.

Un cas d'origine inconnue (unknown case) est un cas d'ICD qui ne répond pas aux critères précédents, par exemple un cas d'ICD chez un patient non hospitalisé dont le début des signes survient entre 4 et 12 semaines après sa sortie d'un établissement de santé (Illustration 41) [64].

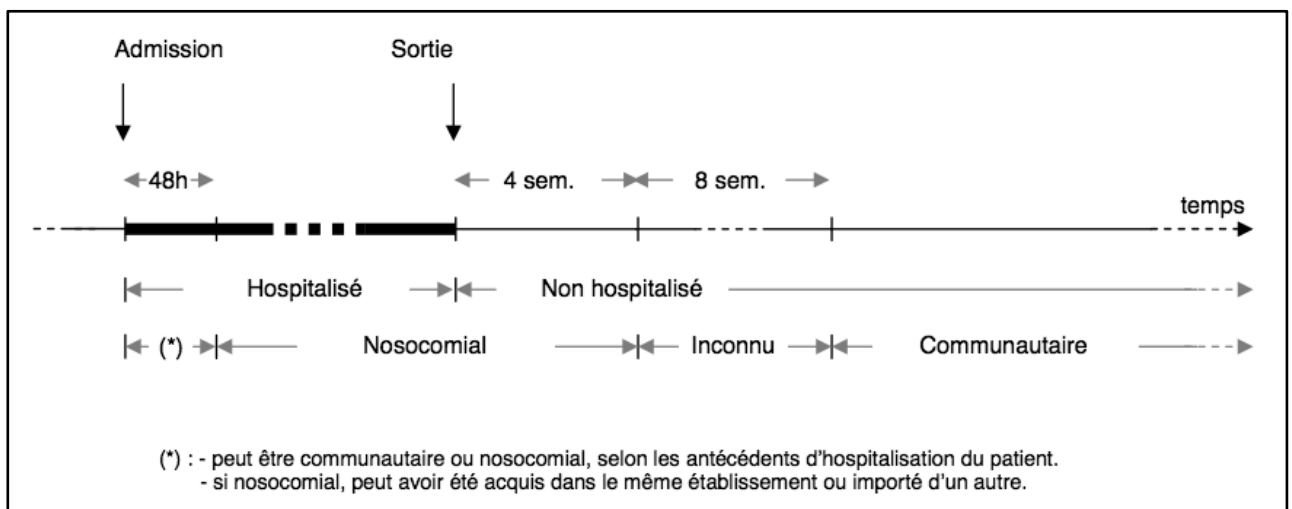


Figure 48 : Lieu de survenue et origine (nosocomiale et communautaire) d'un cas d'ICD [64]

9.2. Critères de signalement externe

Un établissement de santé doit signaler sans délai au CClin et à l'ARS :

- Tout cas d'ICD nosocomiale sévère ;
- Tous cas groupés ou épidémie d'ICD nosocomiales, c'est-à-dire toute augmentation significative de l'incidence des ICD sur une période donnée dans l'établissement ou dans un service particulier.

Des taux d'attaque, rapportant le nombre de cas d'ICD au nombre de patients admis (ou au nombre de journées d'hospitalisation sur la période) doivent être déterminés, seuls les cas nosocomiaux reflétant la transmission croisée dans l'établissement doivent être pris en compte.

Une épidémie doit être définie comme la survenue d'au moins deux cas d'ICD sur période de temps définie en fonction de l'incidence habituellement observée. Par exemple : si l'incidence habituelle des ICD dans un service est de 10 cas pour 1000 admissions, si ce service admet environ 100 patients par mois(soit 1200 par an), alors le nombre de cas d'ICD attendu sur un an est 12 (soit un cas par mois). Ainsi, la survenue de 2 cas d'ICD ou plus en un mois est un critère d'alerte qui nécessite une investigation afin d'éliminer un biais et d'affirmer l'épidémie.

Les ICD sévères communautaires, plus rares, ne rentrent pas dans le cadre du signalement des infections nosocomiales. Elles doivent cependant faire l'objet d'une déclaration à l'ARS (Agence Régional de Santé) et au Centre National de Référence des Anaérobies dans les meilleurs délais.

9.3. Conduite à tenir pour l'investigation d'une épidémie d'ICD

Ces investigations sont menées par l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH) en collaboration avec le laboratoire de microbiologie et le service clinique concerné. Elle comprend différentes étapes :

- Confirmation du diagnostic d'ICD, de son origine et de sa sévérité ;
- Recherche active d'autres cas ;
- Description des cas en termes de temps, de lieu, de caractéristiques des patients (exemple en annexe) ;
- Confirmation de l'existence d'une épidémie ;
- Expertise microbiologique des souches disponibles.

Ces différentes étapes seront synthétisées sous la forme d'une courbe épidémique (Figure 49), d'un tableau synoptique des cas (Figure 50), et/ou d'un schéma topographique de leur répartition par service et/ou chambre.

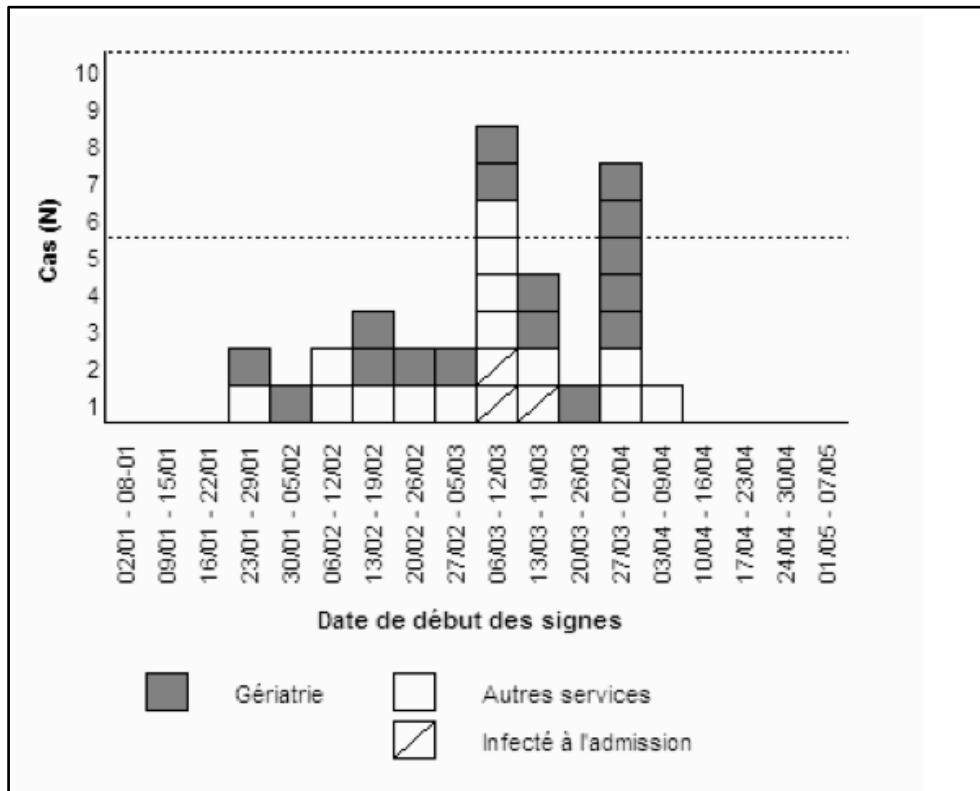


Figure 49 : Courbe épidémique : répartition des cas par semaine

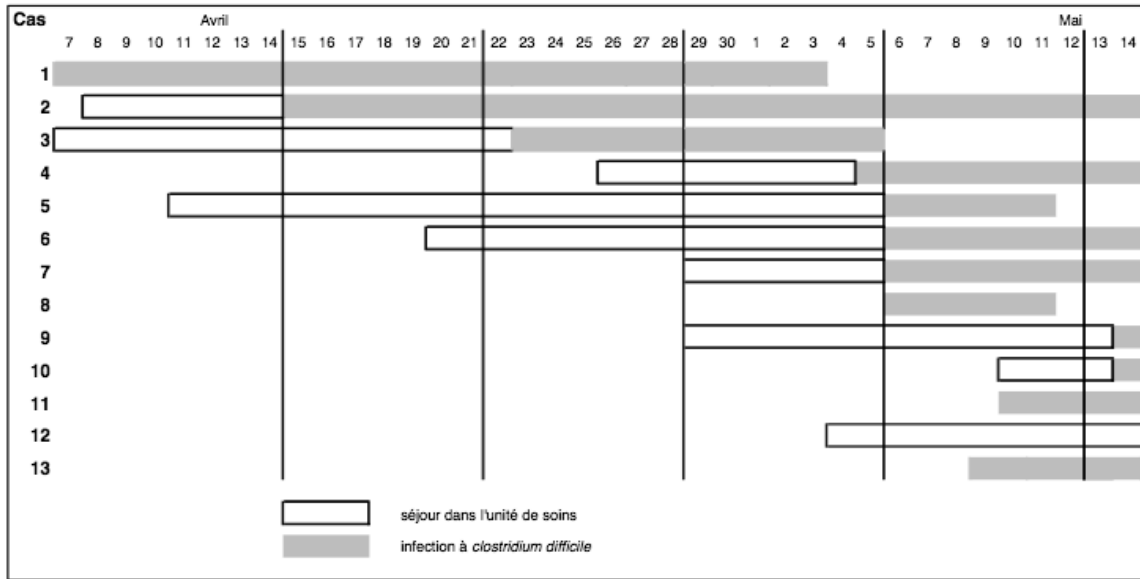


Figure 50 : Diagramme de suivi des cas d'ICD dans une unité de soins en période épidémique

9.4. Information des patients

Le médecin en charge de la personne qui a contracté une infection nosocomiale doit l'en informer dans le respect du code de déontologie. La fiche de signalement doit figurer dans le dossier médical du patient [64].

Deuxième partie

Etude clinique sur 3 ans au CHU de Limoges

1. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette thèse est d'analyser la population victime de rechutes à une infection à *Clostridium difficile* entre septembre 2009 à septembre 2012 au CHU de Limoges. Le point de départ est la définition du critère d'inclusion des patients dans cette étude. À partir de cette étude, nous pourrions observer si nos résultats sont en concordance avec les données retrouvées dans la littérature. Ainsi, les différents schémas thérapeutiques mis en pratique et ayant conduit à une rechute ont pu être analysés.

2. Matériels et méthodes

2.1. Type et période d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective et descriptive, de type série de cas. Notre étude porte sur une période de 3 ans : de septembre 2009 à septembre 2012.

2.2. Population étudiée

Nous sommes partis des résultats du laboratoire de bactériologie nous permettant d'établir la liste de tous les patients qui ont présenté un résultat bactériologique positif à *Clostridium difficile* durant cette période (n=327). A partir de cette liste nous avons pu sélectionner les patients qui ont présenté un deuxième résultat bactériologique positif durant cette période (n=63). Enfin, en éliminant les patients ayant présenté deux résultats bactériologiques positifs dans un intervalle de temps inférieur ou égale à 10 jours, nous avons pu établir la liste des patients inclus dans notre étude : ceux victimes d'une rechute (n=42). Une rechute à *Clostridium difficile* est définie comme étant la positivité des toxines A et/ou B dans les selles à partir d'une durée supérieure à 10 jours après un premier examen positif.

Les critères d'inclusion des patients dans notre étude sont donc strictement bactériologiques :

- Positivité de l'examen bactériologique basée sur : toxine A et B positives à l'ImmunoCard et coprocultures positives à *Clostridium difficile* ;
- Délai entre deux examens positifs strictement supérieur à 10 jours.

2.3. Prélèvements et méthodes diagnostiques

Au CHU de Limoges, le diagnostic des ICD repose sur la positivité de la coproculture ainsi que la positivité des toxines A et B à l'ImmunoCard.

2.4. Critères analysés

Nous avons établi une liste de données à recueillir lors de la consultation des dossiers, ces données sont classées dans différentes rubriques.

2.4.1. Critères épidémiologiques

- Âge ;
- Sexe ;
- Ethylisme chronique;
- Tabagisme actif ou sevré;
- Mauvaise hygiène ;
- Mobilité réduite ;
- Hospitalisation dans les 30 jours précédents l'ICD ;
- Motif de l'hospitalisation ;
- Allaitement dans les 60 jours précédents l'infection ;
- Nutrition entérale (sonde nasogastrique) ou parentérale.

2.4.2. Facteurs de risques cardio-vasculaires

- Diabète ;
- Hypertension artérielle.

2.4.3. Antécédents et pathologies sous-jacentes

- Cardiovasculaires ;
- Respiratoires ;
- Colon ;
- Rein ;
- Hémodialysé ;
- Hémopathie ;
- Cancer.

2.4.4. Critères liés aux prélèvements :

- Délai entre les deux prélèvements positifs ;
- Hémocultures positives ;
- Germes associés.

2.4.5. Critères biologiques

- Syndrome inflammatoire : Protéine C-Réactive (CRP), taux de leucocytes, taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) et pourcentage de PNN ;
- Taux d'hémoglobine ;
- Albuminémie ;
- Créatininémie ;
- ASAT – ALAT.

2.4.6. Critères relatifs à l'antibiothérapie responsable

- Antibiotique incriminé ;
- Délai entre le début de l'antibiothérapie responsable et le premier prélèvement positif à *Clostridium difficile*.

2.4.7. Critères relatifs aux traitements susceptibles d'entraîner une ICD

- Utilisation d'Inhibiteur de la Pompe à Protons (IPP) : molécule et posologie ;
- Utilisation d'antihistaminiques H2 : molécule et posologie ;
- Utilisation de corticoïdes : molécule, posologie et durée ;
- Chimiothérapie : molécule, posologie et durée.

2.4.8. Traitement utilisés pour traiter le premier épisode d'ICD

- Molécule ;
- Durée ;
- Posologie ;
- Voie d'administration ;
- Arrêt de l'antibiotique incriminé ;
- Délai de mise en place du traitement.

2.4.9. Critères relatifs à la rechute

- Utilisation prolongée du traitement du premier épisode ;
- Délai entre les deux prélèvements positifs ;
- Délai entre la fin du traitement et la rechute ;
- Nouvel événement apparu entre les deux épisodes : immunodépression, nouvelle antibiothérapie ;
- Syndrome inflammatoire plus important ;
- Antibiothérapie utilisée pour la rechute : molécule, posologie, voie, durée ;
- Décès du patient imputable à l'ICD.

3. Résultats

3.1. Critères épidémiologiques

3.1.1. Âge

L'âge moyen de la série est de 69,7 ans. L'âge maximal observé est 97 ans, l'âge minimal est 35 ans et l'âge médian est 71 ans.

3.1.2. Allaitement

Aucune patiente n'avait allaité dans les 60 jours précédant l'infection.

3.1.3. Sexe

Le sex-ratio H/F est égal à 0,9.

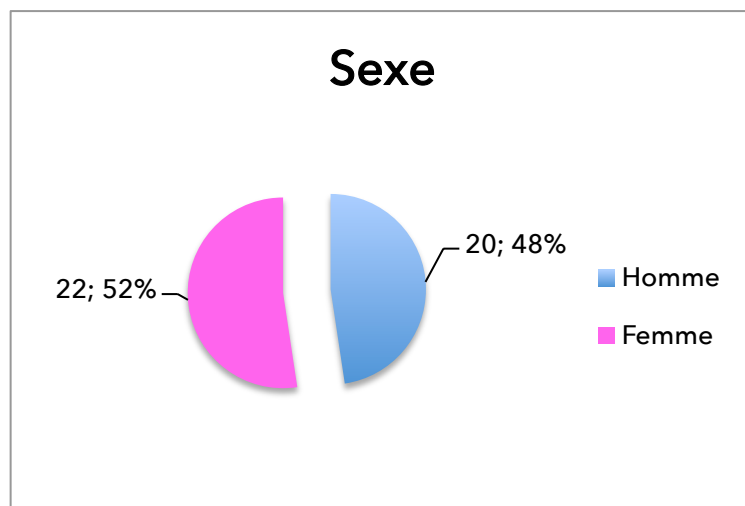


Figure 51 : Répartition des sexes (n=42)

3.1.4. Alcool

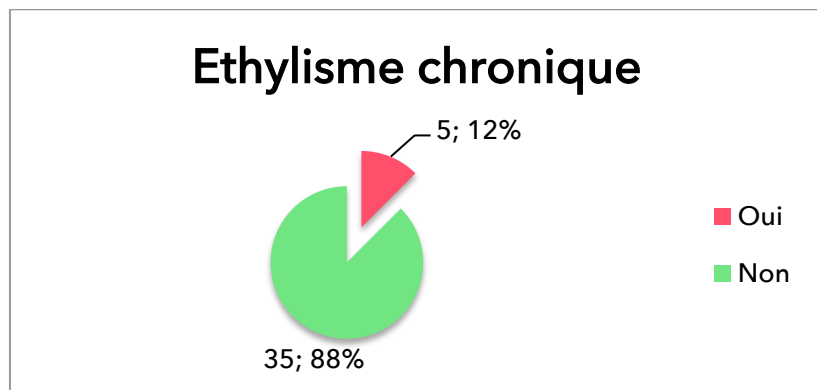


Figure 52 : Proportion d'éthylique chronique (n=40)

3.1.5. Tabac

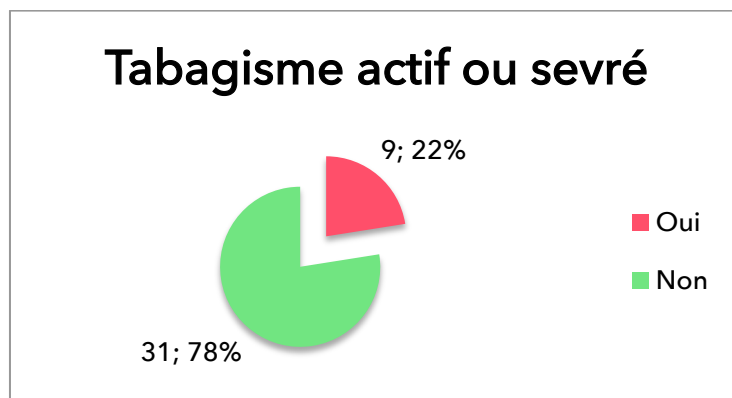


Figure 53 : Proportion de tabagique actif ou sevré (n=40)

3.1.6. Hygiène

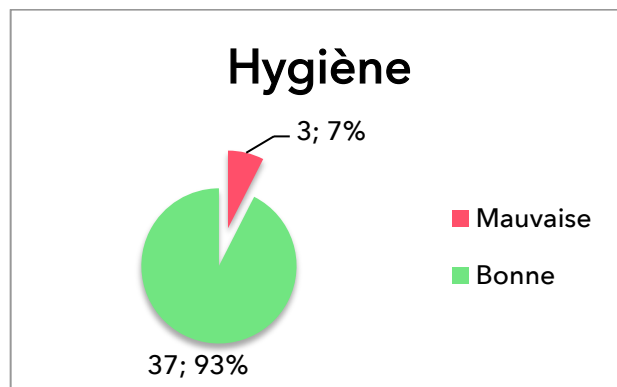


Figure 54 : Proportion de patients vivant dans des conditions insalubres (n=40)

3.1.7. Mobilité

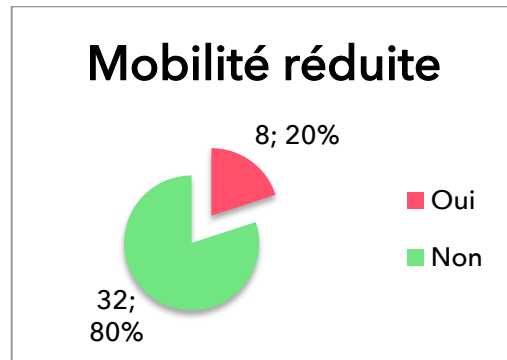


Figure 55 : Proportion de patients ayant une mobilité réduite (n=40)

3.1.8. Nutrition

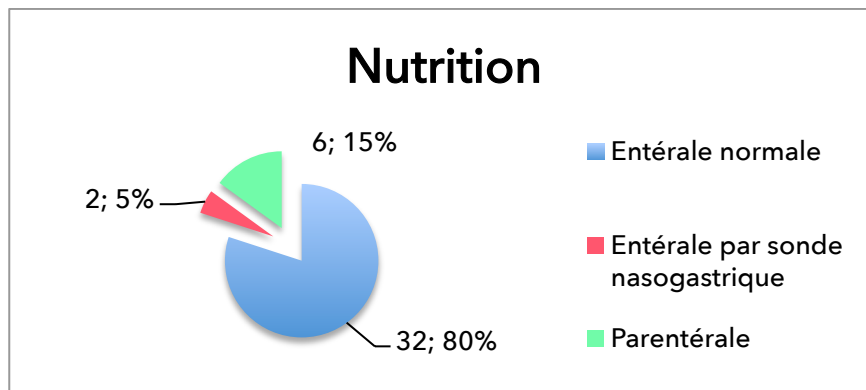


Figure 56 : Proportion de patients ayant une nutrition entérale ou parentérale (n=40)

3.1.9. Hospitalisation

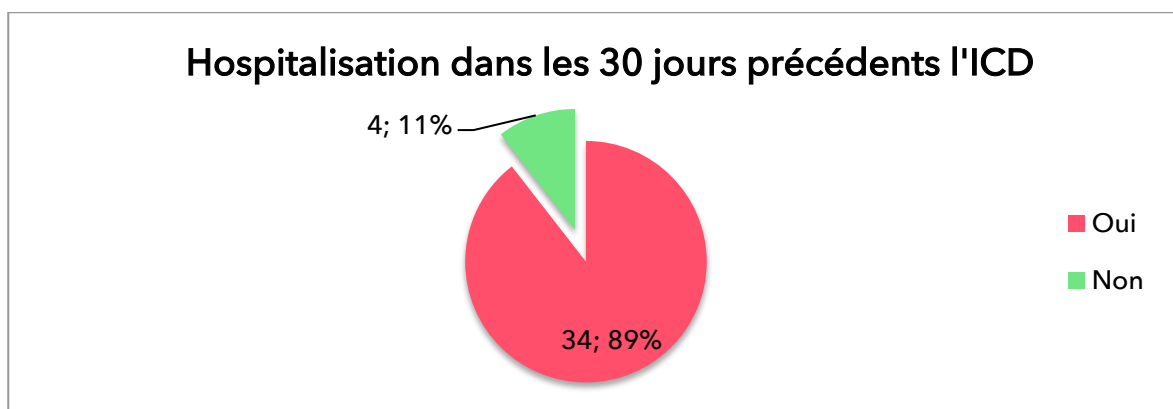


Figure 57 : Proportion de patients ayant été hospitalisés dans les 30 jours précédant l'ICD (n=38)

Motif d'hospitalisation lors du premier épisode

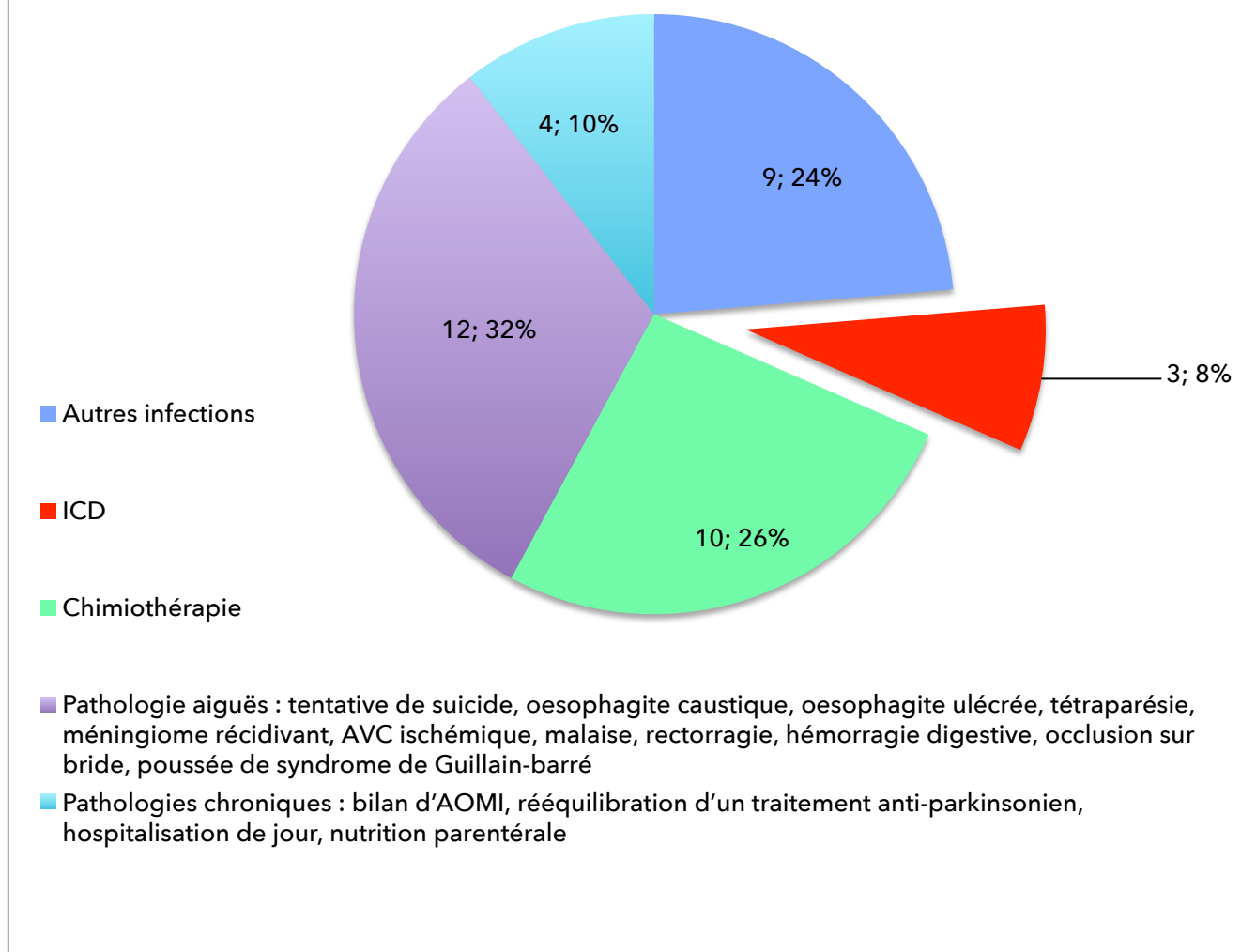


Figure 58 : Motif de l'hospitalisation (n=38)

3.2. Facteurs de risques cardiovasculaires

Nous avons observé 8 personnes diabétiques (8,19 %) sur les 42 patients. Pour 3 patients, nous n'avons retrouvé aucune donnée.

Dans la population étudiée, 14 patients présentaient une hypertension artérielle ce qui représente 33 % de notre population. Pour 2 patients, nous n'avons retrouvé aucune donnée.

3.3. Antécédents et pathologies sous-jacentes

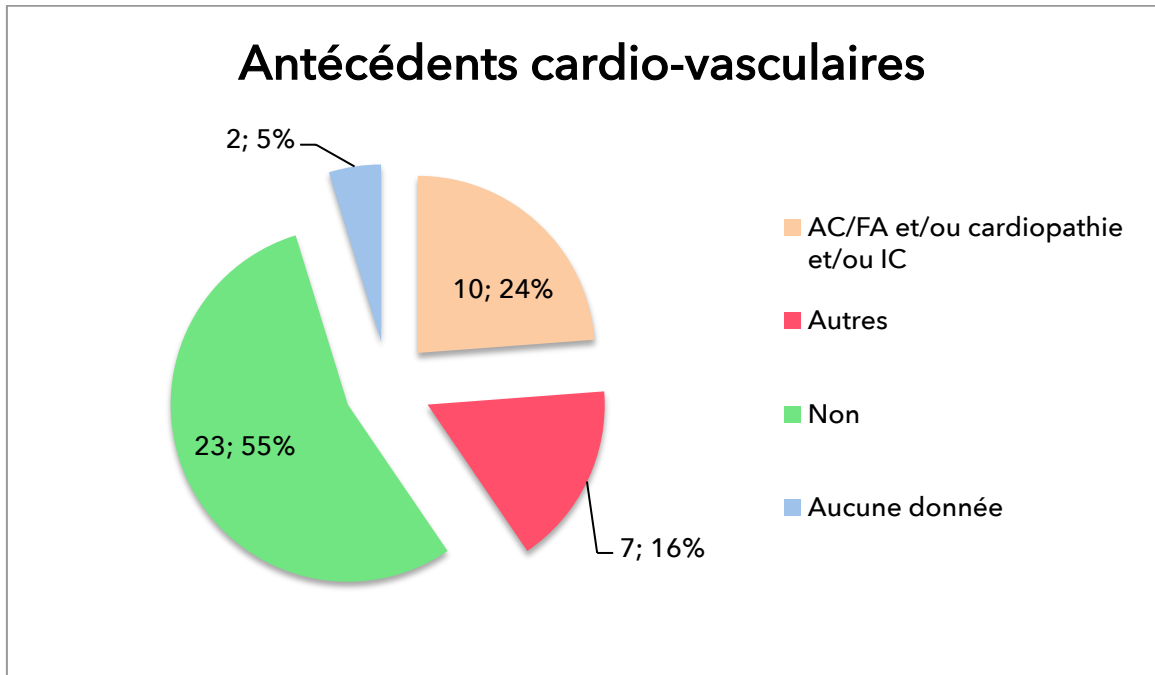


Figure 59 : Proportion de patients ayant des antécédents cardio-vasculaires (n=40)

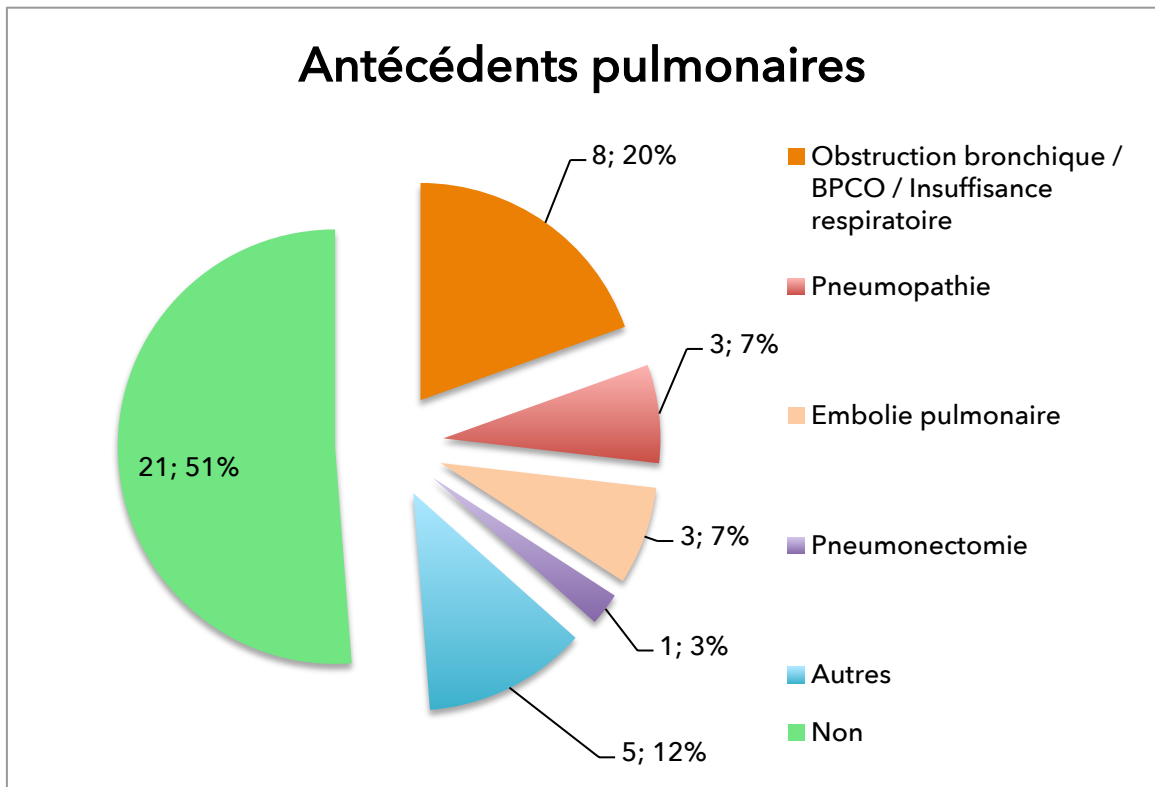


Figure 60 : Proportion de patients ayant des antécédents pulmonaires (n=41)

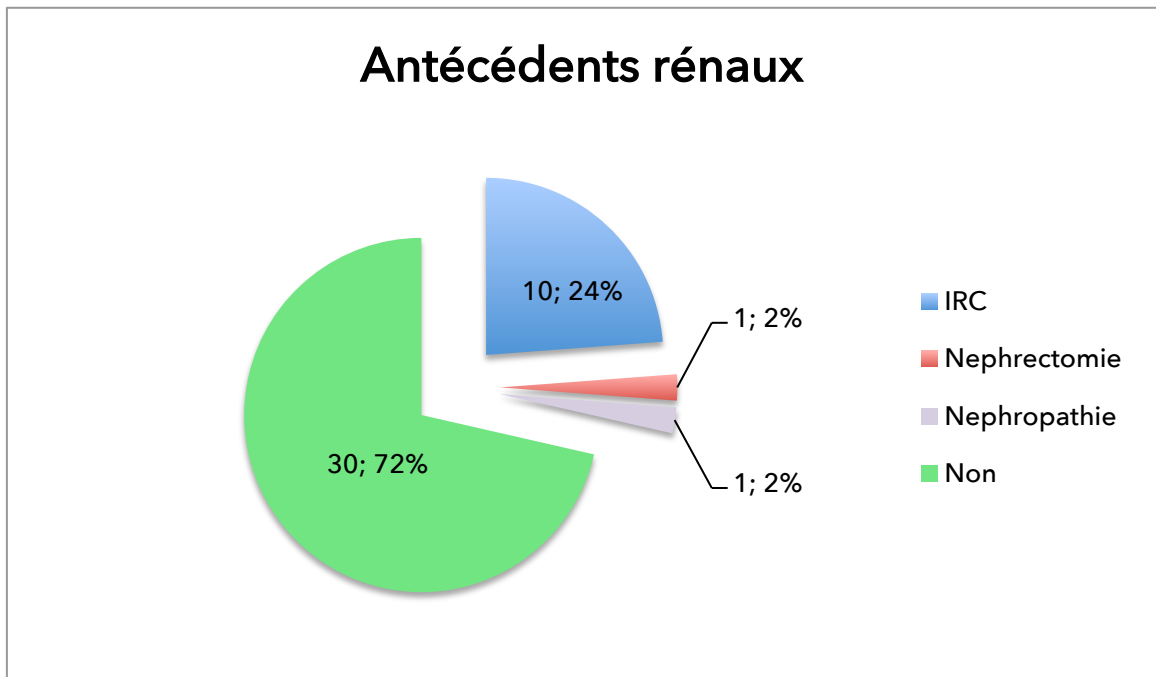


Figure 61 : Proportion de patients ayant des antécédents rénaux (n=42)

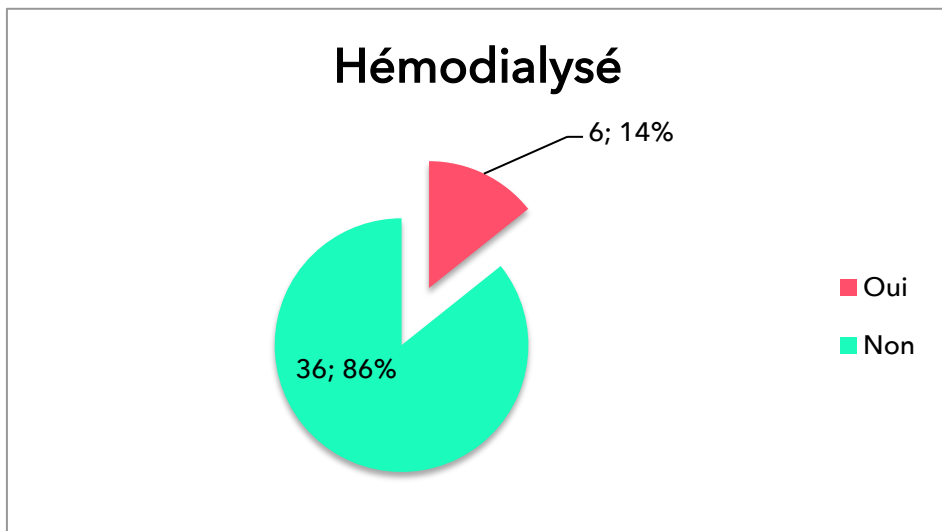


Figure 62 : Proportion de patients ayant été sous dialyse (n=42)

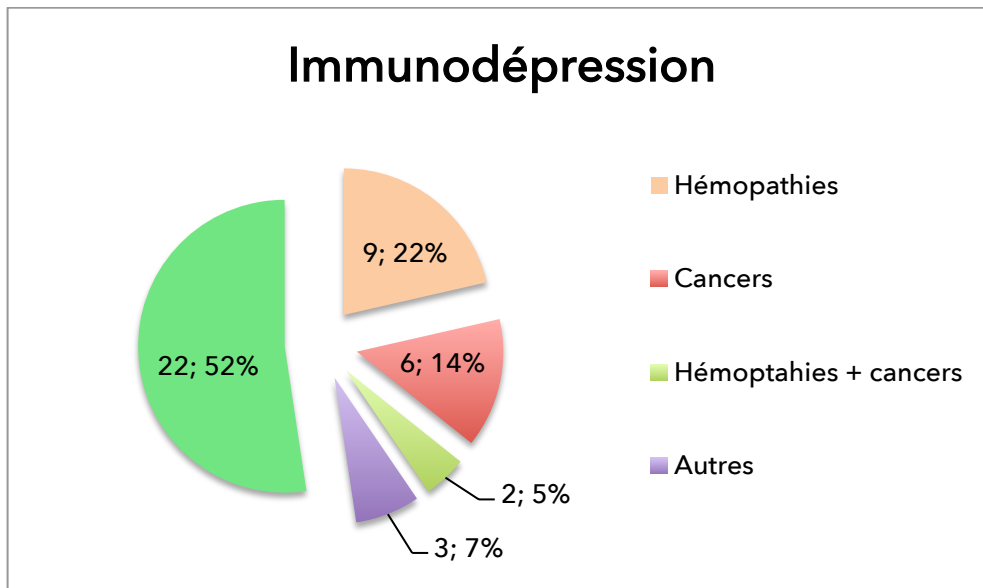


Figure 63 : Proportion de patient ayant présenté un évènement d'immunodépression (n=42)

3.4. Prélèvements

3.4.1. Germes associés dans les selles

Seul un prélèvement a été retrouvé polycontaminé, le deuxième germe isolé était un *Salmonella enterica* monophasique.

3.4.2. Antibiogramme

Lorsque cela a été possible l'antibiogramme des prélèvements positifs à *Clostridium difficile* a été réalisé. Nous observons que les souches de *Clostridium difficile* étaient toutes sensibles à la pipéracilline (n=63), au tazobactam (n=86), à la ticarcilline (n=35) et à la ticarcilline + acide clavulanique (n=59) et au métronidazole (n=86).

Les résultats de l'antibiogramme ont montré que deux souches isolées étaient résistantes à l'amoxicilline et 84 étaient sensibles à l'amoxicilline. Une souche était résistante à l'amoxicilline+acide clavulanique, les 85 autres y étaient sensibles.

Une seule souche isolée était résistante à la vancomycine, les 86 autres y étaient sensibles.

La sensibilité des souches à l'imipénème est la suivante :

- 2 souches résistantes ;
- 2 souches de sensibilité intermédiaire ;
- 79 souches résistantes.

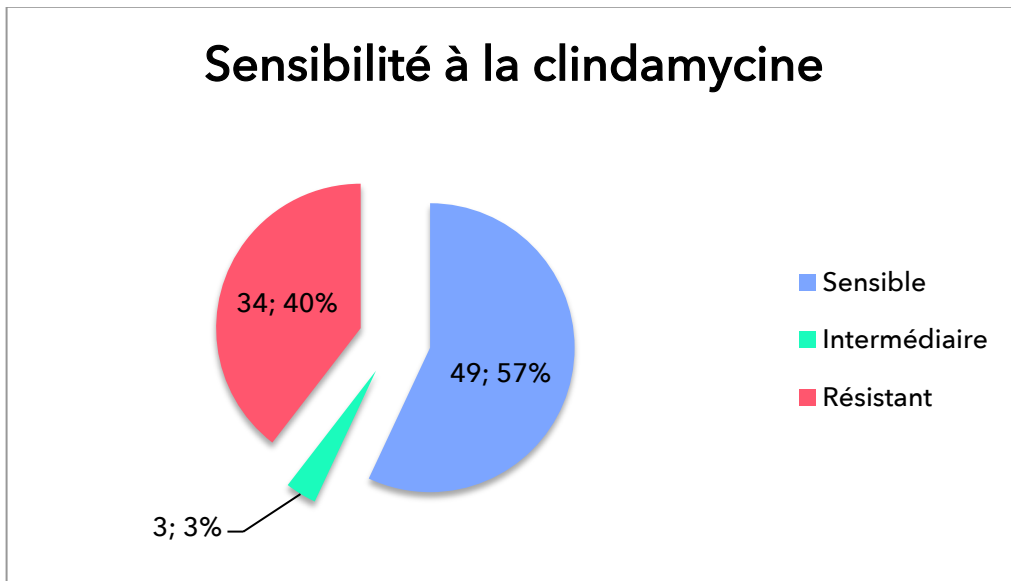


Figure 64 : Sensibilité à la clindamycine des souches isolées (n=86)

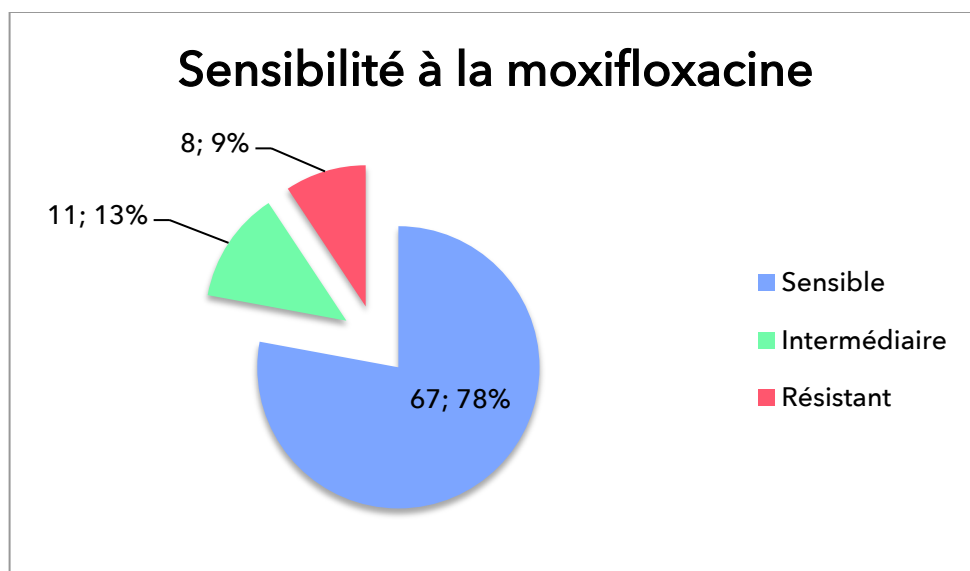


Figure 65 : Sensibilité à la moxifloxacine des souches isolées (n=86)

3.5. Biologie

	Moyenne (minimale-maximale)	Nombre de valeurs disponibles	Valeurs normales
CRP (mg/L)	91,13 (4 – 700)	23	< 5 mg/L
Leucocytes (/mm³)	8 400,6 (2 – 21 600)	23	4 000 – 9 000 /mm ³
PNN (/mm³)	7 728,7 (560 – 19400)	15	2,2 – 6,5 /mm ³
PNN (en % de leucocytes)	74,36 (28 – 91)	15	
Hb (g/L)	10,73 (7,5 – 13,6)	23	Homme : 13 – 16 g/L Femme : 12 – 15 g/L
Albumine (g/L)	26,875 (14,8 – 37,3)	16	43 – 51 g/L
Créatinine (μmol/L)	113,1 (32 – 397)	26	62 – 106 μmol/L
ASAT (UI/L)	41,2 (10 – 300)	19	< 38 UI/L
ALAT (UI/L)	38,6 (7 – 200)	19	< 42 UI/L

Tableau XXVIII : Critères biologiques au moment de l'ICD

CRP : Protéine C-Réactive

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

Hb : Hémoglobininémie

ASAT : Aspartate Amino Transférase

ALAT : Alanine Amino Transférase

Cinq patients ont présenté un taux de leucocytes supérieur à 12 000/mm³ ; pour un seul patient le taux de leucocytes a dépassé 20 000/mm³. Pour 7 patients le taux d'albumine était inférieur à 25 g/L. Pour 4 patients, la créatininémie était supérieure à 176,8 µmol/L.

3.6. Traitements responsables

3.6.1. Antibiothérapie responsable

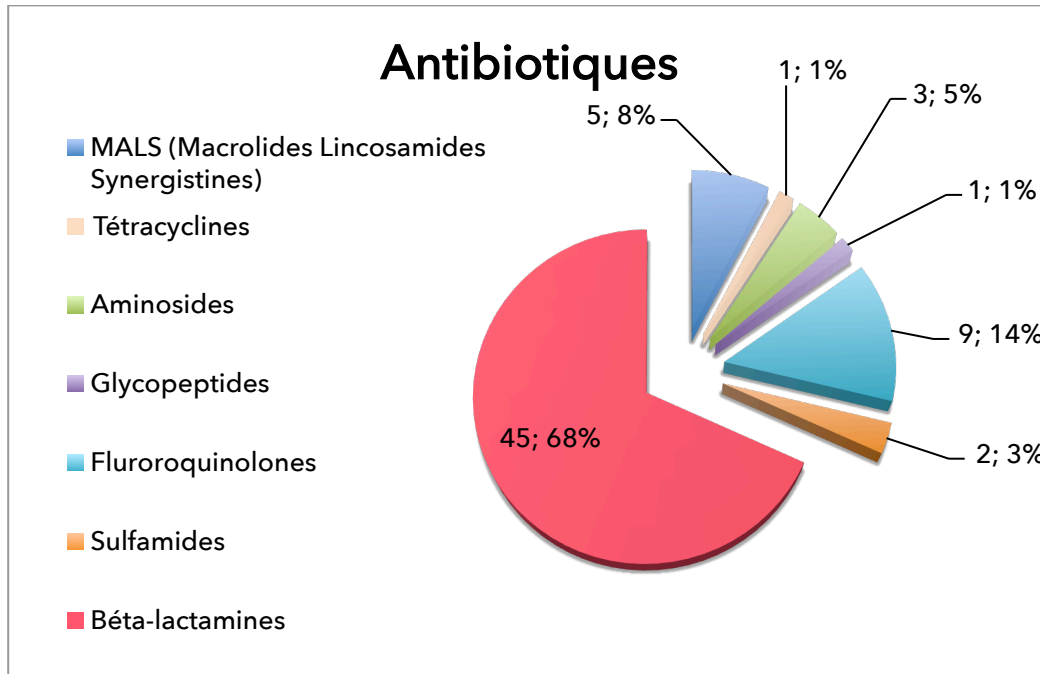


Figure 66 : Antibiotiques incriminés dans la survenue de l'ICD

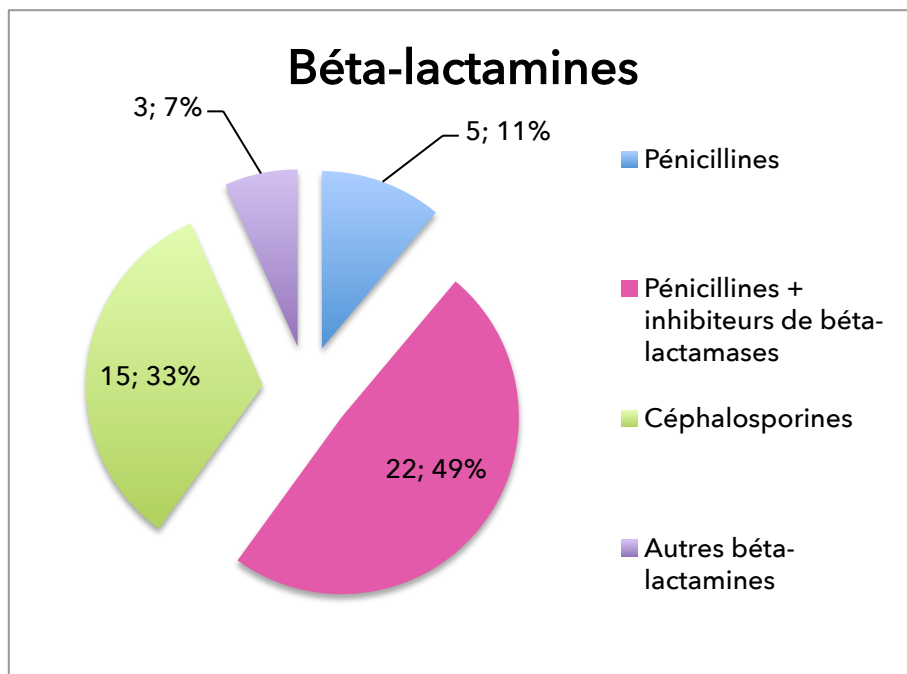


Figure 67 : Répartition à l'intérieur des béta-lactamines des différentes familles incriminées dans la survenue de l'ICD

Au sein de la classe des pénicillines associées à un inhibiteur de bêta-lactamases, on retrouve :

- 12 patients (54,54 %) ayant reçu un traitement par amoxicilline + acide clavulanique, ce qui représente 28,6 % de la population totale ;
- 9 patients (40,91 %) ayant été traités par pipéracilline + tazobactam, ce qui représente 21,4 % de la population totale ;
- 1 patient (4,54 %) ayant été traité par ticarcilline + acide clavulanique.

La proportion totale de patients ayant reçu un traitement par céphalosporines est de 35,7 %, la proportion totale de patients ayant reçu un traitement par pénicilline seule est de 8,5 %.

3.6.2. Autres molécules potentiellement incriminées

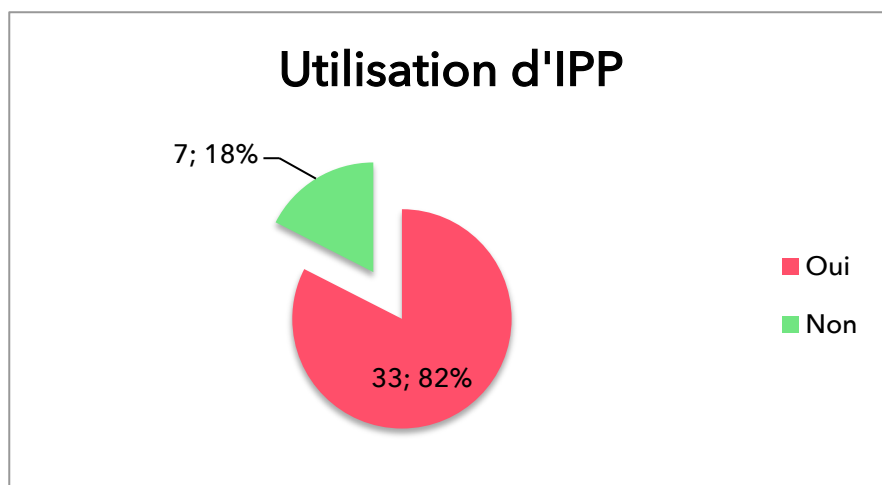


Figure 68 : Proportion de patients ayant été traités par IPP (n=40)

Au sein de notre cohorte, aucun patient n'a reçu de traitement anti-H₂.

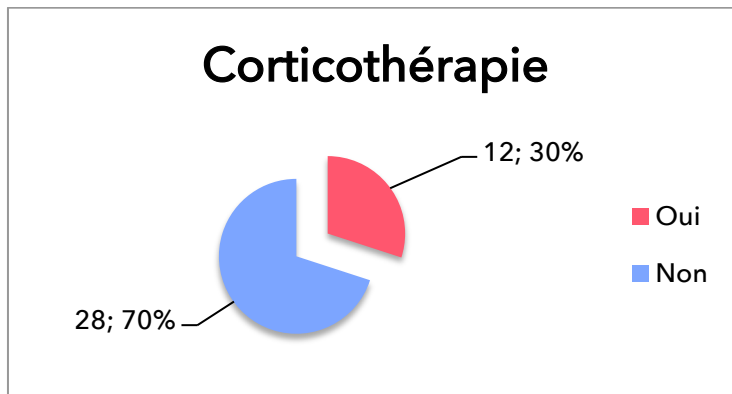


Figure 69 : Proportion de patients ayant été traités par corticoïdes (n=40)

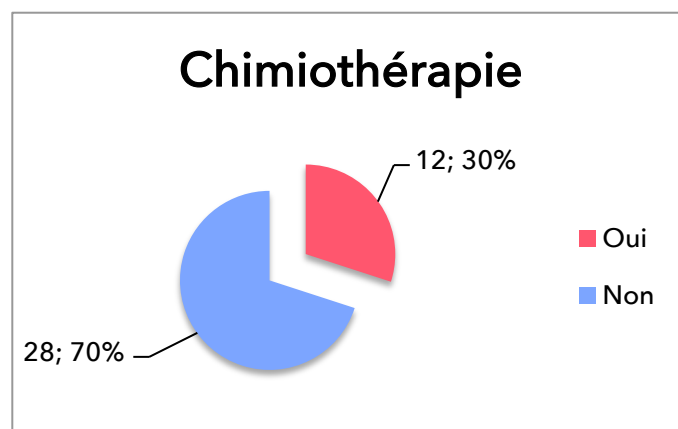


Figure 70 : Proportion de patients ayant été sous chimiothérapie (n=40)

3.7. Premier épisode d'ICD

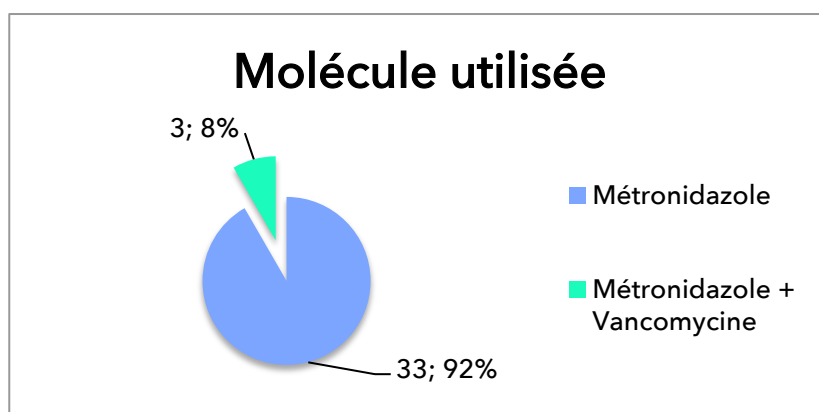


Figure 71 : Molécule utilisée pour traiter le premier épisode d'ICD (n=36)

	Valeur moyenne (minimale – maximale)	Valeur médiane
Délai entre le début du traitement responsable et le premier épisode d'ICD (n=28)	22,28 jours (0 - 92)	3 jours
Délai entre diagnostic et mise en place du traitement (n=28)	0,53 jours (0 – 3)	0 jour
Durée moyenne du traitement (n=33)	14,93 jours (9 – 28)	15 jours
Délai entre la fin du traitement et la rechute (n=33)	60,91 jours (0 – 1025)	12 jours
Délai entre les 2 épisodes (n=42)	67,93 jours (11 – 1035)	34,5 jours

Tableau XXIX : Critères relatifs au traitement du premier épisode d'ICD

Nous observons que 7 patients étaient encore traités pour le premier épisode au moment de la rechute, ce qui peut être dû à une clairance bactérienne pas encore terminée et non à une rechute.

3.8. Rechute

Pour 18 patients, il a été constaté la survenue d'un nouvel événement d'immunodépression entre les deux épisodes.

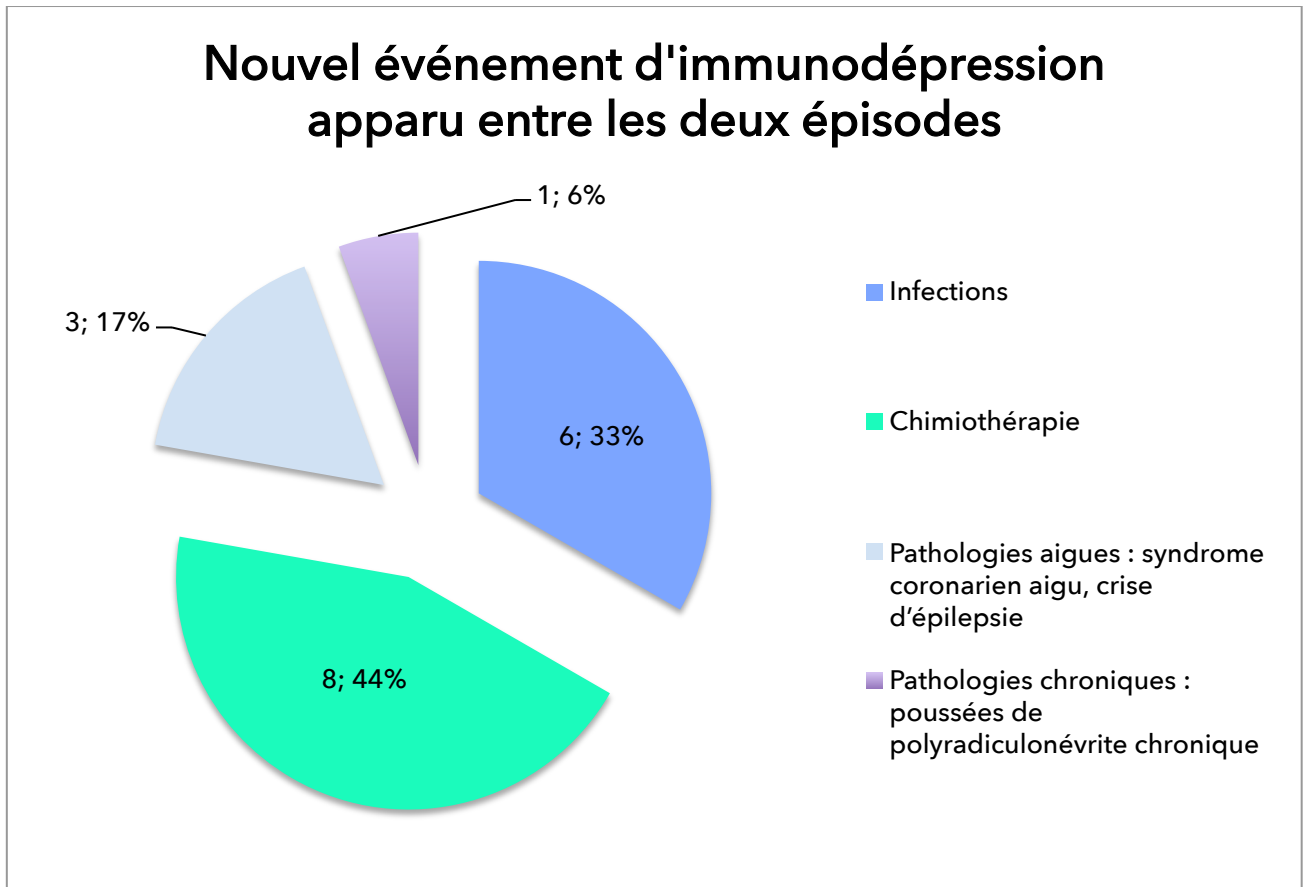


Figure 72 : Type d'événement d'immunodépression apparu entre les 2 épisodes (n=18)

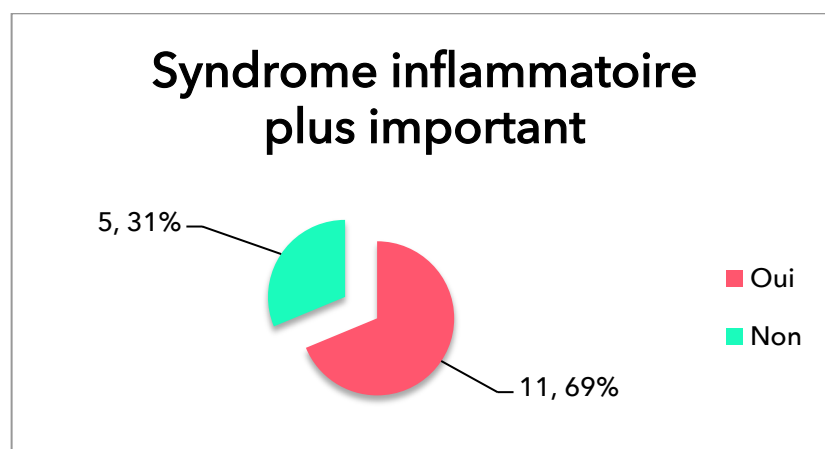


Figure 73 : Comparaison du syndrome inflammatoire lors des deux épisodes : CRP, taux de leucocytes, pourcentage de PNN (n=16)

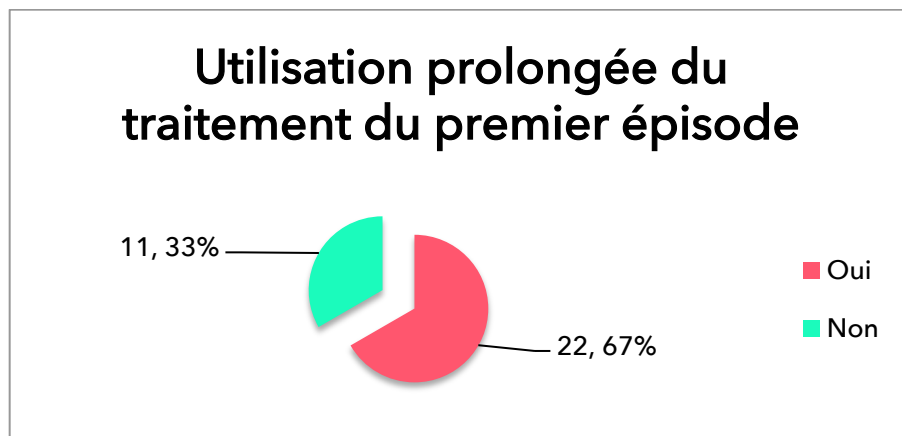


Figure 74 : Proportion de patients pour lesquels la durée de traitement du premier épisode est supérieure à 10 jours (n=33)

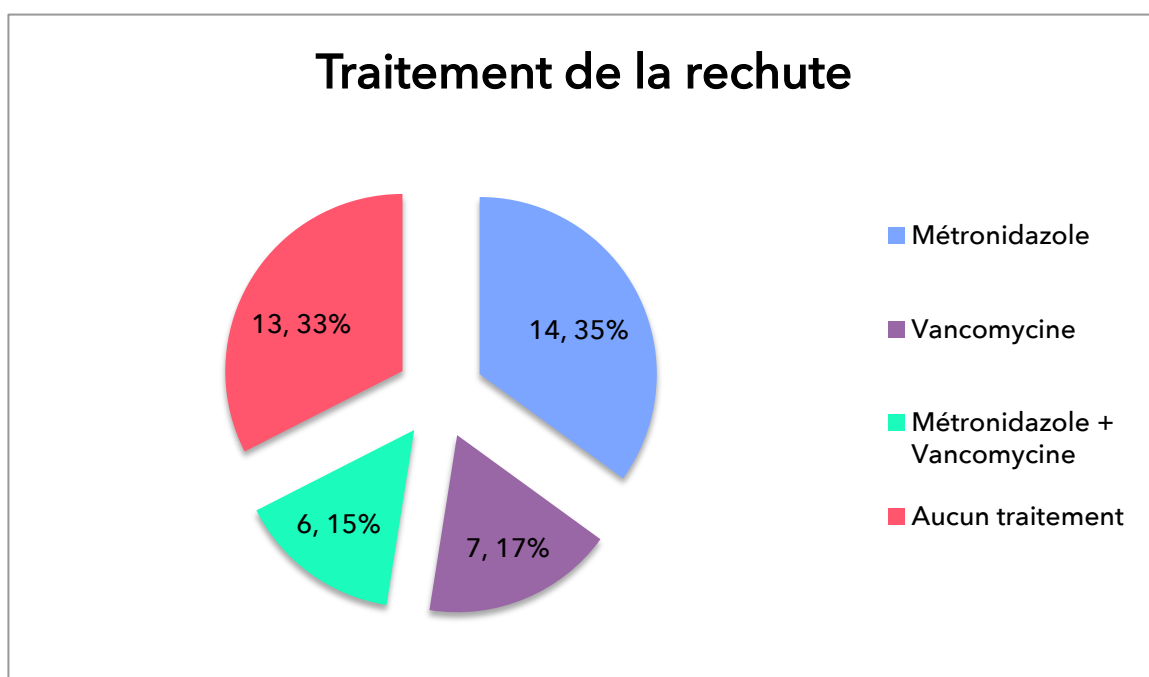


Figure 75 : Molécules utilisées pour traiter la rechute (n=40)

4. Discussion

4.1. Comparaison des résultats obtenus à ceux d'autres études cliniques

4.1.1. Critères épidémiologiques, comorbidités

Une analyse rétrospective de 45 cas de diarrhées associées à *Clostridium difficile* diagnostiquées sur une période de 4 ans dans un service médecine interne a été réalisée par Bligny et al. L'âge moyen était de 79 ans, sex-ratio F/H = 1,5, 38 % des patients présentaient des troubles neurologiques ou psychiatriques, 20 % avaient une pathologie néoplasique. La durée moyenne d'hospitalisation était de 49 jours (moyenne annuelle du service égale à 10 jours) [66].

Une étude réalisée sur une période de 6 mois dans un service de maladies infectieuses a porté sur 14 patients. L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs de risques de diarrhée nosocomiale à *Clostridium difficile*. Le sex-ratio H/F était de 1,41. L'âge moyen était de 58,5 ans. Une mobilité réduite a été retrouvée chez 86 % des patients et une immunodépression chez 21 % des patients. Sur les 49 % qui avaient fait l'objet d'une hospitalisation récente, la moitié d'entre eux avaient séjourné dans un service de chirurgie. À l'issue de cette étude, seule la mobilité réduite a été identifiée comme facteur lié à l'apparition de diarrhée nosocomiale à *Clostridium difficile* [67].

Une étude rétrospective a été réalisée au centre gériatrique de Dijon sur 21 patients. Le sex-ratio H/F était égale à 0,62, l'âge moyen de 85,9 ans [68].

L'étude rétrospective menée par Timothy J. Henrich et al. entre juin 2005 et mai 2006 a inclus 336 patients atteints d'ICD, l'âge moyen était de 64 ans, le sex-ratio H/F observé était de 1,09. La recherche d'antécédents a retrouvé des antécédents cardiovasculaires pour 41,7 % des cas, des antécédents pulmonaires pour 19,3 % des cas, des antécédents rénaux pour 22 % des cas. La proportion de patients diabétiques était de 22,6 %, 6 % était ou avaient été sous hémodialyse, 21,7 % des cas avaient reçu une nutrition entérale et 3,3 % des cas une nutrition parentérale. Dix sept pour cents étaient immunodéprimés et 46,9 % atteints d'un cancer [31].

Le sex-ratio de notre population (égal à 0,9) est plus proche de 1 que ceux décrits dans les différentes études.

L'âge moyen de notre population diffère de celui trouvé dans les différentes études. Les études portant sur des patients hospitalisés dans des services de gériatrie et de gériatrie ont montré un âge moyen beaucoup plus élevé, ce qui est logique. Nous constatons que l'âge moyen de notre population est supérieur à 65 ans comme décrit dans les facteurs de risque de récurrences d'ICD.

La proportion de personnes ayant une mobilité réduite dans notre population n'est cependant pas très élevée, comparée à celle retrouvée dans les différentes études.

4.1.2. Traitements responsables

L'étude de Bligny et al. a montré que 93 % des cas étaient secondaires à une antibiothérapie. Celle-ci était essentiellement prescrite pour une infection broncho-pulmonaire, l'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique et les céphalosporines étaient retrouvées respectivement dans 48 et 40 % des cas. La complication infectieuse a été considérée nosocomiale dans 25 cas (56%) et communautaire dans 20 cas (44%) [66].

Une étude menée par Blot et al. dans un service d'oncologie adulte a porté sur 205 patients. Les résultats de cette étude ont montré que ni le sexe, ni le type ou le stade de cancer ne pouvaient être considérés comme facteurs de risque d'ICD. Seuls l'âge et l'antibiothérapie préalable étaient des facteurs de risque d'ICD. La réalisation d'une chimiothérapie dans les six semaines précédant la coproculture était un facteur de risque d'ICD ($p=0,002$), mais en prenant en compte les seuls patients ayant un *Clostridium difficile* toxigène. La réalisation d'une radiothérapie dans les six semaines précédentes n'était pas liée à la présence de *Clostridium difficile* [69].

Liozon et al. ont réalisé à Limoges une étude ayant pour objectif de déterminer les facteurs de risque et pronostic de la diarrhée à *Clostridium difficile* en médecine gériatrique grâce à une étude cas-témoin. Aucun caractère épidémique n'a été identifié. Les facteurs de risque d'ICD identifiés sont la prescription d'antibiotique pendant le séjour hospitalier, surtout les céphalosporines à large spectre (C3G et C4G) et le métronidazole, une pathologie digestive associée avec du *Candida*. L'utilisation d'autres classes d'antibiotiques, d'anti-acides, l'existence d'une démence sévère ou moyenne et le degré de dépendance fonctionnelle ne sont pas des facteurs de risque indépendants d'ICD. Ainsi, ils ont évoqué le fait que l'ICD puisse être un marqueur de sous-population à haut risque de mortalité précoce [70].

L'étude réalisée par Henoun Loukili et al. a montré que 93 % des patients avaient reçu une antibiothérapie pendant la semaine précédant le diagnostic, 64 % avaient été traités par une céphalosporine de troisième génération. En revanche, le risque relatif à l'antibiothérapie ne diffère pas significativement de 1. Ils ont montré que le risque de développer une diarrhée nosocomiale à *Clostridium difficile* avec une bêta-lactamines était environ 10 fois plus élevé et ce, quelle que soit la classe de bêta-lactamines utilisée (pénicillines, céphalosporines ou carbapénèmes). L'étude de la liaison entre l'ICD nosocomiale et l'exposition aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative (aucune ICD n'avait été observée après l'emploi d'un antibiotique autre que les bêta-lactamines) [67].

L'étude réalisée par le centre gérontologique de Dijon a montré que les 21 patients inclus dans l'étude avaient reçu un traitement antibiotique dans les 15 jours précédents, 3 patients avaient pris un seul antibiotique : amoxicilline (2) ou norfloxacine (1). Les 18 autres avaient été traités par des associations et/ou des séquences d'antibiotiques : fluoroquinolones (14 fois), aminopénicillines (13 fois) associée ou non à l'acide clavulanique (11 fois), céphalosporines (7 fois), macrolides (6 fois) [68].

Par ailleurs, l'étude de Kaltenbach et al., portant sur 22 patients d'un service de gériatrie, a montré que la survenue d'une ICD avait été causée dans 81 % des cas par une bêta-lactamines (48 % : amoxicilline-acide clavulanique, 26 % : céphalosporine de 3^e génération) [71].

L'étude réalisée en 2006 par Timothy J. Henrich et al. a montré que 63,7 % des patients étaient traités par IPP, 32,1 % par anti-H₂, 25,6 % par corticostéroïdes et 16,1 % des cas avaient reçu une chimiothérapie [31].

Les résultats de notre étude concernant l'exposition à une antibiothérapie lors des semaines précédant l'infection et plus particulièrement l'(les) antibiotique(s) incriminé(s), sont en concordance avec les résultats des différentes études. Nous observons une forte proportion de l'utilisation des bêta-lactamines et plus précisément de l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique et des céphalosporines. Cependant, nous notons dans notre étude une forte proportion d'exposition à la tazocilline lors des semaines précédant l'ICD, ce qui n'est pas précisé dans la littérature, mais en lien avec un nombre important de patients suivis en hématologie.

Concernant l'exposition à d'autres traitements tels que les IPP, les corticoïdes et/ou à une chimiothérapie, nous observons aussi une concordance avec les résultats des différentes études cliniques citées précédemment. Nous remarquons une proportion très élevée de patients traités par IPP et une proportion de patients exposés à une corticothérapie et/ou à une chimiothérapie de l'ordre de 30 %, ce qui est un peu plus élevé que les résultats des autres études cliniques (de l'ordre de 25 % pour l'exposition à une corticothérapie et de l'ordre de 15 % pour l'exposition à une chimiothérapie). En revanche, l'exposition aux anti-H₂ n'a pas été retrouvée dans notre population.

4.1.3. Premier épisode

L'étude menée au centre gériatrique de Dijon a retrouvé une polynucléose pour 18 patients sur 21 patients au total, cette polynucléose était supérieure à 12 000/mm³ pour 8 de ces patients, la CRP était en moyenne de 112 mg/L, l'albumine était inférieure à 25 g/L chez 6 des 15 patients pour lesquels ce dosage avait été effectué et chez onze de ces patients existait une candidose digestive à 1 ou 2 espèces de levures, les plus fréquentes étant *Candida albicans* et *Candida glabrata* [68].

L'étude de Timothy et al. retrouve pour 49,1 % des cas une glycémie supérieure à 150 mg/dL, 28,3 % des patients présentaient un taux de leucocytes supérieure à 20 000/ μ L. Ils ont retrouvé un taux d'albumine inférieure à 25 g/L dans 27,7 % des cas. Le taux d'ALAT était supérieure à 40 UI/L dans 23,1 % des cas, la créatininémie était retrouvé supérieure à 2 mg/dL (soit 176,8 μ mol/L) dans 22 % des cas [31].

Selon l'étude de Bligny et al., le traitement comprenait l'isolement du malade dès la connaissance des résultats bactériologiques associé à la prise de métronidazole ou de vancomycine d'une durée moyenne de 18 jours. *Saccharomyces boulardii* a été donné en association dans 54 % des cas. Pour 80 % des patients, l'évolution a été favorable rapidement mais cinq patients sont décédés [66].

Dans notre étude, nous retrouvons une valeur moyenne de CRP moins élevée que dans les autres études. Le pourcentage de patients ayant présenté une polynucléose supérieure à 12 000/mm³ de notre étude (21,7 %) est nettement inférieur à celui retrouvé dans l'étude réalisée dans le centre gériatrique de Dijon. Globalement, le syndrome inflammatoire présenté par les patients de notre étude est moins élevé que celui observé dans l'étude précédemment citée, ce qui peut s'expliquer par une moyenne d'âge nettement plus basse dans notre étude (69,7 contre 85,9 ans). La proportion de taux d'albumine inférieur à 25 g/L retrouvée dans notre étude (43,76 %) est comparable à celle retrouvée dans la littérature (40 % et 30 %). Dans notre étude, la proportion de patients ayant présenté un taux d'ALAT supérieur à 40 UI/L est égale à 26,3 % ce qui est comparable aux 23,1 % retrouvés dans l'étude de Timothy J. Henrich.

Nous constatons que le délai entre l'exposition à un traitement antibiotique et l'apparition de l'ICD (moyenne = 22,28 jours) est en accord avec les études réalisées auparavant (délai moyen de 15 jours).

De plus, nous observons que le délai de mise en place du traitement est très bref. Nous observons aussi que la molécule utilisée pour traiter le premier épisode est celle préconisée par les recommandations : le métronidazole. En revanche, la durée moyenne de traitement est supérieure à celle figurant dans les recommandations (14,93 jours contre 10 jours dans les recommandations françaises).

4.1.4. Rechute

L'étude de Kaltenbach et al. a retrouvé un taux de rechutes de 32 % sur une population de 22 patients dans un service de gériatrie, le taux de décès était de 45 %, ce qui est très élevé et peut être mis en relation avec la moyenne d'âge de 87 ans de la population [72].

L'étude dirigée par Ciaran P. Kelly et al. en 2008 a montré que le taux de récurrence d'ICD à la suite d'un traitement par métronidazole avait été multiplié par quatre entre la période avant 2000 et celle après 2000. Le taux de récurrence à la suite d'un traitement par vancomycine n'a pas montré d'augmentation significative entre ces deux périodes. Globalement les taux de rechutes sont semblables quelque soit l'antibiotique utilisé (de l'ordre de 20 %) [73].

L'étude menée par Thomas J. Louie et al. montre qu'à partir de 40 ans, par tranche d'âge de 10 ans, le taux de guérison clinique diminuait de 17 % et le taux de récurrence d'ICD augmentait de 17 %. De plus, elle a montré que le taux de guérison clinique était similaire après un traitement par fidaxomycine et par vancomycine, bien que la fidaxomycine fût associée à un risque relatif de récurrence d'ICD inférieure de 50 % à celui de la vancomycine. Le modèle de régression multi-variée a montré que les facteurs de risque associés à une moins bonne réponse au traitement étaient une infection par le clone 027, une insuffisance rénale, une hyperleucocytose, une hypoalbuminémie, une exposition à des traitements favorisant ainsi qu'une longue durée d'hospitalisation du patient [74].

Récemment P. Kelly a analysé 12 études incluant 1382 patients présentant une ICD et a confirmé les recherches précédentes. Ainsi, un traitement antibiotique (autre que dans le cadre du traitement de l'ICD), un traitement par IPP, une hospitalisation prolongée, un taux faible d'immunoglobuline anti-toxine A, la présence de comorbidités, une hypoalbuminémie, l'augmentation du taux de leucocytes et un âge supérieur à 65 ans ont été définis comme facteurs de risque de récurrences [75].

Dans notre étude, la proportion élevée de patients placés sous chimiothérapie et/ou de patients présentant une infection entre les deux épisodes confirment le rôle majeur de ces deux facteurs dans la survenue d'ICD. Nous observons un syndrome inflammatoire plus important dans 69 % des cas, ce qui est probablement dû à la fragilité des sujets concernés après le premier épisode d'ICD. Le traitement de la rechute à ICD des patients de notre étude n'a pas toujours été effectué, cette observation est à mettre en relation avec la définition de la rechute à *Clostridium difficile* énoncé au début de notre étude. En effet, nous n'avons pas inclus de critère clinique à cette définition alors que les médecins prenaient en compte l'arrêt de la diarrhée ou non pour évaluer une rechute. Pour ce qui est des patients traités dans le cadre de leur rechute, ils ont été traités majoritairement par métronidazole mais aussi par vancomycine ou une association métronidazole/vancomycine comme les recommandations le préconisent.

Pour 7 patients de notre étude, le traitement du premier épisode n'était pas encore achevé lors de la survenue du second épisode. Ceci confirme que nous aurions dû choisir un intervalle de temps plus conséquent afin de s'assurer que le traitement du premier épisode soit bien terminé lors de la survenue de la rechute.

4.2. Critiques de l'étude

4.2.1. Points positifs

Dans cette étude, nous avons constaté que les patients de notre cohorte présentaient la plupart des facteurs de risque que nous avons identifiés dans la littérature. Aussi, les résultats concernant l'antibiotique responsable sont en concordance avec les différents degrés de risque suivant l'antibiotique retrouvé dans la littérature.

4.2.2. Points négatifs

Nous n'avons pas pu déterminer à l'issue de cette enquête les facteurs de risque de rechute ou de récurrences d'ICD. En effet, nous aurions pu comparer notre population à un groupe témoin après les avoir appariés. Cependant, il était difficile de construire une étude cas-témoins en appariant des témoins non-rechuteurs aux cas de l'étude. Nous n'avons donc pas pu réaliser cette étude.

Par ailleurs, notre critère d'inclusion concernant la définition d'une rechute à ICD se base uniquement sur des éléments bactériologiques. Il aurait été judicieux d'y associer un critère clinique de rechute. En effet, nous avons pu voir qu'un résultat de contrôle post-thérapeutique est rendu positif pour 40 % des patients ayant pourtant répondu positivement au traitement. La guérison ou non peut être déterminée uniquement sur la disparition ou non de la diarrhée. Cependant, nous n'avions pas accès à ce critère clinique.

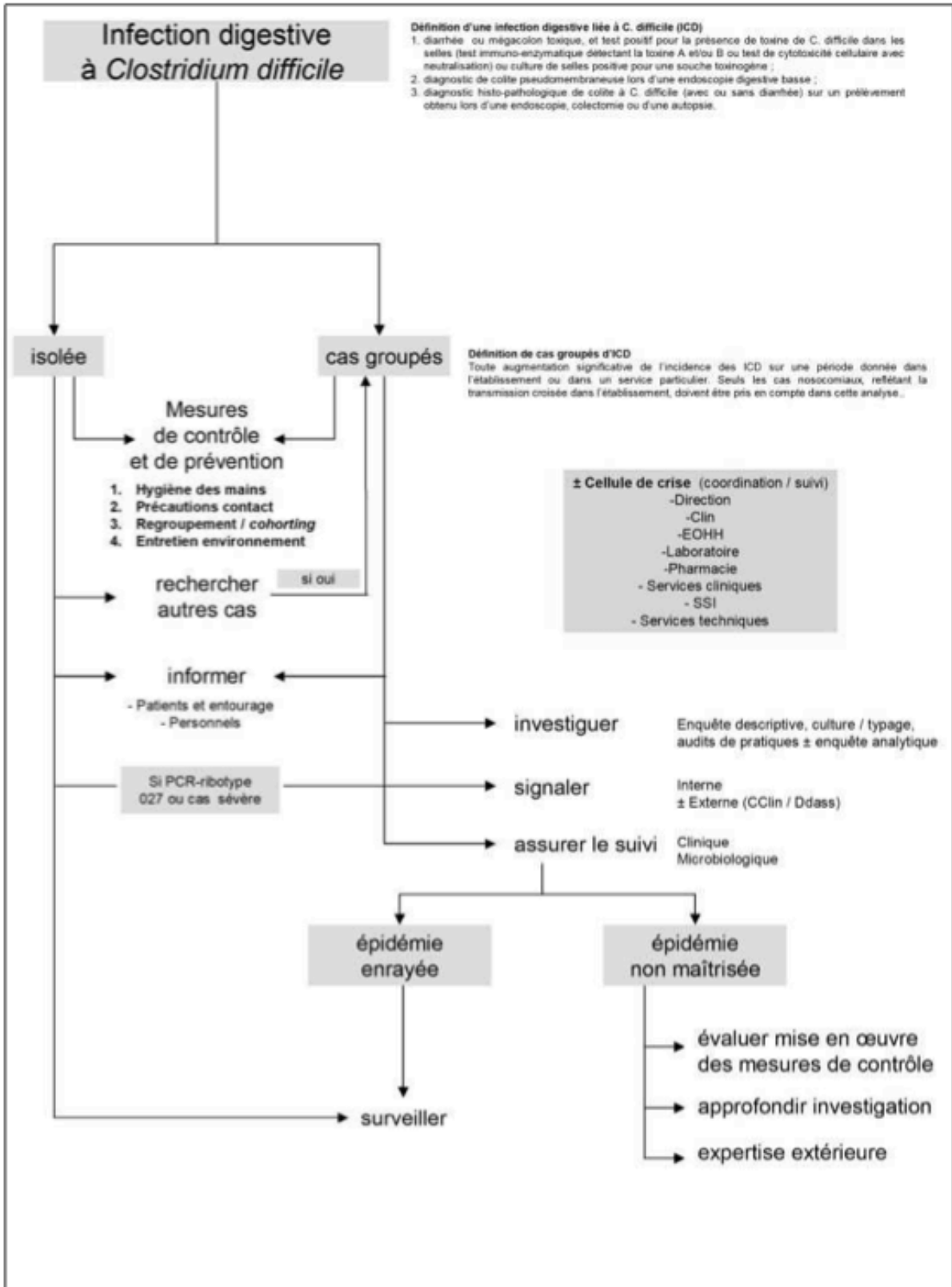
De plus, lors de la consultation des dossiers, nous n'avons pas pu retrouver certaines informations recherchées, ce qui est classique dans les études rétrospectives et constitue un biais dans nos résultats.

Conclusion

Les infections à *Clostridium difficile* sont des infections dont la fréquence a très fortement augmenté ces dernières années et dont la prévalence dépend grandement des stratégies diagnostiques mises en place. La première crainte concerne la survenue d'ICD dans des populations considérées jusque-là comme à faible risque (femmes en péri-partum, formes communautaires). La seconde crainte est l'augmentation de la gravité des ICD due à l'émergence du clone hypervirulent 027 producteur de la toxine binaire. Ainsi, il faut impérativement évoquer le diagnostic d'ICD devant toute diarrhée chez un sujet de plus de 2 ans sans autre cause retrouvée. Le diagnostic d'ICD nécessite une collaboration entre le clinicien et le biologiste permettant d'associer une suspicion clinique à des tests biologiques complémentaires. Suite à l'augmentation récente des taux de récurrences d'ICD, les facteurs de risque de rechute ont été mis en évidence et des scores prédictifs de rechute ont été mis en place. C'est pourquoi, l'identification par les médecins des facteurs de risque présentés par les patients a une place importante dans la prévention des récurrences.

De nouveaux traitements sont en phase d'essai : fidaxomyline, surotomyline, cadazoline, transplantation fécale et immunothérapie. Ils visent à pallier le manque d'efficacité des traitements classiques actuels face à l'augmentation des formes sévères d'ICD et des récurrences multiples à *Clostridium difficile*.

Les résultats de notre étude rétrospective et descriptive ont montré que notre population présentait la plupart des facteurs de risque d'ICD et ont souligné l'importance d'une prescription raisonnée et maîtrisée des antibiotiques.



Annexe 2 : Mesures de contrôle et de prévention des ICD

**Centre National de Référence des Bactéries Anaérobies
Réseau de Laboratoires experts *C. difficile***

Laboratoire expert de :

Indiquer le nom du laboratoire de votre région (voir liste jointe).

FICHE D' ACCOMPAGNEMENT DE SOUCHE DE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*
isolée de forme sévère et/ou épidémique

NB : Les laboratoires experts n'effectuent pas le diagnostic courant des colites à *Clostridium difficile*.

Pour plus de renseignements, voir le site du CNR des Bactéries Anaérobies :

<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadre/cnr/anaer/frame-anaer-activites.html#surveillance>

- Se reporter à l'avis du comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français :

<http://nosobase.chu-lyon.fr/Actualites/annexeCTINILS.pdf>

Patient : Nom (3 premières lettres) : Prénom (3 premières lettres) : Date de naissance : Sexe : Lieu d'hospitalisation du patient (établissement de santé et service) : Date de signalement au cclin et à la Ddass :	Renseignements cliniques (A compléter obligatoirement) : Infection communautaire motivant l'hospitalisation <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Transfert en réanimation pour infection à CD <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Décès lié à l'infection à CD dans les 30 jours <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Hyperleucocytose >20 000/mm3 <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Traitement chirurgical de l'infection à CD <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Epidémie ou cas groupés d'infections à CD <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
--	--

Prélèvement :

N° d'identification du prélèvement :

Date du prélèvement :

Type de prélèvement (selles, biopsies, autre prélèvement digestif) :

Date d'ensemencement du milieu expédié *:

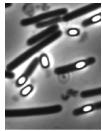
* Milieux recommandés : gélose profonde, boîte au sang sous sachet de type *Anaerogen Compact (Oxoid)*, *Anaerocult P (Merck)* ou système similaire, milieux pré-réduits.

Nom et coordonnées du biologiste :

Cachet du laboratoire expéditeur

Le Centre National de Référence et les laboratoires experts constituant le réseau de surveillance de *Clostridium difficile*, n'ayant pas de contact direct avec les patients qui s'adressent à votre laboratoire, nous vous remercions d'informer ceux-ci de leur droit d'accès et de rectification des informations les concernant. (Loi 78-17 du 06/01/78).

Annexe 3 : Fiches d'accompagnement de souche de *Clostridium difficile*



Coordonnées des laboratoires experts *Clostridium difficile*

Nord - Pas de Calais, Picardie, Ile de France, Centre

Dr Frédéric Barbut +33 1 49 28 30 11 ou frederic.barbut@sat.ap-hop-paris.fr
Dr Catherine Eckert +33 1 40 01 14 63 (13 88) ou catherine.eckert@sat.ap-hop-paris.fr

Laboratoire de Bactériologie
Faculté de médecine Saint Antoine
27, rue de Chaligny,
75012 Paris

Adresse d'envoi des souches : Laboratoire de Bactériologie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du faubourg Saint-Antoine
75012 Paris, France

Haute-Normandie, Basse-Normandie, Bretagne, Pays de Loire

Dr Ludovic Lemée +33 2 32 88 80 52 ou ludovic.lemee@chu-rouen.fr

Laboratoire de Bactériologie (+33 2 32 88 80 52)
Rez de Chaussée Pavillon Derocque
CHU Ch. Nicolle
76031 Rouen Cedex

Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Bourgogne, Franche Comté

Dr Francine Mory +33 3 83 85 14 34 ou f.mory@chu-nancy.fr
Pr Alain Lozniewski +33 3 83 85 18 14 ou a.lozniewski@chu-nancy.fr

Laboratoire de Bactériologie (+33 3 83 85 12 03)
Hôpital Central
29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny CO 60034
54035 Nancy Cedex

Languedoc-Roussillon, Auvergne, Corse, Réunion

Pr Hélène Marchandin + 33 4 67 33 59 00 ou h-marchandin@chu-montpellier.fr
Dr Hélène Jean-Pierre + 33 4 67 33 65 94, ou h-jean_pierre@chu-montpellier.fr

Laboratoire de Bactériologie (+33 4 67 33 58 84)
Hôpital Arnaud de Villeneuve
371, Avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier Cedex 5

Aquitaine, Limousin, Midi-Pyrénées, Poitou-Charente, Guadeloupe, Martinique

Pr Nicole Marty +33 5 67 69 04 07 ou marty.n@chu-toulouse.fr
Dr Laurent Cavalé +33 5 67 69 03 93 ou cavalle.l@chu-toulouse.fr

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène
CHU de Toulouse
Institut Fédératif de Biologie
330, avenue de Grande-Bretagne
31059 Toulouse Cedex 9 TSA 40031

Provence-Alpes-Côte d'Azur, Rhône-Alpes

Dr Fernand Girard-Pipau +33 4 92 03 62 20 ou girard-pipau.f@chu-nice.fr

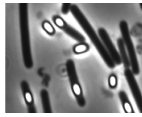
Laboratoire de Bactériologie (+33 4 92 03 62 14)
Hôpital de l'Archet
151 route de Saint Antoine de Ginestière BP 3079
06202 Nice cedex 3

PARIS CNR Bactéries anaérobies et botulisme Coordination

Dr Michel R Popoff +33 1 45 68 83 07 ou michel-robert.popoff@pasteur.fr
Dr Philippe Bouvet +33 1 40 61 35 09 ou philippe.bouvet@pasteur.fr

CNR Bactéries anaérobies et botulisme Institut Pasteur Unité Bactéries Anaérobies et Toxines
25/28 rue du Docteur Roux
75724 Paris cedex 15
(+33 1 44 38 91 22 ou +33 1 45 68 83 10)

01/03/2012



Envoi des souches de *Clostridium difficile* pour expertise : recommandations

Ne sont acceptées que les souches de *C. difficile* :

- ayant donné lieu à un **signalement à l'ARS et au CCLIN**
 - ❖ Infection communautaire à *C. difficile* motivant l'hospitalisation
 - ❖ Transfert en réanimation pour infection à *C. difficile*
 - ❖ Décès lié à l'infection à *C. difficile* dans les 30 jours
 - ❖ Hyperleucocytose >20 000/mm³
 - ❖ Traitement chirurgical de l'infection à *C. difficile*
 - ❖ Epidémie ou cas groupés d'infections à *C. difficile*
- après **appel téléphonique** du laboratoire demandeur au laboratoire expert (*cf* coordonnées des laboratoires)
- accompagnées d'une **feuille de renseignements à remplir** (lien ci-dessous) avec notamment :
 - ❖ le lieu d'hospitalisation
 - ❖ le service d'hospitalisation
 - ❖ les coordonnées du biologiste et du laboratoire demandeur

<http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-000048-001/fiche-accompagnementcdifficile-2011.pdf>

Remarques :

- En dehors des souches ayant donné lieu à un signalement, le laboratoire n'acceptera les souches de *C. difficile* qu'après un **accord téléphonique préalable**
- Les **milieux recommandés** pour l'envoi au laboratoire expert sont :
 - ❖ **gélose au sang** sous sachet de type Anaerogen Compact (Oxoid), pré-incubée pour vérifier que la souche est en **culture pure**
 - ❖ Eventuellement : gélose profonde (type VF), Anaerocult P (Merck) ou système similaire, milieux pré-réduits
- Le laboratoire expert rendra directement les résultats de ces analyses au laboratoire demandeur
- Les laboratoires experts ne réalisent pas de coprocultures en anaérobiose ; les laboratoires ne disposant pas de cette technique devront d'abord sous-traiter cette analyse au laboratoire le plus proche disposant de cette technique (CHU par exemple)

01/03/2012

Annexe 5 : Recommandations concernant l'envoi des souches de *Clostridium difficile* pour expertise

Références bibliographiques

- [1] Dubreuil L. « Clostridium difficile : de O'Toole à 027 ». *Antibiotiques* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 9, n°4, p. 268-273. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1294-5501\(07\)73925-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1294-5501(07)73925-0) > (consulté le 4 janvier 2013)
- [2] Buyse S. et al. « Infection à Clostridium difficile : physiopathologie, diagnostic et traitement ». *Réanimation* [En ligne]. juin 2005. Vol. 14, n°4, p. 255-263. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.04.003> > (consulté le 10 novembre 2012)
- [3] Barbut F., Lalande V., Petit J.-C. « Épidémiologie et prévention des infections digestives à Clostridium difficile ». *Revue Française des Laboratoires*. 2004. Vol. 2004, n°368, p. 27–34.
- [4] Lalande V., Barbut F., Petit J.-C. « Diagnostic bactériologique des infections liées à Clostridium difficile ». *Revue Française des Laboratoires*. 2004. Vol. 2004, n°368, p. 57–63.
- [5] Aslam S., Hamill R. J., Musher D. M. « Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies ». *The Lancet infectious diseases*. 2005. Vol. 5, n°9, p. 549–557.
- [6] Vaishnavi C. « Clinical spectrum & pathogenesis of Clostridium difficile associated diseases. » 2010. Disponible sur : < <http://imsear.hellis.org/handle/123456789/135472> > (consulté le 4 janvier 2013)
- [7] Eckert C., Barbut F. « Infections à Clostridium difficile ». *Médecine/science* [En ligne]. 15 février 2010. Vol. 26, n°2, p. 153-158. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2010262153> > (consulté le 15 février 2013)
- [8] Borriello S. P. « Pathogenesis of Clostridium difficile infection. » *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998. Vol. 41, n°suppl 3, p. 13–19.
- [9] Poutanen S. M. « Clostridium difficile-associated diarrhea in adults ». *Canadian Medical Association Journal* [En ligne]. 6 juillet 2004. Vol. 171, n°1, p. 51-58. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.1031189> > (consulté le 15 février 2013)

- [10] Dailey D. C., Kaiser A., Schloemer R. H. « Factors influencing the phagocytosis of *Clostridium difficile* by human polymorphonuclear leukocytes. » *Infection and immunity*. 1987. Vol. 55, n°7, p. 1541–1546.
- [11] Kuehne S. A., Cartman S. T., Minton N. P. « Both, toxin A and toxin B, are important in *Clostridium difficile* infection. » *Gut Microbes* [En ligne]. 1 juillet 2011. Vol. 2, n°4, p. 252-255. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4161/gmic.2.4.16109> > (consulté le 10 octobre 2012)
- [12] Mitchell T. J. et al. « Biological mode of action of *Clostridium difficile* toxin A: a novel enterotoxin ». *Journal of medical microbiology* [En ligne]. 1987. Vol. 23, n°3, p. 211–219. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/http://jmm.sgmjournals.org/content/23/3/211.short> > (consulté le 10 octobre 2012)
- [13] Dailey D. C., Kaiser A., Schloemer R. H. « Factors influencing the phagocytosis of *Clostridium difficile* by human polymorphonuclear leukocytes. » *Infection and immunity*. 1987. Vol. 55, n°7, p. 1541–1546.
- [14] Pons J.-L. « *Clostridium difficile*, entéropathogène nosocomial : phylogénie et virulence ». *Annales Pharmaceutiques Françaises* [En ligne]. septembre 2004. Vol. 62, n°5, p. 304-309. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4509\(04\)94318-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4509(04)94318-0) > (consulté le 15 février 2013)
- [15] Fordtran J. S. « Colitis due to *Clostridium difficile* toxins: underdiagnosed, highly virulent, and nosocomial ». *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*. 2006. Vol. 19, n°1, p. 3.
- [16] Barbut F. « Infections à *Clostridium difficile* : une ré-émergence inattendue ». *Pathologie Biologie* [En ligne]. février 2008. Vol. 56, n°1, p. 6-9. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2007.09.017> > (consulté le 15 février 2013)
- [17] Coignard B. et al. « Actualité des infections digestives à *Clostridium difficile*, France, 2007 ». *Revue Francophone des Laboratoires*. 2007. Vol. 2007, n°396, p. 41–48.

- [18] Burns D. A., Minton N. P. « Sporulation studies in *Clostridium difficile* ». *Journal of Microbiological Methods* [En ligne]. novembre 2011. Vol. 87, n°2, p. 133-138. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2011.07.017> > (consulté le 15 février 2013)
- [19] DE É., PÉDIATRIE D. « Le *Clostridium difficile*: pathogène ou parasite? » Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819956/> > (consulté le 15 février 2013)
- [20] Kuijper E. J. et al. « Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. » *Emergence* [En ligne]. 2008. Disponible sur : < <http://hse.openrepository.com/hse/handle/10147/104974> > (consulté le 15 février 2013)
- [21] DE LA SANTE D. G. « Avis du comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins ». Disponible sur : < http://marc.mariani.perso.sfr.fr/Stagiaire/support_de_cours/Hopital/Avis_du_Comite_Technique_des_Infections_Nosocomiales_et_des_Infections_Liees_aux_Soins.pdf >
- [22] Bertholom C. « Virulence accrue des infections à *Clostridium difficile* ». *Option/Bio* [En ligne]. mai 2008. Vol. 19, n°400–401, p. 18. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0992-5945\(08\)70143-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0992-5945(08)70143-0) > (consulté le 15 février 2013)
- [23] Eckert C. et al. « Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: The ICD-RAISIN 2009 national survey ». *Médecine et Maladies Infectieuses* [En ligne]. février 2013. Vol. 43, n°2, p. 67-74. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.01.004> > (consulté le 10 novembre 2012)
- [24] Blanckaert K. et al. « Infections à *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027 (ICD) : épidémiologie et gestion des risques: Région Nord-Pas de Calais, 2006-2007 ». *Antibiotiques* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 9, n°4, p. 274-277. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1294-5501\(07\)73926-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1294-5501(07)73926-2) > (consulté le 15 février 2013)
- [25] Archimède L. « Prévalence des infections à *Clostridium difficile* ».

- [26] Khanna S., Pardi D. S. « Clostridium difficile Infection: New Insights Into Management ». *Mayo Clinic Proceedings* [En ligne]. novembre 2012. Vol. 87, n°11, p. 1106-1117. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.07.016> > (consulté le 2 octobre 2013)
- [27] Vesta K. S. et al. « Specific risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea: A prospective, multicenter, case control evaluation ». *American Journal of Infection Control* [En ligne]. octobre 2005. Vol. 33, n°8, p. 469-472. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2005.06.004> > (consulté le 15 février 2013)
- [28] Janarthanan S. et al. « Clostridium difficile-Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis ». *Am J Gastroenterol.* juillet 2012. Vol. 107, n°7, p. 1001-1010.
- [29] Kwok C. S. et al. « Risk of Clostridium difficile Infection With Acid Suppressing Drugs and Antibiotics: Meta-Analysis ». *Am J Gastroenterol.* juillet 2012. Vol. 107, n°7, p. 1011-1019.
- [30] Pillon F. « IPP et infections à Clostridium difficile ». *Actualités Pharmaceutiques* [En ligne]. novembre 2012. Vol. 51, n°520, p. 8. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700\(12\)71207-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700(12)71207-7) > (consulté le 15 février 2013)
- [31] Henrich T. J. et al. « Clinical Risk Factors for Severe Clostridium difficile associated Disease ». *Emerging Infectious Diseases* [En ligne]. mars 2009. Vol. 15, n°3, p. 415-422. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3201/eid1503.080312> > (consulté le 4 janvier 2013)
- [32] Kyne L. et al. « Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea ». *The Lancet* [En ligne]. 20 janvier 2001. Vol. 357, n°9251, p. 189-193. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03592-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03592-3) >
- [33] Weiss K. et al. « Clostridium difficile-associated diarrhoea rates and global antibiotic consumption in five Quebec institutions from 2001 to 2004 ». *International Journal of Antimicrobial Agents* [En ligne]. octobre 2007. Vol. 30, n°4, p. 309-314. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.05.020> > (consulté le 15 février 2013)

[34] Sun X., Savidge T., Feng H. « The Enterotoxicity of Clostridium difficile Toxins ». *Toxins* [En ligne]. 14 juillet 2010. Vol. 2, n°7, p. 1848-1880. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3390/toxins2071848> > (consulté le 15 février 2013)

[35] Barbut F., Meynard J.-L., Eckert C. « Traitement des infections digestives à Clostridium difficile : anciennes et nouvelles approches ». *Journal des Anti-infectieux* [En ligne]. juin 2011. Vol. 13, n°2, p. 74-86. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2011.03.002> > (consulté le 15 février 2013)

[37] Cattoen C., Boruchowicz A. *Diagnostic et prise en charge thérapeutique des infections à Clostridium difficile.*

[38] Ducroix-Roubertou S. et al. « Arthrite réactionnelle a Clostridium difficile ». *Médecine et Maladies Infectieuses* [En ligne]. juillet 2005. Vol. 35, n°7-8, p. 419-421. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2005.04.003> > (consulté le 10 novembre 2012)

[40] *Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au Clostridium difficile au Québec.*

[41] Blanckaert K. et al. « Actualités sur les infections à Clostridium difficile ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. mars 2008. Vol. 29, n°3, p. 209-214. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2007.09.029> >

[42] Eyre DW et al. *Predictors of first recurrence of Clostridium difficile infection : implications for initial management.*

[43] Eckert C., Lalande V., Barbut F. « Diagnostic des infections à Clostridium difficile ». *Journal des Anti-infectieux* [En ligne]. juin 2011. Vol. 13, n°2, p. 67-73. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2011.03.004> > (consulté le 15 février 2013)

[44] Rousseau C. et al. « Comparaison de trois milieux pour la culture de Clostridium difficile : intérêt des milieux favorisant la germination des spores ? » *Pathologie Biologie* [En ligne]. février 2010. Vol. 58, n°1, p. 58-61. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2009.07.001> > (consulté le 15 février 2013)

- [45] Ould-Hocine Z.-F. et al. « Comparaison de trois tests immunoenzymatiques pour la détection des toxines A et B de *Clostridium difficile* ». *Pathologie Biologie* [En ligne]. novembre 2008. Vol. 56, n°7–8, p. 424-428. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2008.08.001> > (consulté le 15 février 2013)
- [46] Cohen S. H. et al. « Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) ». *Infection Control and Hospital Epidemiology* [En ligne]. mai 2010. Vol. 31, n°5, p. 431-455. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1086/651706> > (consulté le 26 octobre 2012)
- [47] Lalande V. et al. « Evaluation of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Diagnosis of *Clostridium difficile* Infections ». *Journal of Clinical Microbiology* [En ligne]. 27 avril 2011. Vol. 49, n°7, p. 2714-2716. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01835-10> > (consulté le 15 février 2013)
- [48] *Publication du Conseil Supérieur de la Santé CSS n°8365.*
- [49] Ciaran P Kelly M., J Thomas Lamont M. *Clostridium difficile in adults : Treatment.*
- [50] *Clostridium difficile : sensibilité aux antibiotiques, traitement et prévention des infections digestives.*
- [51] Poilane I. et al. « Évaluation de l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé pour le dépistage de souches de *Clostridium difficile* de sensibilité diminuée aux antibiotiques ». *Pathologie Biologie* [En ligne]. novembre 2007. Vol. 55, n°8–9, p. 429-433. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2007.07.010> > (consulté le 15 février 2013)
- [52] Magot M. « L'antibiogramme des bactéries du genre *Clostridium* ». *Annales de l'Institut Pasteur / Microbiologie* [En ligne]. mai 1984. Vol. 135, n°3, Supplement A, p. 443-456. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0769-2609\(84\)80084-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0769-2609(84)80084-8) > (consulté le 15 février 2013)
- [53] « Metronidazole - PubChem ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4173> > (consulté le 15 février 2013)

- [54] « Vancomycin - PubChem ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=14969> > (consulté le 15 février 2013)
- [55] « Fidaxomicin - PubChem ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=123085376&viewopt=PubChem> > (consulté le 15 février 2013)
- [56] O'Horo J., Safdar N. « The role of immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review ». *International Journal of Infectious Diseases* [En ligne]. novembre 2009. Vol. 13, n°6, p. 663-667. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.11.012> > (consulté le 15 février 2013)
- [57] Stuart H. C., Dale N. G. *Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults : 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)*.
- [58] Surawicz C. M., Alexander J. « Treatment of refractory and recurrent *Clostridium difficile* infection ». *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [En ligne]. juin 2011. Vol. 8, n°6, p. 330-339. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2011.59> > (consulté le 15 février 2013)
- [59] Manus J.-M. « Sanofi Pasteur : un vaccin anti-C. difficile ». *Revue Francophone des Laboratoires* [En ligne]. juillet 2010. Vol. 2010, n°424, p. 14. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(10\)70587-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(10)70587-6) > (consulté le 15 février 2013)
- [60] Hickson M. « Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection ». *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2011. Vol. 4, n°3, p. 185–197.
- [61] Marais O. « Traitement des récurrences infectieuses de *Clostridium difficile* ». *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières* [En ligne]. mai 2010. Vol. 6, n°22, p. 8. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1769-7344\(10\)70262-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1769-7344(10)70262-6) > (consulté le 15 février 2013)

[62] « Une transplantation fécale pour les colites récidivantes à Clostridium difficile ». *Revue Francophone des Laboratoires* [En ligne]. mars 2013. Vol. 2013, n°450, p. 22. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)71940-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(13)71940-3) > (consulté le 15 février 2013)

[63] Dale N. G., Stuart Johnson. « Management of Clostridium difficile Infection : Thinking Inside and Outside the Box ».

[64] *Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance et principes de prévention et de maîtrise des ICD.*

[65] « Immunothérapie par ACM d'infection à Clostridium difficile ». *Revue Francophone des Laboratoires* [En ligne]. juillet 2010. Vol. 2010, n°424, p. 24. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(10\)70596-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(10)70596-7) > (consulté le 15 février 2013)

[66] Bligny D. et al. « L'infection à Clostridium difficile dans un service de médecine interne. À propos d'une série consécutive de 45 patients ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. décembre 2001. Vol. 22, Supplement 4, n°0, p. 438s. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(01\)80041-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(01)80041-2) > (consulté le 15 février 2013)

[67] Henoun Loukili N. et al. « Facteurs de risque de diarrhée nosocomiale à Clostridium difficile dans un service de maladies infectieuses et tropicales ». *Médecine et Maladies Infectieuses* [En ligne]. février 2004. Vol. 34, n°2, p. 57-61. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2003.09.002> > (consulté le 15 février 2013)

[68] « Diarrhées à Clostridium difficile du sujet très âgé ».

[69] Blot E. et al. « Facteurs de risque et étude bactériologique d'une épidémie de diarrhée à Clostridium difficile dans un service d'oncologie adulte ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. décembre 2000. Vol. 21, Supplement 4, n°0, p. 497. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(00\)90067-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(00)90067-5) > (consulté le 15 février 2013)

[70] Liozon E. et al. « Facteurs de risque et pronostic de la diarrhée à *Clostridium difficile* en médecine gériatrique: Étude cas-témoin ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. mai 2002. Vol. 23, Supplement 1, n°0, p. 173s. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(02\)80347-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(02)80347-2) > (consulté le 15 février 2013)

[71] Kaltenbach G. et al. « Diarrhées post-antibiotiques à *Clostridium difficile* et à *Staphylococcus aureus* en gériatrie ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. mai 2002. Vol. 23, Supplement 1, n°0, p. 44s. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(02\)80096-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(02)80096-0) > (consulté le 15 février 2013)

[72] Kaltenbach G. et al. « Caractéristiques des diarrhées post-antibiotiques à *Clostridium difficile* et à *Staphylococcus aureus* ». *La Presse Médicale* [En ligne]. février 2004. Vol. 33, n°4, p. 253. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(04\)98547-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(04)98547-8) > (consulté le 10 novembre 2012)

[73] Kelly C. P., LaMont J. T. « *Clostridium difficile* more difficult than ever ». *New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 359, n°18, p. 1932–1940.

[74] Thomas J. Louie, Mark A. Miller, Derrick W. Crook. *Effect of age on treatment outcomes in Clostridium difficile infection*.

[75] C. P. Kelly. *Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection ?*

Table des annexes

Annexe 1: Questionnaire standardisé descriptif de l'ICD [62] _____	158
Annexe 2 : Mesures de contrôle et de prévention des ICD _____	159
Annexe 3 : Fiches d'accompagnement de souche de Clostridium difficile _____	160
Annexe 4 : Coordonnées des laboratoires experts Clostridium difficile _____	161
Annexe 5 : Recommandations concernant l'envoi des souches de Clostridium difficile pour expertise _____	162

Table des figures

Figure 1 : Coloration de Gram d'un Clostridium difficile [2]	15
Figure 2 : Clostridium difficile formant une endospore colorée en rouge (observée au microscope électronique à transmission) [5]	16
Figure 3 : Pathogénicité de l'infection à Clostridium difficile chez l'adulte [9]	18
Figure 4 : Composition des gènes TcdA et TcdB codant pour les toxines A et B [12]	20
Figure 5 : Représentation schématique du locus de pathogénicité d'une souche toxigène de Clostridium difficile (les flèches indiquent le sens de la transcription) [8]	21
Figure 6 : Courbe montrant la proportion de hamsters survivant à la suite d'injection de complexe contenant ou non la toxine A et/ou la toxine B [11]	23
Figure 7 : Mécanisme d'action des toxines de Clostridium difficile [15]	24
Figure 8 : Caractéristiques des souches du clone 027	26
Figure 9 : Caractéristiques phénotypiques et génotypiques des souches de Clostridium difficile 027 [17]	27
Figure 10 : Répartition du clone 027 en Europe [20]	32
Figure 11 : Episodes d'ICD signalés, par type de souches, France, 2006-2007 (n=147) (données InVS, CCLin, CNR au 04/04/2007) [17]	34
Figure 12 : Courbe épidémique de la région Nord-Pas de Calais [24]	35
Figure 13 : Signalements d'infection à C. difficile par mois de signalement, France métropolitaine, juillet 2009 - juin 2010 (N=125)	37
Figure 14 : Signalements d'infections à Clostridium difficile par mois de signalement, France métropolitaine, janvier 2006 - juin 2010 (N=864) [23]	38
Figure 15 : Typage de souches toxigènes de C. difficile par le CNR par mois de prélèvement, France, juillet 2009 - juin 2010 (N=442) [23]	39
Figure 16 : Souche de Clostridium difficile caractérisés par le CNR et proportion de souches 027 épidémiques, par région, France, juillet 2009 - juin 2010 [24]	41
Figure 17 : Nombre de souches de Clostridium difficile typées au CNR par type et mois de prélèvement, janvier 2006 - juin 2010 (N=2625) [23]	41
Figure 18 : Facteurs de risque de l'infection à Clostridium difficile [9]	50
Figure 19 : Résultats d'une étude univariée déterminant les facteurs de risque d'ICD sévère [31]	52
Figure 20 : Modèle théorique de pathogénèse de la diarrhée nosocomiale associée au Clostridium difficile [33]	54
Figure 21 : Mode d'action de Clostridium difficile sur l'épithélium intestinal [2]	55
Figure 22 : Pathogénie des ICD [3]	60
Figure 23 : Pseudomembranes à l'examen endoscopique [35]	61
Figure 24 : Examen endoscopique : nodules blancs-jaunâtres de 2 à 10 millimètre de diamètre [15]	62
Figure 25 : Observation au microscope d'une « éruption volcanique » : l'exsudat contient de la fibrine, de l'albumine et des polynucléaires [15]	63
Figure 26 : Complications à court et long terme des ICD [21]	64
Figure 27 : Mégacolon toxique à l'examen tomодensitométrique abdominal	66
Figure 28 : Radiographie (abdomen sans préparation) d'un mégacolon toxique [15]	67
Figure 29 : Critères cliniques de prescription d'une recherche de Clostridium difficile dans les selles des patients présentant une diarrhée aiguë survenant au cours d'une antibiothérapie ou dans les deux mois suivant l'arrêt de celle-ci [4]	69
Figure 30 : Schéma général des techniques utilisées dans le diagnostic des ICD [4]	71
Figure 31 : Clostridium difficile à la coloration de Gram [43]	72
Figure 32 : Aspect de Clostridium difficile en culture	76
Figure 33 : Test de cytotoxicité sur cellules MRC-5 [4]	77

Figure 34 : Effet cytopathogène lié à Clostridium difficile [4]	78
Figure 35 : Algorithme de diagnostic des ICD. VPP : valeur prédictive positive. VPN : valeur prédictive négative. [43]	85
Figure 36 : Traitement d'un premier épisode ou d'une première récurrence d'infection à Clostridium difficile (recommandations européennes) [50]	91
Figure 37 : Structure chimique du métronidazole [53]	93
Figure 38 : Structure chimique de la vancomycine [54]	95
Figure 39 : Structure chimique de la fidaxomyline [55]	98
Figure 40 : Recommandations pour le traitement des diarrhées ou colites associées à Clostridium difficile	104
Figure 41 : Recommandations américaines pour le traitement des ICD [57]	105
Figure 42 : Traitement des récurrences d'ICD [44]	107
Figure 43: Représentation schématisée du mécanisme d'action des probiotiques [60]	109
Figure 44 : Traitement des infections à Clostridium difficile [21]	112
Figure 45 : Algorithme pour le traitement des formes récurrentes d'ICD [58]	113
Figure 46 : Représentation schématisée de la stratégie de prévention et de traitement des ICD [63]	114
Figure 47 : Programme de surveillance continue des ICD [40]	121
Figure 48 : Lieu de survenue et origine (nosocomiale et communautaire) d'un cas d'ICD [64]	122
Figure 49 : Courbe épidémique : répartition des cas par semaine	124
Figure 50 : Diagramme de suivi des cas d'ICD dans une unité de soins en période épidémique	125
Figure 51 : Répartition des sexes (n=42)	133
Figure 52 : Proportion d'éthylisme chronique (n=40)	134
Figure 53 : Proportion de tabagisme actif ou sévère (n=40)	134
Figure 54 : Proportion de patients vivant dans des conditions insalubres (n=40)	134
Figure 55 : Proportion de patients ayant une mobilité réduite (n=40)	135
Figure 56 : Proportion de patients ayant une nutrition entérale ou parentérale (n=40)	135
Figure 57 : Proportion de patients ayant été hospitalisés dans les 30 jours précédant l'ICD (n=38)	135
Figure 58 : Motif de l'hospitalisation (n=38)	136
Figure 59 : Proportion de patients ayant des antécédents cardio-vasculaires (n=40)	137
Figure 60 : Proportion de patients ayant des antécédents pulmonaires (n=41)	137
Figure 61 : Proportion de patients ayant des antécédents rénaux (n=42)	138
Figure 62 : Proportion de patients ayant été sous dialyse (n=42)	138
Figure 63 : Proportion de patient ayant présenté un événement d'immunodépression (n=42)	139
Figure 64 : Sensibilité à la clindamycine des souches isolées (n=86)	140
Figure 65 : Sensibilité à la moxifloxacine des souches isolées (n=86)	140
Figure 66 : Antibiotiques incriminés dans la survenue de l'ICD	143
Figure 67 : Répartition à l'intérieur des bêta-lactamines des différentes familles incriminées dans la survenue de l'ICD	143
Figure 68 : Proportion de patients ayant été traités par IPP (n=40)	144
Figure 69 : Proportion de patients ayant été traités par corticoïdes (n=40)	145
Figure 70 : Proportion de patients ayant été sous chimiothérapie (n=40)	145
Figure 71 : Molécule utilisée pour traiter le premier épisode d'ICD (n=36)	145
Figure 72 : Type d'événement d'immunodépression apparu entre les 2 épisodes (n=18)	147
Figure 73 : Comparaison du syndrome inflammatoire lors des deux épisodes : CRP, taux de leucocytes, pourcentage de PNN (n=16)	147
Figure 74 : Proportion de patients pour lesquels la durée de traitement du premier épisode est supérieure à 10 jours (n=33)	148
Figure 75 : Molécules utilisées pour traiter la rechute (n=40)	148

Table des tableaux

Tableau I : Fréquence de la contamination environnementale par Clostridium difficile [3].....	30
Tableau II : Résultats par région du typage des souches de C. difficile par le CNR, juillet 2009 - juin 2010 (N= 399) [23]	40
Tableau III : Facteurs de risque d'ICD statistiquement significatifs en analyse univariée et multivariée retrouvés dans la littérature	44
Tableau IV : Facteurs de risque établis et émergents d'ICD [26].....	45
Tableau V : Classification des antibiotiques selon le risque d'ICD [3]	46
Tableau VI : Risque relatif d'ICD liée à l'antibiothérapie [2]	46
Tableau VII : Facteurs de risque et facteurs prédictifs de formes sévères d'ICD [26].....	52
Tableau VIII : Facteurs de risque de récurrences d'ICD [26].....	53
Tableau IX : Médiateurs pro-inflammatoires impliqués dans l'entérotoxicité des toxines A et B [34]	57
Tableau X : Médiateurs pro-inflammatoires impliqués dans l'entérotoxicité des toxines A et B [34]	58
Tableau XI : Fréquence d'isolement de Clostridium difficile et de ses toxines dans les selles de différentes populations [3]	59
Tableau XII : Définition de la sévérité des ICD selon les recommandations américaines de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) / Society of Healthcare and Epidemiology of America (SHEA) et européennes de l'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [35].....	65
Tableau XIII: Critère d'évaluation de la sévérité des ICD et complications possibles [33] [40].....	66
Tableau XIV : Score prédictif de rechute à Clostridium difficile [42].....	68
Tableau XV : Méthodes de diagnostic des ICD : avantages et inconvénients [43]	73
Tableau XVI : Principaux tests de détection de Clostridium difficile ou de ses toxines à partir des selles (liste non exhaustive) et leur sensibilité par rapport au test de cytotoxicité [4]	80
Tableau XVII : Résumé des différentes méthodes diagnostiques : avantages, inconvénients et délais de résultats [48].....	86
Tableau XVIII : Fréquence de résistance de C. difficile aux antibiotiques	89
Tableau XIX: Traitements en cours d'évaluation enregistrés au niveau du US Institute of Health [35]	98
Tableau XX : Résultats des essais multicentriques, double insu randomisés, OO3 (Amérique du Nord) et 004 (Europe) de la fidaxomyline : comparaison des taux de guérison clinique (amélioration de la diarrhée), de récurrences et de guérison globale (= guérison clinique et absence de rechutes dans les 28 jours qui suivent la fin du traitement) [35].....	99
Tableau XXI : Résultats des essais randomisés de traitements d'ICD avec l'acide fusidique, la ramoplanine et le nitazoxanide [35].....	100
Tableau XXII : Traitement de l'entérite associée à Clostridium difficile chez l'enfant [19].....	106
Tableau XXIII : Options thérapeutiques pour le traitement des récurrences et des rechutes d'ICD [58]	107
Tableau XXIV : Taux de récurrences d'ICD dans les groupes de patients recevant le placebo ou les anticorps monoclonaux en association avec un traitement standard [35].....	110
Tableau XXV : Effet d'une maîtrise d'antibiothérapie sur l'incidence des ICD [3].....	115
Tableau XXVI : Précautions complémentaires d'hygiène face à un cas de diarrhée à Clostridium difficile [64].....	117
Tableau XXVII : Recommandations concernant la désinfection de l'environnement [40].....	119
Tableau XXVIII : Critères biologiques au moment de l'ICD.....	141
Tableau XXIX : Critères relatifs au traitement du premier épisode d'ICD.....	146

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	7
Table des matières	9
Introduction	13

Première partie : données bibliographiques sur les Infections à *Clostridium difficile* (ICD) retrouvées dans la littérature

1. Eléments de bactériologie :	15
1.1. <i>Caractéristiques microbiologiques</i>	15
1.2. <i>Facteurs de virulence</i>	16
1.2.1. Facteurs d'adhésion	16
1.2.2. Facteurs chimiotactiques	19
1.2.3. Enzymes hydrolytiques	19
1.2.4. Capsule	19
1.2.5. Toxines	20
1.3. <i>Caractéristiques des souches de Clostridium difficile 027</i>	26
2. Epidémiologie	29
2.1. <i>Habitat - réservoir</i>	29
2.2. <i>Transmission</i>	30
2.3. <i>Données épidémiologiques sur les ICD</i>	31
2.3.1. Généralités	31
2.3.2. En Amérique du Nord	31
2.3.3. En Europe	32
2.3.4. En France	34
2.3.5. Résultats de l'étude EUCLID publiés en mai 2013	42
3. Facteurs de risque d'ICD	44
3.1. <i>Antibiothérapie</i>	45
3.2. <i>Âge et comorbidités</i>	47
3.3. <i>Hospitalisation prolongée</i>	48
3.4. <i>Déficit immunitaire</i>	48
3.5. <i>Chimiothérapie</i>	48
3.6. <i>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)</i>	49
3.7. <i>Autres facteurs</i>	50
3.8. <i>Facteurs de risque de formes sévères d'ICD</i>	51
3.9. <i>Facteurs de risque de récurrences d'ICD</i>	53
3.10. <i>Facteurs protecteurs</i>	53
4. Physiopathologie et pathogénie des ICD	54

5. Clinique	59
5.1. <i>Portage asymptomatique</i>	59
5.2. <i>Différentes manifestations digestives</i>	60
5.2.1. <i>Formes simples sans colite avérée</i>	61
5.2.2. <i>Colite pseudomembraneuse (CPM)</i>	61
5.2.3. <i>Complications :</i>	63
5.3. <i>Récidives</i>	67
6. Diagnostic	69
6.1. <i>Recommandations sur la prescription de la recherche de Clostridium difficile dans les selles</i>	69
6.1.1. <i>Indications</i>	69
6.1.2. <i>Répétition de la recherche</i>	70
6.1.3. <i>Echantillons de contrôle post-thérapeutique</i>	70
6.2. <i>Transport et conservation de selles</i>	70
6.3. <i>Prélèvements des échantillons</i>	71
6.4. <i>Méthodes diagnostiques</i>	71
6.4.1. <i>Examen microscopique</i>	72
6.4.2. <i>Mise en évidence de la bactérie</i>	72
6.4.3. <i>Mise en évidence des toxines dans les selles</i>	77
6.4.4. <i>Les méthodes moléculaires</i>	81
6.4.5. <i>La sérologie</i>	83
6.5. <i>Algorithmes</i>	84
7. Traitement	87
7.1. <i>Mesure de base : arrêt de l'antibiothérapie responsable</i>	87
7.2. <i>Etude de la sensibilité de Clostridium difficile</i>	88
7.3. <i>Mécanismes et supports génétiques de résistance</i>	90
7.4. <i>Premier épisode</i>	91
7.4.1. <i>Traitements « standard »</i>	92
7.4.2. <i>Autres molécules</i>	96
7.4.3. <i>Perspectives : essais de phase II ou III</i>	98
7.4.4. <i>Recommandations</i>	104
7.5. <i>Traitement des ICD de l'enfant</i>	106
7.6. <i>Récidives : premières récidives et récidives multiples à Clostridium difficile</i>	107
7.6.1. <i>Antibiothérapie prolongée à doses décroissantes puis intermittentes de vancomycine</i>	108
7.6.2. <i>Combinaison de vancomycine et de rifampicine</i>	108
7.6.3. <i>Probiotiques (Lactobacillus GG, Saccharomyce boulardii)</i>	108
7.6.4. <i>Anticorps monoclonaux anti-toxines A et B</i>	110
7.6.5. <i>Transplantation de flore</i>	111
7.7. <i>Algorithmes</i>	111
8. Prophylaxie et contrôle des ICD	114
8.1. <i>Prescription raisonnée et maîtrisée des antibiotiques</i>	115
8.2. <i>Traitement des porteurs asymptomatiques</i>	116
8.2.1. <i>Administration de Saccharomyces boulardii</i>	116
8.3. <i>Vaccination</i>	116

8.4. Prévention de la transmission croisée	117
8.4.1. Précautions « contact »	118
8.4.2. Entretien des locaux	119
8.4.3. Levée des mesures	120
9. Signalement, investigation et surveillance des ICD	121
9.1. Origine de l'ICD	121
9.2. Critères de signalement externe	123
9.3. Conduite à tenir pour l'investigation d'une épidémie d'ICD	124
9.4. Information des patients	125
Deuxième partie : étude clinique sur 3 ans au CHU de Limoges	
1. Objectifs de l'étude	127
2. Matériels et méthodes	128
2.1. Type et période d'étude	128
2.2. Population étudiée	128
2.3. Prélèvements et méthodes diagnostiques	128
2.4. Critères analysés	129
2.4.1. Critères épidémiologiques	129
2.4.2. Facteurs de risques cardio-vasculaires	129
2.4.3. Antécédents et pathologies sous-jacentes	130
2.4.4. Critères liés aux prélèvements :	130
2.4.5. Critères biologiques	130
2.4.6. Critères relatifs à l'antibiothérapie responsable	131
2.4.7. Critères relatifs aux traitements susceptibles d'entraîner une ICD	131
2.4.8. Traitement utilisés pour traiter le premier épisode d'ICD	131
2.4.9. Critères relatifs à la rechute	132
3. Résultats	133
3.1. Critères épidémiologiques	133
3.1.1. Âge	133
3.1.2. Allaitement	133
3.1.3. Sexe	133
3.1.4. Alcool	134
3.1.5. Tabac	134
3.1.6. Hygiène	134
3.1.7. Mobilité	135
3.1.8. Nutrition	135
3.1.9. Hospitalisation	135
3.2. Facteurs de risques cardiovasculaires	136
3.3. Antécédents et pathologies sous-jacentes	137
3.4. Prélèvements	139
3.4.1. Germes associés dans les selles	139
3.4.2. Antibiogramme	139
3.5. Biologie	141

3.6. Traitements responsables	143
3.6.1. Antibiothérapie responsable	143
3.6.2. Autres molécules potentiellement incriminées	144
3.7. Premier épisode d'ICD	145
3.8. Rechute	147
4. Discussion	149
4.1. Comparaison des résultats obtenus à ceux d'autres études cliniques	149
4.1.1. Critères épidémiologiques, comorbidités	149
4.1.2. Traitements responsables	150
4.1.3. Premier épisode	152
4.1.4. Rechute	154
4.2. Critiques de l'étude	156
4.2.1. Points positifs	156
4.2.2. Points négatifs	156
Conclusion	157
Références bibliographiques	163
Table des annexes	172
Table des tableaux	176
Table des matières	178

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Erwann CARIOU

Rechutes d'infection à *Clostridium difficile* : étude clinique sur 3 ans au CHU de Limoges

Résumé : *Clostridium difficile* est une bactérie entéropathogène responsable de diarrhées nosocomiales post-antibiotiques. Depuis la découverte en 1978 du rôle majeur de cette bactérie dans l'apparition de colite pseudomembraneuse, *Clostridium difficile* a fait l'objet de nombreuses recherches. Ainsi, différentes formes d'infections à *Clostridium difficile* ont été décrites : de la simple diarrhée au mégacôlon toxique pouvant entraîner la mort. Au milieu des années 2000, l'émergence du clone hypervirulent 027 en Amérique du Nord puis en Europe a conduit à l'augmentation de l'incidence et de la prévalence des formes graves et des rechutes d'ICD. Ces épidémies hospitalières ont poussé les réseaux de santé à mettre en place des systèmes de surveillance des infections à *Clostridium difficile*. Pour pallier à cette émergence de formes sévères, de nouvelles molécules sont en phase d'essai. Cette étude clinique est une étude descriptive et rétrospective de 42 patients victimes d'une rechute à *Clostridium difficile*, elle a permis de mettre en évidence les divers facteurs de risque, l'importance d'une prescription maîtrisée des antibiotiques et la prise en considération des rechutes à *Clostridium difficile* dans les différents services cliniques.

Mots-clés : *Clostridium difficile* – rechute – étude descriptive – facteurs de risque

Abstract : Recurring *Clostridium difficile* infections : a three year clinical study at the Limoges University Hospital

Clostridium difficile is an enteropathogenic bacteria which is responsible for post-antibiotic nosocomial diarrhea. Since the discovery of its major role in the occurrence of pseudomembranous colitis in 1978, *Clostridium difficile* has been the subject of many studies. Different infectious forms of *Clostridium difficile* have been described ranging from simple diarrhea to toxic megacolon that can result in death. In the 2000 decade, the emergence of the hyper-virulent clone 027 in North America and then Europe led to an increase in the incidence and prevalence of severe forms and recurring *Clostridium difficile* infections. These hospital epidemics incited the different health organizations to establish surveillance protocols for *Clostridium difficile* infections. To respond to the emerging severe forms, new molecules are undergoing trials. This clinical study is an descriptive retrospective study of 42 patients with recurring *Clostridium difficile*. The results obtained identified diverse risk factors and emphasized the importance of controlled antibiotic prescription as well as the evaluation of recurring *Clostridium difficile* infections in the different clinical departments.

Keywords : *Clostridium difficile* - recurrence - descriptive study - risk factors

