

ANNÉE 2017

N° 53

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**Marine Tertrais**  
-----

*Présentée et soutenue publiquement le 6 Novembre 2017*

**Nouvelles options thérapeutiques et  
prophylactiques dans les infections à  
*Clostridium difficile***

**Président : Mr Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale et Clinique**

**Membres du jury : Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie  
Mme Marion PLURIEN, Pharmacien**

# Remerciements

---

**A mon Directeur de thèse,**

**Madame Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie à la faculté de Pharmacie de Nantes**

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Pour votre disponibilité, pour tous vos conseils avisés et les nombreuses relectures de ma thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

**A mon Président du jury,**

**Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale et Clinique à la faculté de Pharmacie de Nantes**

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Merci également de m'avoir fait découvrir l'univers des essais cliniques à travers vos cours.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**A ma troisième membre du jury,**

**Madame Marion PLURIEN, Docteur en Pharmacie**

Pour avoir accepté avec grand enthousiasme de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ton soutien et ta disponibilité.

## **MES REMERCIEMENTS S'ADRESSENT EGALEMENT A :**

**Mes parents,**

Je tiens à remercier mes parents pour leur présence à mes côtés toutes ces années. Merci pour votre dévouement et votre patience surtout pendant ces deux premières années d'études. Merci pour votre soutien, vos encouragements et l'amour dont vous m'entourez.

**Stephanie, Astrid, Toto & Amaury**

Un immense merci pour votre soutien et votre compréhension pendant ces longues années d'études et d'examens notamment pendant la période de Noël. Les épreuves nous ont montré que c'est par les fous rires que notre famille fonctionne et malgré la distance nous sommes toujours autant soudés. Merci !

## **Marine**

Merci de m'avoir soutenue et motivée pendant l'écriture de cette thèse, sans toi je serais encore à l'introduction. Rendez-vous été 2018 pour une croisière fire plongée et clôturer ces 18 mois de coloc et voyages à Singapour!

## **Ma binôme**

Merci à Camille, pour tous les après-midis de TP. Tu es restée ma binôme jusqu'en master 2 à Montpellier puis collègue de travail chez Sanofi, on se sera suivie jusqu'au bout ! Mention spéciale au quadrinôme.

## **Mes amis,**

Aux petites poulettes, Margaux, Perrine, Camille, Alix, Clémence et Constance; ça serait mentir de vous remercier pour m'avoir aidée à réviser et travailler alors merci pour les nombreuses soirées!

A Armelle, merci pour ces belles années de coloc qui resteront des moments mémorables de ma vie étudiante nantaise.

A Leblond, qui a été ma mentor durant ces années pharma; merci pour toutes tes fiches qui ont sauvé beaucoup de mes révisions et rattrapages !

A la team Nantes Santé Bénin, Camille, Clémence et Doudou, pour ces trois mois au Bénin et à Agathe et titine pour le 4L trophy; merci je n'oublierais jamais ce que l'on a vécu pendant ces différents voyages !

A tous les autres copains de pharma, les dentaires, les Audencia, les angevins, nantais et montpelliérains; merci d'avoir rempli ces années de rires et de souvenirs !

Aux amis de Singapour, qui entendent parler de cette thèse depuis maintenant 10 mois, merci pour ces beaux moments passés et à venir.

A mes différents relecteurs orthographiques, Marine, Raphaëlle, Hugo et Lucile, merci pour vos relectures, il y avait du boulot !

*A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui ont participé, de près ou de loin, à la rédaction de cette thèse, je ne vous oublie pas...*

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>4</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>8</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>9</b>
<b>TABLE DES ANNEXES</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>CHAPITRE 1 : INFECTIONS À CLOSTRIDIUM DIFFICILE</b> .....	<b>15</b>
1. GÉNÉRALITÉS SUR <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i> .....	15
1.1. <i>Etat des connaissances et historique</i> .....	15
1.2. <i>Caractéristiques bactériologiques de C. difficile</i> .....	16
1.3. <i>Facteurs de pathogénicité</i> .....	17
1.4. <i>Facteurs de virulence</i> .....	18
1.4.1. Les toxines.....	19
1.4.2. Autres facteurs de virulences .....	20
1.5. <i>Physiopathologie</i> .....	20
1.5.1. Le microbiote intestinal .....	20
1.5.2. Mécanisme de la colonisation .....	21
1.5.3. Mécanisme de virulence .....	22
1.6. <i>Habitat du germe et voies de transmission</i> .....	23
1.6.1. Les réservoirs de <i>C. difficile</i> .....	23
1.6.2. Les voies de transmission .....	24
2. FACTEURS DE RISQUE .....	26
2.1. <i>Antibiotiques et autres médicaments</i> .....	28
2.2. <i>Facteurs liés à l'hôte</i> .....	29
2.2.1. Age et comorbidités.....	29
2.2.2. Déficit immunitaire .....	29
2.2.3. Chimiothérapie .....	29
2.2.4. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et anti-H2 .....	30
2.2.5. Autres.....	30
2.3. <i>Facteurs liés à l'environnement</i> .....	30
2.3.1. Hospitalisation prolongée.....	30
2.3.2. Chirurgie.....	30
2.4. <i>Facteurs protecteurs</i> .....	31
3. MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	32
3.1. <i>Forme simple sans colite avérée</i> .....	33

3.2.	<i>Manifestations coliques (CPM)</i> .....	33
3.3.	<i>Complications et manifestations extra-coliques</i> .....	34
3.3.1.	Mégacôlon toxique .....	35
3.3.2.	La colite fulminante .....	35
3.3.3.	Autres manifestations extra coliques .....	36
3.4.	<i>Récidives</i> .....	36
4.	DIAGNOSTIC CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE .....	37
4.1.	<i>Circonstances de recherche de C. difficile</i> .....	37
4.2.	<i>Prélèvement, transport et conservation des selles</i> .....	38
4.3.	<i>Méthodes diagnostiques</i> .....	38
4.3.1.	Mise en évidence de la Glutamate Déshydrogénase (GDH) .....	38
4.3.2.	Détection des toxines par test immuno-enzymatique (EIA) .....	39
4.3.3.	Détection des toxines par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) .....	39
4.3.4.	Autres tests de diagnostic .....	41
4.3.5.	Algorithme .....	42
4.4.	<i>Diagnostic du clone épidémiologique 027</i> .....	45
<b>CHAPITRE 2 : EPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS À CLOSTRIDIUM DIFFICILE</b> .....		<b>46</b>
1.	SURVEILLANCE DES INFECTIONS À <i>C. DIFFICILE</i> .....	46
1.1.	<i>Origine de l'ICD</i> .....	46
1.2.	<i>Signalement interne et externe</i> .....	47
1.2.1.	Signalement interne .....	47
1.2.2.	Signalement externe .....	48
1.3.	<i>Informations des patients</i> .....	48
2.	LES RÉSEAUX DE SURVEILLANCE ET ÉTUDES EUROPÉENNES .....	49
2.1.	<i>EUCLID</i> .....	49
2.2.	<i>ECDC (European Centre for Disease prevention and Control)</i> .....	50
2.3.	<i>ESGCD</i> .....	51
2.4.	<i>RAISIN</i> .....	51
3.	SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE .....	52
3.1.	<i>Europe</i> .....	52
3.2.	<i>France</i> .....	52
3.3.	<i>Emergence de nouvelles souches à virulence accrue</i> .....	55
3.4.	<i>Nouvelle population à risque</i> .....	58
3.4.1.	Les infections communautaires .....	59
3.4.2.	Les femmes enceintes .....	59
3.4.3.	La population pédiatrique .....	59
4.	MORTALITÉ .....	62
5.	COÛT DES ICD .....	64
<b>CHAPITRE 3 : TRAITEMENTS DES INFECTIONS À C. DIFFICILE</b> .....		<b>65</b>
1.	TRAITEMENT D'UN PREMIER ÉPISODE DE <i>C. DIFFICILE</i> .....	65
1.1.	<i>Métronidazole</i> .....	67
1.2.	<i>Vancomycine</i> .....	69
1.3.	<i>Fidaxomicine</i> .....	71

2.	TRAITEMENT DES RÉCIDIVES.....	73
2.1.	<i>Antibiothérapie prolongée à doses décroissantes de vancomycine</i> .....	73
2.2.	<i>Fidaxomicine</i> .....	74
2.3.	<i>Combinaison de vancomycine et dérivés de la rifamycine</i> .....	74
3.	AUTRES ANTIBIOTIQUES.....	75
3.1.	<i>Teicoplanine</i> .....	75
3.2.	<i>Bacitracine</i> .....	75
3.3.	<i>Acide fusidique</i> .....	75
3.4.	<i>Tigécycline</i> .....	76
3.5.	<i>Dérivés de la Rifamycine : Rifampicine, Rifaximine, Rifaxil</i> .....	76
3.6.	<i>Nitazoxanide</i> .....	76
4.	PROBIOTIQUES.....	77
4.1.	<i>Saccharomyces boulardii</i> .....	77
4.2.	<i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)</i> .....	77
4.3.	<i>Combinaison de trois souches de Lactobacillus (L. acidophilus CL1285, L. casei LBC80R et L. rhamnosus CLR2)</i> .....	78
5.	ANTICORPS MONOCLONAUX.....	79
6.	CHIRURGIE.....	80
7.	TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL.....	82
7.1.	<i>Généralités sur la transplantation</i> .....	82
7.2.	<i>Déroulement d'une transplantation</i> .....	82
8.	TRAITEMENT DES PORTEURS ASYMPTOMATIQUES.....	86
9.	TRAITEMENT DES ICD CHEZ L'ENFANT .....	86
10.	RECOMMANDATIONS .....	87
11.	TRAITEMENTS EN COURS DE DÉVELOPPEMENT .....	88
11.1.	<i>Cadazolid</i> .....	89
11.2.	<i>Ramoplanine</i> .....	89
11.3.	<i>Surotomycine</i> .....	89
11.4.	<i>Tolevamer</i> .....	89
<b>CHAPITRE 4 : PRÉVENTION ET CONTRÔLE DES ICD.....</b>		<b>90</b>
1.	PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION HORIZONTALE .....	90
1.1.	<i>Politique de la prescription raisonnée des antibiotiques</i> .....	90
1.2.	<i>Traitements des sujets asymptomatiques</i> .....	91
1.3.	<i>Les probiotiques</i> .....	91
1.4.	<i>Vaccination</i> .....	91
1.4.1.	<i>Essai de Sanofi Pasteur</i> .....	91
1.4.2.	<i>Essai de Pfizer</i> .....	92
1.4.3.	<i>Essai de Valneva</i> .....	92
2.	CONTRÔLE DES ICD .....	93
2.1.	<i>Isolement géographique</i> .....	93
2.2.	<i>Renforcement de l'hygiène des mains</i> .....	94
2.3.	<i>Surblouses</i> .....	94
2.4.	<i>Matériel de soins</i> .....	94

2.5. Désinfection des locaux.....	94
2.6. Levée des mesures .....	96
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>97</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>99</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>122</b>

# Table des figures

---

Figure 1: Bacille de <i>C. difficile</i> en coloration de Gram (6).....	16
Figure 2: Spores de <i>C. difficile</i> (observées au microscope électronique à transmission) .....	16
Figure 3: Colonies de <i>C. difficile</i> sur gélose au sang .....	17
Figure 4: Pathogénèse des infections à <i>C. difficile</i> (5) .....	18
Figure 5: Représentation schématique de la région PaLoc (8).....	19
Figure 6 : Mode d'action d'une souche toxigène de <i>C. difficile</i> sur l'épithélium intestinal (7) .....	22
Figure 7: Facteurs contribuant à la colonisation par <i>C. difficile</i> et au développement des ICD (7) .....	26
Figure 8: Pseudomembrane à l'examen endoscopique (12) .....	34
Figure 9: Test de mise en évidence de la GDH .....	39
Figure 10: Algorithme recommandé par l'ESCMID pour le diagnostic des ICD (26) .....	44
Figure 11: Détermination de l'origine des cas d'infection à <i>C. difficile</i> (5).....	47
Figure 12: Signalement d'infection à <i>C. difficile</i> par mois de signalement en France métropolitaine de Janvier 2006 à Juin 2010 ( N= 864) (35).....	54
Figure 13: Souches de <i>C. difficile</i> caractérisées par le CNR et proportion de souches 027 épidémiques, par région en France de Juillet 2009 à Juin 2010 (N= 399) (35) .....	54
Figure 14: Nombre de séjours pour entérocolite à <i>C. difficile</i> en France (9) .....	55
Figure 15: Distribution des 10 souches les plus communes de <i>C. difficile</i> (31).....	56
Figure 16: Distribution géographique des souches de <i>C. difficile</i> (31) .....	57
Figure 17: Diversité des souches de <i>C. difficile</i> suivant l'âge chez les patients ayant eu une ICD (31) .....	58
Figure 18: Incidence des ICD pour 100 hospitalisations par âge chez l'enfant (10).....	61
Figure 19: Décès liés aux ICD en France métropolitaine entre 2007 et 2013 (9).....	63
Figure 20 : Traitement d'un premier épisode ou d'une première récurrence d'infection à <i>C. difficile</i> (12). .....	66
Figure 21: Structure chimique du Métronidazole .....	68
Figure 22: Structure chimique de la vancomycine .....	70
Figure 23: Structure chimique de la fidaxomicine .....	71
Figure 24: Traitements des récurrences multiples d'infections à <i>Clostridium difficile</i> (12).....	73
Figure 25: Schéma de la stratégie opératoire en cas d'ICD sévère (1) .....	80
Figure 26: Séquence thérapeutique de la transplantation (70) .....	83
Figure 27: Chronologie de la transplantation du microbiote fécal en absence de congélation (11) .....	85
Figure 28: Recommandations générales de l'ESCMID 2014 (24) .....	87

# Table des tableaux

---

Tableau I : Facteurs de virulence de <i>C. difficile</i> (1) .....	18
Tableau II: Facteurs de risque pour les ICD primaires, récurrentes, sévères et pour la souche 027 (1) .....	27
Tableau III: Risque relatif des ICD lié à l'antibiothérapie (6) .....	28
Tableau IV: Définition de la sévérité des ICD selon les recommandations Américaines et Européennes (12).....	33
Tableau V : Tests de diagnostic de <i>C. difficile</i> (28).....	43
Tableau VI: Estimation du nombre annuel de cas d'infections à <i>C. difficile</i> en France en 2004 (5) .....	53
Tableau VII: Charge estimée des ICD en Europe en 2011/2012 (40) .....	62
Tableau VIII: Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles) (11).....	84
Tableau IX: Questionnaire de sélection/ Evènement depuis la visite de présélection (11) .....	84
Tableau X : Essais cliniques en cours sur <i>C. difficile</i> (74) .....	88

# Table des annexes

---

Annexe 1: Articles de journaux sur <i>C. difficile</i> .....	99
Annexe 2: Avantages et inconvénients des méthodes de diagnostic des ICD (9) .....	100
Annexe 3 : Exemple d'algorithmes diagnostiques proposés par la recommandation de l'American Society for Microbiology de 2010 (9) .....	101
Annexe 4: Fiche de signalement des ICD a l'ARS (30).....	103
Annexe 5: Fiche de clôture d'un épisode d'ICD (30).....	105
Annexe 6: ECDC formulaires du protocole commun de surveillance (33) .....	106
Annexe 7: Checklist préopératoire et opératoire d'une université aux US pour la boucle iléostomie (1) .....	110
Annexe 8 : Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs (11) .....	111
Annexe 9 : Profil 'idéal' du donneur (11).....	112
Annexe 10: Essais en cours de recrutement sur <i>C. difficile</i> (74).....	113
Annexe 11: Type d'intervention contre <i>C. difficile</i> et les effets observés dans 21 études (18) .	117
Annexe 12: Essais cliniques sur l'efficacité des désinfectants contre les infections à <i>C. difficile</i> (16) .....	120

# Liste des abréviations

---

ADN :	Acide Désoxyribonucléique
Anti-H2 :	Anti histaminique
ARN :	Acide Ribonucléique
ARS :	Agence Régionale de Santé
ASM :	American Society for Microbiology
AVCI :	Années de Vie Corrigées de l'Incapacité
BCoDE :	Buren of Communicable Diseases in Europe
CCLIN :	Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CDC :	Centers for Disease Control and Prevention
CDSC :	Communicable Diseases Surveillance Centre
CDT :	Toxine binaire
CLSI :	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI :	Concentration Minimale Inhibitrice
CNR :	Centre National de Référence
CPM :	Colite Pseudo-Membraneuse
CRP :	Protéine C Réactive
ECCMID :	European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ECDC :	European Centre for Disease prevention and Control
EHPAD :	Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EIP :	Emerging Infections Program
EMA :	European Medicines Agency
ES :	Etablissement de Santé
ESCMID :	European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases
ESGCD :	ESCMID Study Group on <i>Clostridium.Difficile</i>
EUCAST :	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EUCLID :	European Multicentre Prospective Biannual Point Prevalence Study of <i>Clostridium Difficile</i> Infection
FDA :	Food and Drug Administration
GDH :	Glutamate Déshydrogénase
GFTF :	Groupe Français de Transplantation Fécale
GTP :	Guanosine Triphosphate
ICD :	Infection à <i>Clostridium difficile</i>
IEA :	Immuno-Enzymatique Assay
Ig :	Immunoglobuline

INVS :	Institut National de Veille Sanitaire
IPP :	Inhibiteur de la Pompe à Protons
LAMP :	Loop-Mediated Isothermal DNA Amplification
NHSN :	National Healthcare Safety Network
PaLoc :	Pathogenicity Locus
PCR :	Polymérase Chain Reaction
PRIAM:	Enquête nationale sur la prévention des infections en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
QoE:	Quality Of Evidence
RAISIN :	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
SoR :	Strength of Recommendation
TAAN :	Test d'Amplification des Acides Nucléiques
UV :	Ultra-Violet
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VRE :	Entérocoque Résistant à la Vancomycine

# Introduction

---

*Clostridium difficile* est une bactérie anaérobie à gram positif qui est la première cause des diarrhées post-antibiotiques nosocomiales et qui est responsable de 95% des colites pseudomembraneuses (CPM). Cette bactérie est majoritairement acquise à l'hôpital. Environ 1 à 3 % des adultes sont des porteurs asymptomatiques.

Les patients les plus à risques d'infection à *C. difficile* (ICD) sont les personnes âgées avec de nombreuses comorbidités et traitées par des antibiotiques. La prise d'antibiotiques va en effet fragiliser la barrière du microbiote intestinal et ainsi faciliter l'installation de *C. difficile*. Une fois implantées, les souches toxigènes de *C. difficile* vont sécréter les toxines A et B, principalement responsables de la virulence de la bactérie.

Les ICD sont de sévérité variable et les complications sont importantes, avec notamment une crainte de perforation digestive associée ou non à un choc septique lors de mégacôlon toxique. Les récurrences d'ICD sont fréquentes et un patient qui a une première récurrence sera davantage exposé à des récurrences multiples. Le traitement des récurrences est souvent un véritable challenge médical. La facilité de transmission de *C. difficile* impose des mesures strictes de contrôle de la diffusion du germe à l'hôpital notamment lors d'épidémies.

Le taux de mortalité en Europe est estimé entre 3 et 30% suivant les formes d'ICD et l'impact économique des ICD sur les systèmes de santé est important. En France, le coût était estimé à environ 163.1 millions d'euros par an en 2011.

Les différentes formes cliniques, le nombre limité de médicaments efficaces et le risque élevé de récurrences compliquent la prise en charge et en font un important problème de santé publique.

Depuis le début des années 2000, nous avons assisté à un changement dans le paysage épidémiologique de la bactérie, avec l'apparition de souches plus virulentes comme la souche 027 qui s'est propagée en Europe et a entraîné de fortes épidémies.

*C. difficile* est maintenant également de plus en plus fréquemment retrouvé dans des infections communautaires et chez des personnes qui n'étaient pas considérées comme à risque d'ICD, comme les enfants et les femmes enceintes. Le taux de rechutes et de résistances aux traitements a également augmenté. Cela en fait un problème de santé majeur et les ICD sont maintenant étroitement surveillés; des protocoles visant à limiter la diffusion de *C. difficile*, notamment dans les hôpitaux, ont été mis en place.

Devant cette évolution épidémiologique, de nombreuses recherches ont été effectuées sur *C. difficile* et depuis quelques années apparaissent de nouvelles méthodes de diagnostic, de

dispositifs de sécurité et de surveillance à l'échelle des hôpitaux ou à l'échelle nationale, ainsi que de nouveaux traitements et moyens prophylactiques.

Dans cette thèse, je présenterai les infections à *C. difficile* en détaillant la physiopathologie, les facteurs de risque et les méthodes de diagnostic, puis suivra une partie épidémiologique afin de mieux se représenter l'impact de *C. difficile* sur les populations, et enfin j'exposerai les différents traitements et moyens de prévention actuels ou en cours de développement contre *C. difficile*.

En effet, c'est un agent infectieux pour lequel des prises en charge totalement innovantes, telles que la transplantation fécale, ont vu le jour et ont été particulièrement médiatisées au cours des dernières années (Annexe 1).

# Chapitre 1 : Infections à *Clostridium difficile*

---

## 1. Généralités sur *Clostridium difficile*

### 1.1. Etat des connaissances et historique

La colite pseudomembraneuse (CPM) a été décrite dans les années 1890 par John Finney suite à une opération digestive chez une femme dans l'université de Johns Hopkins. La jeune femme de 22 ans avait développé une diarrhée sévère rapidement après l'opération et était décédée quinze jours après; l'autopsie avait révélé une CPM (1). En 1935, *Clostridium difficile* a été identifié dans les selles de nouveau-nés sains par Hall et O'Toole. A l'époque la bactérie a été identifiée comme non pathogène chez les nouveau-nés, mais pathogène via une toxine chez les cochons et rats et capable d'engendrer des colites (2). Il a d'abord été appelé « *Bacillus difficiles* » en référence aux difficultés pour l'isoler et pour sa culture *in vitro* (croissance lente). Il a ensuite été classé dans le genre *Clostridium*, en raison de sa morphologie, de sa capacité à former des spores et de son caractère anaérobie (2). A la fin des années 1940, début des années 1950, avec l'introduction des antibiotiques, les cas de CPM sont devenus plus fréquents et l'agent causal incriminé à l'époque était *Staphylococcus aureus* (1). C'est seulement en 1978 que le lien entre *C. difficile* et les CPM a été établi par Laron et Bartlett (3) et qu'ils ont réalisé que *C. difficile* était l'organisme responsable de la majorité des diarrhées dues aux antibiotiques. *C. difficile* est maintenant reconnu responsable de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques, de 10% des diarrhées nosocomiales et de plus de 95% des cas de colites pseudomembraneuses (4,5).

Le genre *Clostridium* est complexe et contient de nombreuses espèces différentes qui ont été regroupées à partir des méthodes traditionnelles de microbiologie. Cependant, de récentes analyses placent plutôt *C. difficile* dans la famille des *Peptostreptococcaceae*, c'est pourquoi son nom a été changé récemment pour *Peptoclostridium* (2).

## 1.2. Caractéristiques bactériologiques de *C. difficile*

*Clostridium difficile* est un bacille à gram positif (Figure 1), anaérobie strict, sporulé qui est présent dans le tube digestif d'environ 3% des hommes en bonne santé (5). C'est un bacille de 0.5 à 1.9  $\mu\text{m}$  de diamètre et de 3.0 à 16.9  $\mu\text{m}$  de long, mobile grâce à une ciliature péritriche et recouvert par une couche cristalline de surface. La coloration de Gram d'un frottis de selle d'un patient atteint d'une ICD, permet de révéler une flore intestinale déséquilibrée avec majoritairement des bacilles à Gram positif.



Figure 1: Bacille de *C. difficile* en coloration de Gram (6)

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, déformantes et thermorésistantes (Figure 2). La température optimale de croissance est comprise entre 30 et 37°C mais la culture est généralement obtenue entre 25 et 45°C.

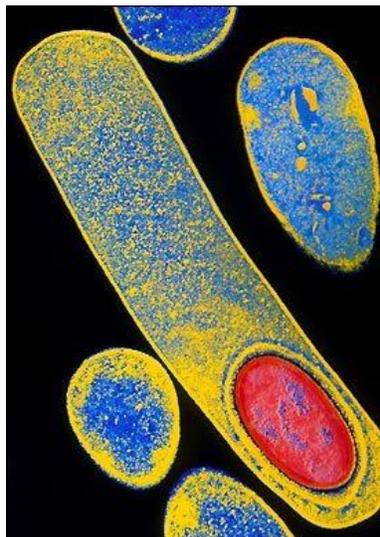


Figure 2: Spores de *C. difficile* (observées au microscope électronique à transmission)

Les colonies sont facilement identifiables : 5-10 mm de diamètre, contours irréguliers, mates, non hémolytiques (sur gélose au sang), blanches à grises (Figure 3). L'odeur de crottin de cheval due à l'émission de crésol est caractéristique de la bactérie (5).

Dans certains milieux, les colonies émettent sous la lumière UV (360nm) une fluorescence vert jaune (5).

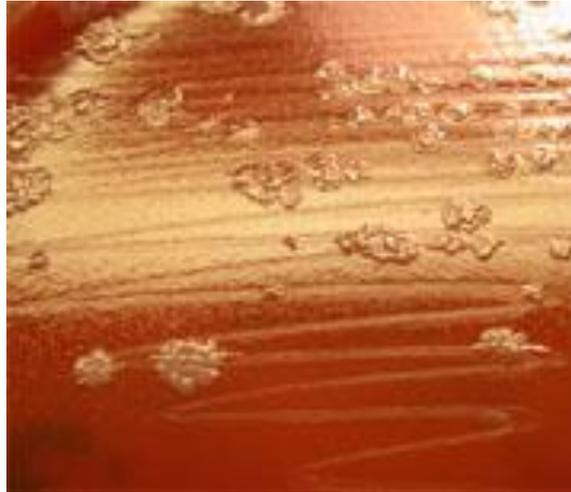


Figure 3: Colonies de *C. difficile* sur gélose au sang

*C. difficile* peut être présent sous forme végétative ou sporulée. La formation de spores va permettre à la bactérie de persister dans l'environnement extérieur et sur les surfaces hospitalières, ce qui va contribuer à sa transmission nosocomiale et peut-être aussi à sa transmission communautaire (2).

### 1.3. Facteurs de pathogénicité

La survenue d'une ICD dépend de plusieurs facteurs associés, concomitants ou successifs (Figure 4) :

- La réceptivité de l'hôte : une diminution de la résistance à la colonisation à *C. difficile* généralement due à des antibiotiques (perturbation du microbiote intestinal);
- Un facteur déclenchant : l'acquisition d'une souche de *C. difficile*;
- Des facteurs de virulence liés à la souche : la sécrétion de toxines;
- Une absence de réponse immunitaire.

Le temps d'incubation entre l'ingestion de *C. difficile* et l'apparition des premiers symptômes n'est pas clairement déterminé. Il semblerait que le temps entre l'exposition à des antibiotiques et les premiers symptômes varie entre un jour et six semaines voire plus (7).

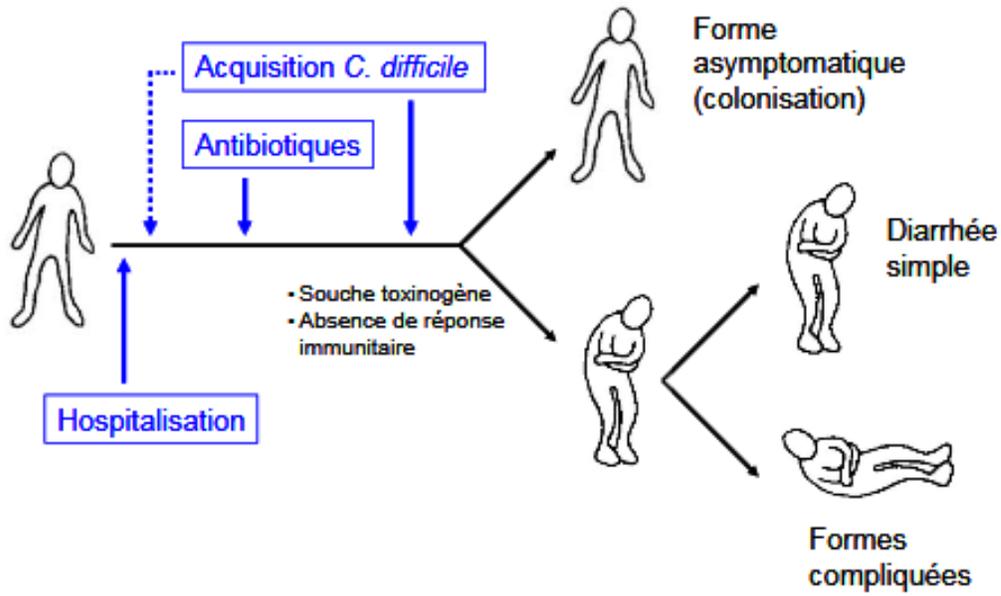


Figure 4: Pathogenèse des infections à *C. difficile* (5)

#### 1.4. Facteurs de virulence

La capacité de *C. difficile* à causer des colites dépend de la présence et du niveau d'expression des facteurs de virulence (notamment des toxines), des capacités d'adhérence et des facteurs de mobilité (2). Toutes les souches de *C. difficile* n'ont pas la même virulence. Les souches les plus virulentes vont produire des quantités de toxines plus importantes. Certains des facteurs de virulence contribuent au pouvoir pathogène de la bactérie, d'autres permettent la colonisation des cellules hôtes et la production des facteurs pathogènes (Tableau I).

Facteurs de virulence	Effet cible sur les cellules hôte
Toxine A	Entérotoxine
Toxine B	Cytotoxine
Toxine binaire	Augmente l'adhérence à la surface des cellules intestinales
Protéine de la couche S	Adhérence à la surface cellulaire / stimule l'inflammation
Protéine d'ancrage S	Attachement aux cellules de la paroi peptidoglycane
Sporulation/ germination	Protéine de couche de spore externe qui induit une inflammation

Tableau I : Facteurs de virulence de *C. difficile* (1)

### 1.4.1. Les toxines

Il existe des souches toxigènes et non toxigènes de *C. difficile*. Cette production de toxines va varier suivant les souches et être influencée par le milieu de culture (6). La plupart des souches toxigènes de *C. difficile* coproduisent la toxine A (entérotoxine) et la toxine B (cytotoxine). Les toxines A et B vont être produites en même temps et vont agir en synergie au niveau de la muqueuse digestive (5). Ces deux toxines sont différentes non seulement dans leurs structures mais également dans leurs effets. Elles ont toutefois des structures primaires semblables et possèdent 50% d'acides aminés en communs (6,8).

Les deux toxines de *C. difficile* sont codées par les gènes *tcdA* (codant pour une chaîne polypeptidique unique de 308kD) et *tcdB* (207kD). Les gènes *tcdA* et *tcdB* forment avec trois gènes accessoires (*tcdC*, *tcdE*, *tcdR*) un locus de pathogénicité qu'on appelle PaLoc ou élément toxigénique (Figure 5) (5). Le gène *tcdC* code pour un répresseur de la transcription de *tcdB* et *tcdA* (régulateur négatif de la production de toxine A et B). Le gène *tcdR* code pour un activateur (facteur sigma) requis pour l'expression de *tcdA* et *tcdB*. *tcdE* coderait pour une protéine qui faciliterait la sécrétion de TcdA et TcdB (8). La nécessité de *tcdE* pour la sécrétion des toxines est toutefois controversée (2).

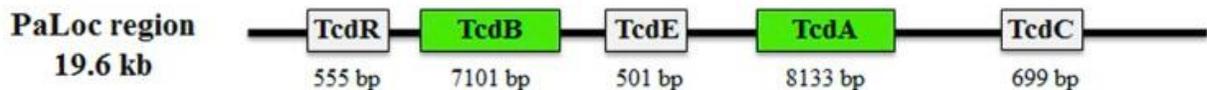


Figure 5: Représentation schématique de la région PaLoc (8)

Environ 16 à 23% des souches toxigènes vont synthétiser une toxine binaire qui va posséder une activité ADP-ribosylante actine-spécifique (9). Environ 3% des souches produisent uniquement la toxine B (souches *toxA*<sup>-</sup> *toxB*<sup>+</sup>). Ces souches vont néanmoins conserver une portion du gène de la toxine A (6,9). Plus rarement, certaines souches vont juste produire la toxine A, voire être non productrices des toxines A et B mais produire la toxine binaire (9).

- Caractéristiques des différentes souches

Il existe différents degrés de virulence parmi les souches pathogènes. En effet, certains sérotypes seraient associés à une virulence accrue.

La souche de ribotype 027 est caractérisée par une hyperproduction de toxines A et B qui serait due à une délétion du gène *tcdC* en position 117 (6).

La souche 078/126 est caractérisée par une suppression de 39 paires de base dans le gène *tcdC*. Les souches non toxigènes ont 115 paires de bases non codantes dans la région PaLoc à la place des 19Kb et ne vont donc pas produire de toxines.

Certaines souches de *C. difficile* (notamment la souche 027, ou la souche 078/126) expriment une autre toxine : la toxine binaire ou *C. difficile* transférase (CDT). Elle n'est pas codée dans le locus de pathogénicité. Le rôle de CDT dans la virulence n'est pas prouvé, toutefois des associations entre sa présence et un fort taux de mortalité chez les patients ont été énoncées dans certaines études (2,10). CDT est composée de deux protéines : CdtA, une ADP ribosyl transférase qui ribolyse l'actine dans les cellules eucaryotes, et CdtB qui forme des pores dans les endosomes acides et qui facilite le transfert de CdtA dans le cytosol.

#### 1.4.2. Autres facteurs de virulences

En plus des toxines, d'autres facteurs interviennent dans la virulence. En effet, la régulation des gènes qui contrôlent la mobilité et l'adhérence sont des facteurs important qui contribuent à une colonisation efficace et à la virulence de *C. difficile*.

L'expression des flagelles varie suivant les souches de *C. difficile* et l'absence de flagelle a été liée à une adhérence altérée à l'épithélium intestinal (2). Il y aurait un lien entre l'expression des flagelles et la régulation des toxines (2). De plus la protéine A de liaison à la fibronectine, les protéines de paroi cellulaire comme Cwp66, la protéine A de la couche S et sa protéase modifiée Cwp84, ainsi que Spo0A (le régulateur principal pour la sporulation) contribuent toutes à l'adhérence de *C. difficile* et ont un rôle dans la formation de biofilm. La matrice extracellulaire du biofilm est composée de protéines, de polysaccharides, d'ADN libre de cellules mortes et isole les cellules végétatives du stress oxydant, des anticorps et des antibiotiques et va donc créer une niche protégée pour la sporulation.

De plus, le gène qui code pour la protéine S de la couche surface (pour l'adhérence et la stimulation inflammatoire), le gène qui code pour la protéine S d'ancrage, la sécrétion d'enzymes protéolytiques ou hydrolytiques ou d'autres toxines, ainsi que la présence de capsules sont tous des facteurs additionnels de virulence, mais leurs nécessités et leurs rôles sont controversés dans les différentes études (2,5).

### 1.5. Physiopathologie

Avant de comprendre les mécanismes qui conduisent au développement des ICD, il est tout d'abord nécessaire de décrire le rôle du microbiote intestinal.

#### 1.5.1. Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal humain est un organe virtuel multicellulaire qui va co-évoluer avec l'hôte. Il est composé d'un ensemble de différents micro-organismes qui possèdent des fonctions physiologiques et métaboliques indispensables pour maintenir l'homéostasie cellulaire. Sa composition (environ 2/3 des espèces) est propre à chaque individu (11). La

diversité microbienne du microbiote est évaluée à  $10^3$  espèces bactériennes différentes avec environ  $10^{14}$  bactéries (11). La santé de l'homme va être influencée par l'interaction entre le microbiote, l'hôte et l'environnement. Une altération du microbiote peut être à l'origine de nombreuses pathologies : intestinales, neurologiques et métaboliques.

Le microbiote intestinal occupe donc une place essentielle pour la santé de l'homme. Il a pour fonction :

- La maturation du système immunitaire et de la tolérance aux antigènes ;
- La digestion des nutriments, notamment la fermentation colique des aliments qui ne sont pas digestibles à l'origine de la synthèse de vitamines et de micronutriments importants pour le métabolisme de l'hôte (acides gras à chaînes courtes, certains neuromédiateurs) ;
- Le développement et la préservation de la barrière intestinale ;
- La protection contre les agents pathogènes.

Dans le cas des ICD, une baisse de la diversité microbienne est observée

#### 1.5.2. Mécanisme de la colonisation

La lumière du colon humain est anoxique, ce qui permet à des bactéries anaérobies telles que *C. difficile* de survivre, et si les conditions sont bonnes, de proliférer, de produire des toxines et d'altérer l'épithélium intestinal.

*C. difficile* est ingéré dans l'estomac sous forme végétative et sous forme de spores. La majorité des formes végétatives va être détruite par l'acidité gastrique et seulement 1 % va passer dans l'intestin grêle (7). Cependant, les spores ingérées vont, elles, résister à l'acidité gastrique et se transformer en formes végétatives dans l'intestin grêle sous l'action des acides biliaires (Figure 6) (10). Une rupture de la diversité commensale, par exemple lors de la prise de traitements antibiotiques, va entraîner une diminution de la résistance à une colonisation par *C. difficile*. Lorsque le germe est présent, il va se multiplier dans la lumière colique et produire, lorsqu'il s'agit d'une souche toxigène, la toxine A et la toxine B. TcdA et TcdB sont à l'origine du pouvoir pathogène de *C. difficile* avec comme principale cible l'épithélium colique.

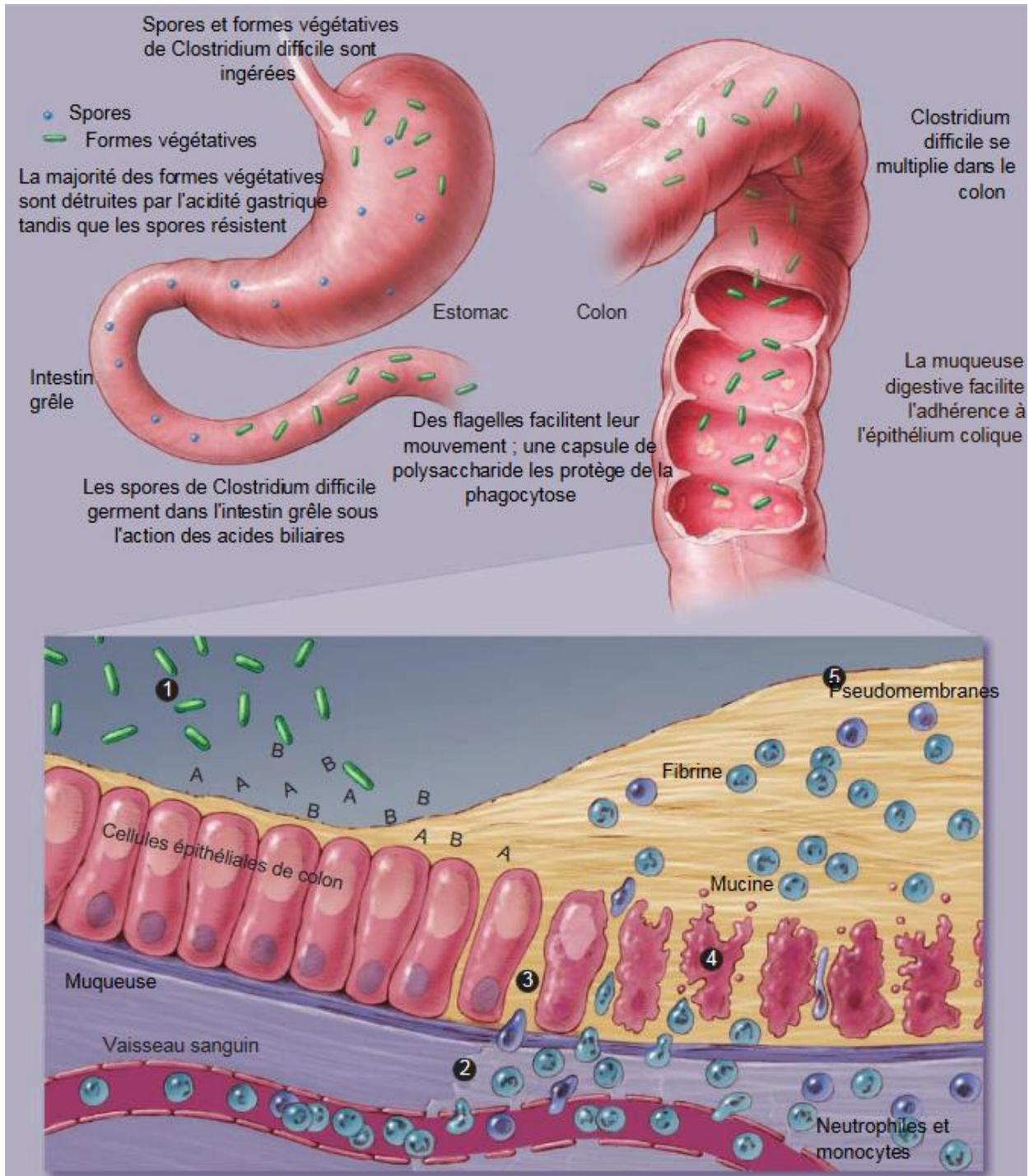


Figure 6 : Mode d'action d'une souche toxigène de *C. difficile* sur l'épithélium intestinal (7)

### 1.5.3. Mécanisme de virulence

Une fois fixées sur leurs récepteurs membranaires, les toxines A et B vont être endocytées par l'épithélium colique. Les deux toxines vont inactiver les protéines de bas poids moléculaire de la famille Rho liant le GTP en les glycolysant dans le cytoplasme des entérocytes, entraînant

d'importantes modifications du cytosquelette et la dissociation des jonctions serrées entre les cellules (dépolymérisation des filaments d'actine du cytosquelette) (Figure 6) (5). Cela va augmenter la perméabilité intestinale. Les toxines vont induire une réaction inflammatoire intense avec un recrutement de polynucléaires au niveau de la lamina propria, avec une production de médiateurs pro-inflammatoires qui vont activer le système immunitaire épithélial et déclencher une réponse à médiation humorale, qu'on appelle également Th2, à l'origine de la production d'IgA puis d'IgG anti *C. difficile* (Figure 6) (6).

L'existence d'un ou plusieurs récepteur(s) cellulaire(s) à la toxine A a été mise en évidence par une fixation membranaire spécifique. Ce récepteur est un glycopeptide qui pourrait ne pas être présent chez le nourrisson (6). La toxine A possède également un effet cytotoxique direct sur les entérocytes en endommageant la bordure en brosse et en détruisant les jonctions serrées intercellulaires.

Tous ces mécanismes entraînent une perte de la fonction de la barrière intestinale, responsable d'une perméabilité accrue et d'une accumulation de fluide suivie d'une diarrhée (1).

Des expériences d'administration de toxines chez les rongeurs ont montré que la toxine A est responsable de l'apparition de lésions sur la muqueuse et d'une hypersécrétion intestinale alors que la toxine B n'a toute seule qu'un effet très faible (6). Toutefois, la toxine B est 1000 fois plus cytotoxique que la toxine A ; et des souches ne produisant que la toxine B sont souvent responsables d'ICD sévères (2,12). Il existerait un effet synergique des deux toxines (7,13). D'autres études chez le hamster suggèrent que chacune des toxines peut induire séparément des colites, toutefois ces résultats n'ont pas été retrouvés dans toutes les études (2,12).

L'évolution de l'ICD va dépendre de la réceptivité de l'hôte (immunité sérique antitoxine A), ainsi que des facteurs de virulence liés aux souches de *C. difficile*.

## 1.6. Habitat du germe et voies de transmission

### 1.6.1. Les réservoirs de *C. difficile*

*C. difficile* est très répandu dans la nature. On le trouve dans l'eau et sur le sol sous forme sporulée mais également dans le tube digestif de l'homme et de plusieurs espèces animales.

On estime que la présence de *C. difficile* reste asymptomatique au moins deux fois sur trois. Environ 3% des adultes sont des porteurs sains de *C. difficile* et moins de 1% sont porteurs de toxines libres dans les selles. Le portage concerne donc majoritairement des souches non toxigéniques (6,12). Le portage asymptomatique est plus élevé chez les nourrissons et les patients hospitalisés. Le portage en milieu hospitalier est estimé entre 10 et 15% et la

colonisation asymptomatique chez les enfants de moins de deux ans entre 20 et 70% (9). Ce pourcentage diminue ensuite pour atteindre le même taux que les adultes vers deux ans (14). Le portage asymptomatique de souches toxigènes sera également plus fréquent dans ces deux populations. Les porteurs sains sont donc un des réservoirs de transmission du germe.

Le réservoir principal de *C. difficile* est le patient symptomatique présentant un grand nombre de spores dans ses selles. La chambre du patient symptomatique est en général rapidement contaminée et devient un réservoir secondaire. 49% des prélèvements environnementaux des patients ayant une ICD sont positifs à *C. difficile* (5). Le lit est le lieu le plus commun où l'on retrouve *C. difficile* et le sol est l'endroit le plus contaminé en termes de nombres de colonies (15). Les spores de *C. difficile* sont également fréquemment retrouvées, sur le siège des toilettes, les éviers, les boutons d'appel, le rail de lit et les téléphones. *C. difficile* est également souvent être isolé sur du matériel de soins tels que les machines à ultrasons, les oxymètres de pouls, les claviers d'ordinateur, l'appareil de pression sanguine, le stéthoscope et la lampe torche (16).

Chez les animaux, *C. difficile* a été détectée dans les selles dans 10% à 40% des cas (17). *C. difficile* est aussi bien retrouvé chez les animaux sauvages que domestiques. Il y a très peu de données sur l'épidémiologie et le type de souches chez les animaux. Dans de récentes études de 2013, il a été prouvé que les souches qui contaminaient des chiens étaient les mêmes que celles actuellement circulant dans les hôpitaux dans la même zone géographique, et que les chiens qui habitaient avec un homme infecté par *C. difficile* avaient un plus grand risque d'être colonisés également (17). La transmission entre homme et animaux n'est pour le moment pas connue, et mériterait de plus amples études.

Cette bactérie a également été retrouvée dans la nourriture pour les animaux.

Dans la nature, *C. difficile* a été trouvé sur des végétaux potentiellement irrigués par de l'eau contaminée. De récentes études ont également démontré une présence de *C. difficile* dans la nourriture : viande, fruits, poissons et légumes (17).

#### 1.6.2. Les voies de transmission

La contamination à *C. difficile* a lieu par voie oro-fécale. Sa transmission inter-personnes s'effectue à partir de l'environnement contaminé, ou directement par manuportage soit directement de malade à malade soit par l'intermédiaire du personnel soignant.

Les formes végétatives des bactéries meurent rapidement après exposition à l'air, mais les spores peuvent subsister longtemps en milieu ambiant.

Les ICD sont surtout nosocomiales. Cette facilité d'acquisition de *C. difficile* dans les hôpitaux peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Une forte consommation d'antibiotiques, responsable d'une diminution de la résistance à la colonisation ;
- Une forte dissémination des souches dans l'environnement des patients ayant eu une ICD ;
- Une grande résistance des spores sur les surfaces inertes et la difficulté de trouver des désinfectants efficaces pour les éliminer. L'environnement va donc constituer un réservoir important ;
- La fréquence des soins et donc un risque accru de manuportage par le personnel soignant ;
- La promiscuité des patients : l'acquisition de *C. difficile* survient en moins de quatre jours chez un patient hospitalisé dans la même chambre qu'un porteur (5) ;
- Le retard de la mise en place de mesures préventives contre sa dissémination.

Plus les hospitalisations sont prolongées ou répétées, la densité des soins importante et les contacts entre les patients fréquents, plus l'acquisition nosocomiale de *C. difficile* sera favorisée.

La présence de *C. difficile* chez les animaux, dans l'environnement et dans les aliments constitue un réservoir important et peut être une source de contamination supplémentaire. Les animaux et la nourriture pourraient être des vecteurs d'ICD. Cette hypothèse d'une transmission zoonotique est à l'étude notamment pour les ICD communautaires dont la causalité est toujours peu connue.

## 2. Facteurs de risque

Les ICD interviennent généralement lorsque la flore bactérienne digestive est perturbée, la motilité intestinale réduite, et la barrière acide gastrique non efficace (6). Il y a de nombreux facteurs de risque pour les ICD, ces différents facteurs sont résumés dans la Figure 7 ci-dessous. Il y a des facteurs de risque endogènes (liés aux patients) et exogènes (liés à l'environnement).

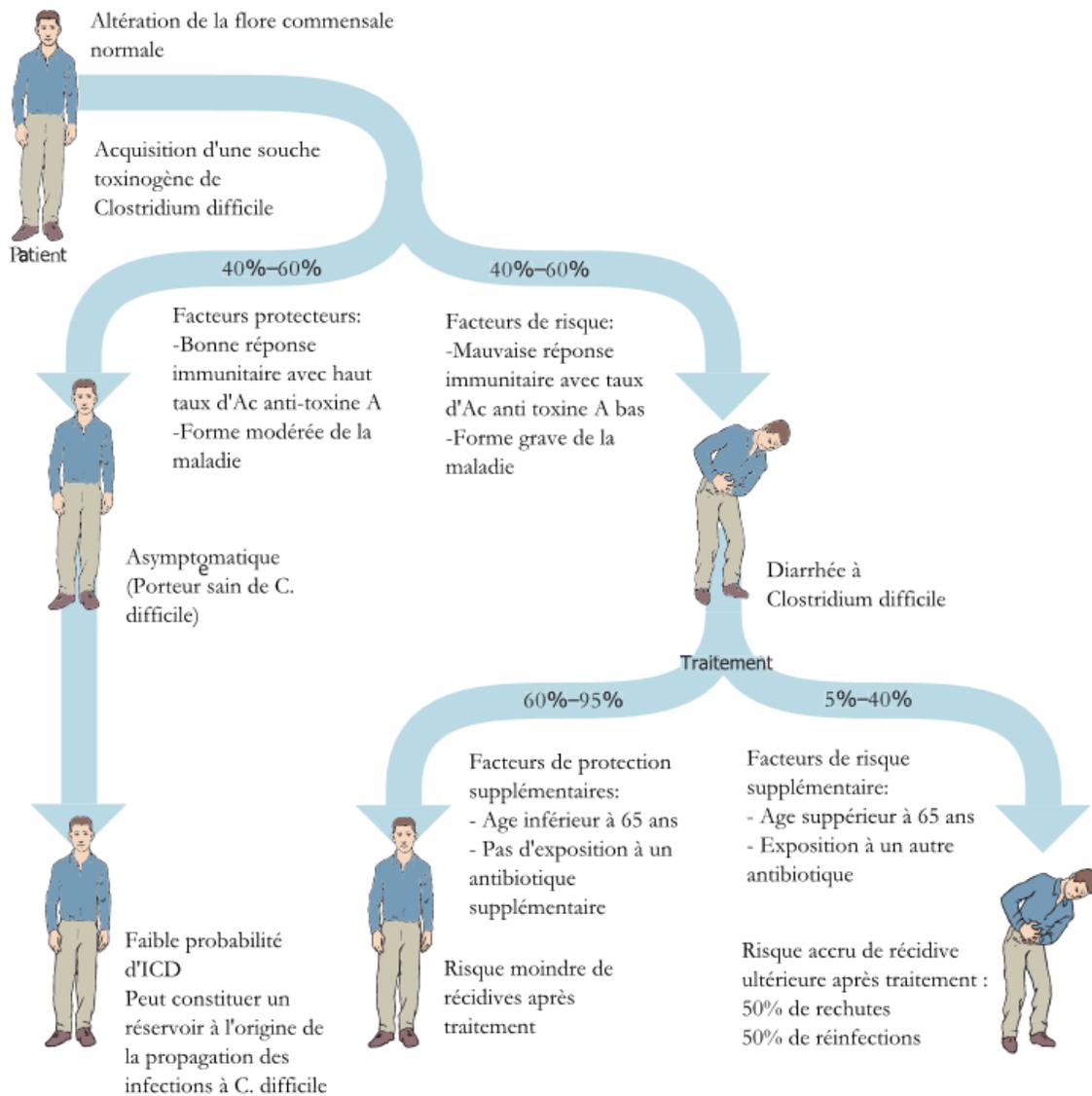


Figure 7: Facteurs contribuant à la colonisation par *C. difficile* et au développement des ICD (7)

Il est très important que les personnels soignants en soient bien informés afin qu'ils puissent établir un diagnostic rapide et mettre en place des mesures de prévention adaptées. Les facteurs de risque diffèrent suivant le type d'ICD du patient (Tableau II).

<b>1er épisode d'ICD</b>	<b>ICD récurrente</b>	<b>ICD sévère</b>	<b>ICD due à la souche 027</b>
Exposition aux antibiotiques	Anciens épisodes d'ICD	Leucocyte >15,000/ $\mu$ L	Age > 65 ans
Age élevé	Exposition élevée aux antibiotiques	Créatinine >x1.5 de la Baseline	Exposition aux fluoroquinolones
Hospitalisation antérieure	Age élevé	Albuminémie	
Sévérité des comorbidités	Hospitalisation prolongée ou récente	Augmentation de la protéine C-réactive	
IPP et anti-H2	Index de Horn élevé pour les comorbidités	Infection par les souches 078 et 027	
Opération abdominale	IPP		
Tube nasogastrique	Infection par la souche 027		
Longue durée d'hospitalisation	Absence de réponse anticorps à la toxine A		
EHPAD	Absence de réponse anticorps a la toxine B		
Maladie inflammatoire de l'intestin			
Transplantation d'organe			
Chimiothérapie			
Maladie rénale chronique			
Immunodéficience			

Tableau II: Facteurs de risque pour les ICD primaires, récurrentes, sévères et pour la souche 027 (1)

## 2.1. Antibiotiques et autres médicaments

La prise d'antibiotiques est le plus commun des facteurs de risque des ICD primaires ou récurrentes. Environ 90% des ICD surviennent au cours ou à la suite d'antibiothérapies (12). Les antibiotiques détruisent la flore anaérobie de la barrière intestinale et vont permettre aux souches de *C. difficile* restantes de s'implanter et de se multiplier.

Le mécanisme en cause est la persistance de formes sporulées de *C. difficile*. Le délai qu'il peut y avoir entre l'arrêt des antibiotiques et la survenue des ICD pourrait être dû au temps mis par les formes sporulées à revenir à l'état végétatif.

Presque tous les antibiotiques sont associés à des risques accrus d'ICD, mais ce risque varie suivant les familles d'antibiotiques. Même le métronidazole et la vancomycine qui sont les antibiotiques recommandés dans le traitement des ICD sont associés à des risques d'ICD.

En prenant pour référence la Pénicilline (antibiotique à spectre étroit), le risque relatif de développer une colite à *C. difficile* est multiplié par 40 pour les céphalosporines et par 70 pour les lincosamides (6).

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

Tableau III: Risque relatif des ICD lié à l'antibiothérapie (6)

Plusieurs études ont démontré le lien entre l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques et l'incidence des ICD : la clindamycine et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération surtout, mais aussi les macrolides, l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération, fluoroquinolones et bêta-lactamines (Tableau III) (1,5). La rifampicine et les tétracyclines sont considérées comme des antibiotiques à risque modéré ou faible dû à leur faible activité sur la flore anaérobie du tube digestif. La diminution de la fréquence d'utilisation de la clindamycine a permis de minimiser les risques d'infections associées.

Selon les études, la classification des antibiotiques varie. Toutefois toutes s'accordent pour dire que plus la prise d'antibiotiques est multiple et étendue, plus le risque d'ICD augmente. Une étude a ainsi rapporté que les patients traités pendant plus de 72 heures par des antibiotiques avaient un risque de colite à *C. difficile* plus important que les patients ayant pris des antibiotiques pendant moins de 3 jours (6).

La réduction de la prise ou de la durée de traitement par antibiotique, particulièrement des antibiotiques à haut risque, semble efficace pour diminuer significativement l'incidence des ICD (5,18).

## 2.2. Facteurs liés à l'hôte

### 2.2.1. Age et comorbidités

Les sujets âgés de plus de 60-65 ans sont des sujets à plus fort risque d'ICD. Cela s'explique par le fait que ces sujets auront généralement plusieurs pathologies sous-jacentes plus sévères, une mobilité réduite, des hospitalisations répétées, une prise d'antibiotiques plus fréquente, une diminution de la réponse immunitaire ainsi qu'une modification de la résistance à la colonisation.

Le niveau de risque varie suivant la gravité des pathologies sous-jacentes. Les pathologies les plus à risques sont les pathologies cardiovasculaires, pulmonaires, rénales, les maladies du foie, le diabète, la malnutrition (6,19). Les receveurs d'organes solides présenteraient un risque d'ICD cinq fois plus important que les patients de médecine générale (1,20).

Il est toutefois souvent difficile de déterminer si c'est la pathologie elle-même qui augmente le risque d'ICD ou tous les facteurs liés à la maladie comme l'augmentation de la fréquence d'hospitalisation, de prise antibiotique ou d'IPP, une plus forte immunodéficience...

Comme décrit dans la partie épidémiologie (Chapitre 2 partie 3.3), la mortalité des infections par *C. difficile* varie suivant l'âge.

### 2.2.2. Déficit immunitaire

Le risque de diarrhée après colonisation est 48 fois plus élevé chez les patients qui ont un faible taux d'anticorps sériques anti-toxine A (6). Une réponse immunitaire insuffisante aux toxines de *C. difficile* est associée à un risque de récurrence important. Le rôle de la réponse immunitaire dans les ICD est donc étudié afin de trouver des traitements immunologiques ou des vaccins prophylactiques.

### 2.2.3. Chimiothérapie

Après des chimiothérapies par des agents à base de platine, de taxane ou d'inhibiteurs d'ADN topoisomérase une augmentation des ICD a été décrite dans plusieurs études (20). Le risque lié à la chimiothérapie peut être potentiellement dû à l'activité antimicrobienne de plusieurs agents, mais peut également être dû à leur effet immunosuppresseur et à la neutropénie (20). Le rôle des chimiothérapies est souvent sous-estimé car la diarrhée est un des effets secondaires fréquent des chimiothérapies et ne va donc pas obligatoirement donner lieu à une coproculture. De plus, l'administration simultanée d'une antibiothérapie, surtout chez le patient neutropénique peut masquer le rôle des chimiothérapies.

#### 2.2.4. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et anti-H2

Les IPP et les anti-H2 vont favoriser la colonisation du tractus gastro intestinal en fragilisant la barrière protectrice formée par l'acidité gastrique.

Le risque est évalué à 2.5 fois plus important chez les patients sous IPP que chez les patients non traités et à 43.2 fois plus important si les IPP sont associés à une antibiothérapie ou chimiothérapie (21). Une méta-analyse de 2012, estime le risque à 65% plus élevé pour les patients sous IPP (22).

Toutefois, les inhibiteurs de la pompe à proton n'ont été identifiés comme facteurs de risque que dans certaines études et leur risque potentiel est controversé (1,19). L'association pourrait être due à la gravité de pathologies sous-jacentes ou à la durée des séjours à l'hôpital.

#### 2.2.5. Autres

La stase fécale et l'alimentation entérale par sonde sont associées à un risque d'ICD (6). Tous les facteurs qui vont modifier la motilité intestinale ou l'écosystème digestif comme les laxatifs, les lavements barytés, les ralentisseurs du transit, la chirurgie gastro-intestinale, sont également susceptibles de favoriser la survenue d'une ICD (5). Dans une étude américaine, *C. difficile* a été reconnu comme le premier agent responsable de diarrhées chez les patients atteints de VIH, ce qui confirme que les patients immunodéprimés sont à plus fort risque d'ICD.

### 2.3. Facteurs liés à l'environnement

#### 2.3.1. Hospitalisation prolongée

Les ICD sont favorisées par l'hospitalisation. Plus les séjours à l'hôpital sont longs et répétés, plus cela va accroître le risque d'ICD (6). Une étude a montré que 21% des patients hospitalisés acquièrent *C. difficile* au cours de leur hospitalisation. Toutefois seule une minorité de patients développera une diarrhée et plus de deux tiers des patients colonisés par *C. difficile* resteront asymptomatiques (6,9). Les EHPAD et les maisons de retraite sont particulièrement touchés, cela peut être dû notamment à la promiscuité avec des patients ou personnels soignants porteurs.

#### 2.3.2. Chirurgie

Les opérations abdominales, notamment les opérations colorectales sont à fort risque d'ICD (1).

#### 2.4. Facteurs protecteurs

Le portage asymptomatique de *C. difficile* agirait comme un facteur protecteur grâce à une flore bactérienne digestive et une barrière acide intactes ainsi qu'à une motilité intestinale normale. Ces paramètres seraient les meilleures défenses contre une infection à *C. difficile*. Une étude a démontré que le risque de développer une colite aiguë à *C. difficile* était moins important chez les sujets colonisés chroniquement, que chez les sujets non colonisés sur du long terme (6). Le niveau d'anticorps IgG contre les toxines A et B est plus élevé chez les patients asymptomatiques que chez les patients ayant une ICD, cela montre que l'immunité humorale des toxines de *C. difficile* joue un rôle dans les ICD (23).

### 3. Manifestations cliniques

Les ICD sont classées en fonction de leur sévérité en différentes catégories :

- Les formes simples : diarrhées post-antibiotiques de sévérité variable,
- Les colites pseudo membraneuses (CPM)
- Les formes sévères et complications : mégacôlon toxique ou colite fulminante

Leur diagnostic doit être évoqué devant toute diarrhée post-antibiotique, mais aussi en présence d'iléus avec fièvre, douleurs abdominales et hyperleucocytose surtout chez les patients âgés sous traitement antibiotique.

La classification est importante pour :

- définir la prise en charge des patients : les schémas thérapeutiques varient en effet suivant la classification de l'ICD. Le délai entre l'apparition des symptômes et la confirmation du diagnostic d'ICD peut être de plusieurs jours. Le retard d'un traitement approprié peut conduire à une détérioration de l'état du patient ;
- avoir les mêmes critères de comparaison et de classification des patients pour les études cliniques ;
- comparer des données épidémiologiques internationales.

Pourtant, aujourd'hui, il n'y a pas d'accord mondial et les définitions américaines et européennes diffèrent (Tableau IV).

<b>IDSA/SHEA (consensus d'experts)</b>	<b>ESCMID (opinion d'experts) Critères de sévérité (au moins un parmi les suivants)</b>
<i>ICD de sévérité moyenne à modérée</i>	
Leucocytes < 15 000/ mm <sup>3</sup> et créatinine < 1.5 x valeur de base	Fièvre > 38,5°C
<i>ICD sévère</i>	
Leucocytes > 15 000/ mm <sup>3</sup> ou créatinine > 1.5 x 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 <sup>3</sup>
	Augmentation créatinine > 50 % de la valeur initiale
	Pseudomembranes à l'endoscopie
	Distension colique (radiologie)
	Epaississement paroi colique (radiologie)
	Densité de la graisse péricolique (radiologie)
	Ascite sans autre explication

Tableau IV: Définition de la sévérité des ICD selon les recommandations Américaines et Européennes (12)

Il serait intéressant d'avoir un score simple à calculer au moment du diagnostic en fonction des signes cliniques et de leur gravité. Ce score serait prédictif d'une évolution sévère et serait d'une grande utilité clinique en permettant au médecin d'ajuster les traitements et de diminuer le risque d'évolution vers des formes compliquées. Aujourd'hui, il n'existe toujours pas de score valide, mais différentes propositions sont à l'étude. De plus, comme expliqué ci-dessus, les facteurs de risque associés à des ICD sévères ne sont pas universels ce qui complique d'autant plus la mise en place d'un tel score.

### 3.1. Forme simple sans colite avérée

Il s'agit d'une diarrhée modérée (minimum trois selles non formées par jour, sans glaire ni sang) et nauséabonde. Il n'y a pas d'altération marquée de l'état général, mais la diarrhée peut s'accompagner d'une fièvre modérée.

A l'examen endoscopique on aperçoit une muqueuse d'aspect normal, ou au plus un érythème sans pseudomembrane ni ulcération franche. Il n'y a pas d'intérêt d'effectuer une endoscopie dans ce contexte clinique.

### 3.2. Manifestations coliques (CPM)

C'est une pathologie grave avec un début brutal. Les colites pseudo membraneuses sont des diarrhées liquides abondantes (plus de sept selles par jour), les selles sont généralement sans sang et très hétérogènes. Elles représentent 7 à 9 % des ICD (5).

Les CPM sont souvent accompagnées de fièvre (> 65 %), de douleurs abdominales (70 %) (12). Les signes biologiques sont non spécifiques, avec une hyperleucocytose dans 40 % des cas (jusqu'à 80 000 polynucléaires par mm<sup>3</sup>), une déshydratation extracellulaire, une hypo

albuminémie liée à une entéropathie exsudative et un syndrome inflammatoire (élévation de la CRP) (5).

Une radiographie de l'abdomen sans préparation peut mettre en évidence une aérocolie diffuse (accumulation de gaz dans le colon qui entraîne une sensation de distension gazeuse désagréable). La rectoscopie ou la coloscopie peut mettre en évidence dans plus de deux tiers des cas des lésions au niveau du rectum.

L'endoscopie va révéler que la muqueuse colique est recouverte de pseudomembranes (plaques surélevées jaunâtres) (Figure 8). Les pseudomembranes peuvent être dispersées ou rassemblées suivant le stade de la maladie qui, en les mobilisant, va laisser apparaître des ulcérations de la muqueuse. L'histologie des biopsies des pseudomembranes montre une nécrose superficielle de la muqueuse, une accumulation de débris tissulaires et de mucus et un exsudat fibrinoleucocytaire. L'étiologie des pseudomembranes n'est pas encore clairement expliquée. L'endoscopie est indiquée devant toute forme d'ICD sévère ou devant toute diarrhée sans étiologie évidente. Toutefois, cet examen peut être difficile chez les patients fragiles.

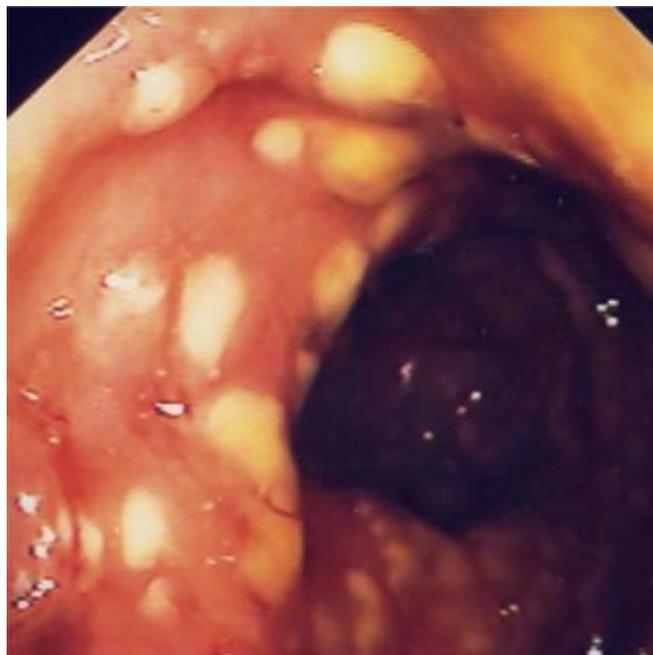


Figure 8: Pseudomembrane à l'examen endoscopique (12)

### 3.3. Complications et manifestations extra-coliques

Les ICD sévères sont des épisodes avec au moins un symptôme de colites sévères ou d'évolution compliquée de la maladie, avec des symptômes de chocs qui entraînent une admission à l'hôpital, une colectomie ou la mort (24).

Une ICD sans les signes sévères de colite chez des patients de plus de 65 ans, avec des comorbidités sévères, des admissions en soins intensifs, ou une immunodéficience peut aussi être considérée comme sévère (24).

La proportion d'ICD sévères varie suivant les études de 7% à 18% (5).

Les deux principales complications de la CPM sont le mégacôlon toxique et la colite fulminante. Ces deux complications doivent faire l'objet d'une prise en charge médicochirurgicale.

L'abdomen va être douloureux et tendu. Les manifestations systémiques sont une altération importante de l'état général avec une très forte diarrhée et une déshydratation qui peut évoluer vers un choc hypovolémique. Il peut également y avoir une hyperleucocytose supérieure à 20,000/mm<sup>3</sup>.

Le scanner abdominal révèle un épaissement des haustrations « en accordéon » dans 7 à 15% des cas (12). Il permet aussi de diagnostiquer une ascite (épanchement liquidien dans la cavité péritonéale), qui est un marqueur de sévérité de la colite, généralement en association avec une forte hypo albuminémie (< 15 g/L), de visualiser les pneumopéritoïnes (épanchement de gaz provoquant le décollement des deux feuillets de la membrane péritonéale) et de déceler les perforations coliques en péritoine libre (colectomie d'urgence dans ce cas).

Différentes études suggèrent qu'un âge supérieur à 70 ans, associé à plusieurs rechutes, la présence d'au moins deux comorbidités, une hyperleucocytose supérieure à 20 000/mm<sup>3</sup>, une augmentation de la créatinémie, une hypo albuminémie inférieure à 25 g/L, un iléus ou une inflammation colorectale au scanner, sont des facteurs associés à des ICD sévères (12).

### 3.3.1. Mégacôlon toxique

Le mégacôlon toxique est une dilatation massive du colon qui peut entraîner une perforation colique avec un choc septique et nécessiter une colectomie. Une radiographie de l'abdomen sans préparation ou un examen tomodensitométrique va montrer un diamètre du colon transverse qui dépasse 6cm. Il n'y a pas toujours présence de diarrhée à ce stade.

### 3.3.2. La colite fulminante

C'est une forme sévère qui se développe dans 4 à 10 % des cas d'ICD. La clinique est très distincte avec une réponse inflammatoire systémique et un dysfonctionnement multi-viscéral. Les patients vont présenter une distension abdominale, des douleurs abdominales sévères, une instabilité hémodynamique, une leucocytose, ainsi qu'une hypotension, une augmentation du taux d'acide lactique, un état de choc, et un iléus complet ou mégacôlon toxique. Les diarrhées peuvent être absentes dans certains cas d'iléus réactionnel, ce qui va rendre le diagnostic difficile. Le taux de décès est d'environ 50%.

Une étude a montré que les facteurs prédictifs de la colite fulminante nécessitant une prise en charge chirurgicale sont, au moment du diagnostic : une numération leucocytaire supérieure à

16 000/mm<sup>3</sup>, des antécédents de chirurgie dans les 30 jours, l'administration d'IgG polyvalentes ou le fait d'être atteint de maladies inflammatoires du tube digestif (12).

### 3.3.3. Autres manifestations extra coliques

*C. difficile* peut également infecter l'intestin grêle et va former des pseudomembranes dans le mucus iléal, la physiopathologie n'est pour le moment pas très claire. Le taux de mortalité pour cette infection est très élevé. On peut également avoir quelques cas d'arthrites réactionnelles (notamment dans les articulations des membres inférieurs), et de bactériémies. Dans la littérature, on peut également observer de très rare cas d'ostéomyélites, d'abcès viscéraux ou intra-abdominaux, des empyèmes, des cellulites ou des fasciites nécrosantes (1).

## 3.4. Récidives

On considère qu'il y a une récurrence lorsque les symptômes de l'épisode précédent ont été guéris à la fin du traitement initial et l'ICD ré-intervient dans les 8 semaines après le début de l'épisode précédent. En pratique, il est difficile de différencier une rechute d'une récurrence (retour des symptômes d'une infection à *C. difficile* déjà présente ou réinfection par une souche différente), à cause de la présence de plusieurs souches de *C. difficile* pouvant être détectées dans les selles (24,25). Dans 77 % des cas il semblerait qu'il s'agit d'une rechute avec une souche initiale qui est restée dans le tube digestif sous forme sporulée malgré un traitement efficace. Dans 23 % des cas restant, la réinfection serait due à une souche différente de la souche initiale, le plus souvent acquise à l'hôpital (9).

Dans les deux mois qui suivent l'épisode initial, environ 20% des patients vont récidiver (9,12). Un patient qui a déjà fait une récurrence a plus de risques de continuer à faire des récurrences multiples, ce qui pose un problème thérapeutique souvent difficile à surmonter. De récentes études suggèrent que le taux de récurrences augmente (12). Ainsi, après un deuxième épisode le risque de troisième épisode est de 40% et après trois épisodes le risque de récurrences atteint 60 % (9).

Les facteurs de risque de récurrences des ICD sont liés à l'âge (plus de 65 ans), la sévérité des comorbidités, l'administration concomitante d'antibiotiques, de longues périodes d'hospitalisation et une réponse immunitaire faible lors du premier épisode (12).

## 4. Diagnostic clinique et microbiologique

Comme expliqué ci-dessus, seules les souches toxigènes sont pathogènes. Le diagnostic des ICD va donc reposer directement sur la mise en évidence des toxines dans les selles ou sur l'isolement d'une souche toxigène de *C. difficile*.

Il y a de nombreux moyens de diagnostiquer *C. difficile* et plusieurs laboratoires en Europe ont mis en place différents algorithmes de diagnostic d'ICD. Il n'existe pas actuellement dans le monde ou en Europe une méthode universelle pour le diagnostic des ICD. L'uniformité de diagnostic des ICD en Europe serait importante et intéressante à mettre en place afin d'améliorer la surveillance, la prévention et le contrôle.

### 4.1. Circonstances de recherche de *C. difficile*

La recherche de *C. difficile* se fait en cas de suspicion d'ICD lors de :

- diarrhée suite à des traitements antibiotiques ;
- diarrhée nosocomiale ;
- diarrhée communautaire qui persiste et qui ne s'améliore pas au bout de 3 jours malgré un traitement symptomatique ;
- diarrhée communautaire associée d'emblée à des signes de gravité avec ou sans antibiothérapie ;
- colite pseudo membraneuse,

La recherche de *C. difficile* n'est pas faite dans le cas de suivi de traitement ou si le patient n'a plus de diarrhée. 40% des patients ayant répondu positivement au traitement auront toujours un résultat positif à *C. difficile*.

Les recommandations actuelles de l'ESCMID sont de tester systématiquement toutes les selles non formées envoyées aux laboratoires, mises à part les selles provenant d'enfant de moins de trois ans. Pour les échantillons provenant des enfants de moins de trois ans, les tests devraient être réalisés uniquement sur demande spécifique du médecin (26). Les selles formées ne doivent pas être testées pour les ICD à l'exception des selles provenant de patients ayant un iléus, chez ces patients un écouvillon rectal peut être effectué afin de réaliser les tests de diagnostics.

## 4.2. Prélèvement, transport et conservation des selles

Le prélèvement est une étape importante du diagnostic. Seules les selles liquides ou molles (diarrhéiques) fraîches seront acceptées en laboratoire. Les selles diarrhéiques sont des selles non moulées qui vont prendre la forme du contenant.

Il est recommandé d'apporter les échantillons au laboratoire dans les deux heures après le prélèvement. En pratique, les échantillons de selles peuvent être conservés dans un récipient hermétique à +5°C (entre +2°C et +8°C) pendant quelques jours. Suivant la méthode de diagnostic utilisée, la durée de conservation des selles recommandée va varier (9). Des études ont en effet rapporté une perte de cytotoxicité dans 20% des cas après une conservation des échantillons à température ambiante pendant quelques jours (6).

Il est également possible de chercher les toxines de *C. difficile* directement dans le liquide intestinal prélevé sous endoscopie.

## 4.3. Méthodes diagnostiques

Le diagnostic des ICD repose sur la mise en évidence des toxines de *C. difficile* (soit directement par la recherche de la protéine, soit par leurs gènes) ou par la mise en évidence de la bactérie qui produit les toxines. Les différents avantages et inconvénients des méthodes de diagnostiques sont présentés en Annexe 2.

Les tests mettent en évidence soit la bactérie elle-même, soit la production de toxines. Les tests détectant la bactérie sont la recherche du glutamate déshydrogénase (GDH) et la culture toxigénique. Les tests de détection de la toxine sont des tests de cytotoxicité, des tests immunologiques (détection des protéines) ou d'amplification d'acides nucléiques (détection des gènes codant pour les toxines).

Les deux méthodes de référence sont la culture toxigénique et le test de cytotoxicité (9). Toutefois ces tests sont longs et peu adaptés au diagnostic en routine. En pratique c'est tout d'abord la recherche de GDH puis la détection des toxines par PCR ou EIA qui est réalisée.

### 4.3.1. Mise en évidence de la Glutamate Déshydrogénase (GDH)

Le GDH est une enzyme caractéristique de *C. difficile* produite à la fois par les souches toxigènes et non toxigènes, qui peut être mise en évidence dans les selles par un test immuno-enzymatique ou immuno-chromatographique (Figure 9). L'identification peut se faire aussi par des tests d'agglutination avec un latex sensibilisé par des anticorps anti-GDH.



Figure 9: Test de mise en évidence de la GDH

Le dépistage de GDH est corrélé avec les résultats de la culture. Couplé au dépistage de la toxine A, il présente une valeur prédictive négative de plus de 99% (5). Les tests IEA sont plus sensibles que les tests d'agglutination. Toutefois, les deux tests sont peu spécifiques, car ils ne permettent pas de savoir si la souche est toxigène. De plus, il existe des réactions croisées avec d'autres bactéries anaérobies (*Clostridium bifermentans*, *Clostridium sordelli*) ou aérobies (*Staphylococcus aureus* cowan 1) également productrices de cette enzyme. Ces tests peuvent être utilisés uniquement comme examen de tri, et doivent être suivis, s'ils sont positifs, d'un examen qui va permettre de déterminer le caractère toxigène de la souche.

#### 4.3.2. Détection des toxines par test immuno-enzymatique (EIA)

Ces tests immuno-enzymatiques ou immuno-chromatographiques permettent un résultat en 30 minutes. Ils vont détecter la toxine A seule ou les deux toxines simultanément. Leurs sensibilités varient de 52 à 95% par rapport au test de cytotoxicité (5). Aujourd'hui, la plupart des tests détectent les deux toxines A et B simultanément afin de mettre en évidence les souches A(-) B(+). Il existe même des test immuno-enzymatique détectant les toxines A et B et également la présence de GDH (*C. diff* Quik Chek Complete, Techlab, Combo *C. difficile*; Theradiag) (26).

#### 4.3.3. Détection des toxines par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN)

Il s'agit d'un test qui détecte l'ADN de *C. difficile* par amplification des acides nucléiques qualitatif qui va cibler le gène de la toxine B (*tcdB*) et/ou la partie conservée du gène de la toxine A (*tcdA*) de la bactérie voire le gène régulateur *tcdC*.

Le TAAN est réalisé par le test de réaction en chaîne de la polymérase (PCR : Polymerase Chain Reaction) en temps réel, ou par l'amplification isothermale de l'ADN (LAMP : Loop-mediated isothermal AMPlification). Le résultat obtenu est qualitatif.

Le test le plus couramment utilisé est la PCR en temps réel. Ce test comporte deux étapes principales : une phase de dénaturation des échantillons de selles à 97°C, suivi d'une phase d'amplification de l'ADN de *C. difficile*

Le test LAMP passe par la formation de boucle d'auto-appariement à chaque extrémité du produit d'amplification. Ce test est rapide et ne nécessite pas d'équipement coûteux.

- Les différents tests commercialisés

Les tests détectant les deux gènes sont moins fréquents mais commencent à être de plus en plus utilisés (Illumigene, Meridian, Bioscience and Amplivue, Quidel) (26). Il y a également quelques tests qui détectent non seulement *tcdB* mais aussi les toxines binaires (*cdt*), la suppression du nucléotide 117 sur *tcdC* (Verigene *C. difficile* test, Nanosphere and Xpert, Cepheid) et qui offrent l'avantage de potentiellement détecter la souche 027 ; toutefois d'autres souches proches peuvent être également détectées par ce test sans les distinguer de la souche 027 (26). Certains TAAN peuvent même détecter plusieurs bactéries, virus en même temps (Seeplex Diarrhea ACE detection, Seegene, xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel, Luminex, FilmArray Gastrointestinal Panel, BioFire Diagnostics).

Il est important de noter qu'avec ces tests :

- un résultat négatif ne doit pas faire oublier la possibilité d'une infection à *C. difficile* par une souche qui produit uniquement la toxine binaire (codée par un gène spécifique) ;
- tous les tests ne permettent pas d'identifier la souche 027, qui elle nécessite le ciblage de son gène régulateur ;
- un résultat positif ne doit pas faire oublier la possibilité d'un portage asymptomatique d'une souche toxigène de la bactérie, et peut donc amener à un risque de sur diagnostic.

Le diagnostic doit donc être posé avec le bilan biologique et le bilan clinique.

En France, en 2016, plus de la moitié des laboratoires hospitaliers utilisaient déjà le TAAN (9).

Les performances diagnostic de ces trois tests de détection les plus fréquemment utilisés, ont été évaluées par l'ESCMID en 2016 (26): les EIA toxine A/ B sont les plus spécifiques, tandis que les EIA GDH et les TAAN sont les plus sensibles.

#### 4.3.4. Autres tests de diagnostic

- La culture

Les cultures de *C. difficile* sont moins affectées par les conditions de conservation en raison de la sporulation de la bactérie. Il existe de nombreux milieux de culture permettant d'isoler *C. difficile*, tous ont pour but d'améliorer l'isolement de *C. difficile* tout en inhibant la prolifération d'autres bactéries appartenant aux flores fécales. Les selles sont incubées en anaérobiose pendant au moins 48 heures dans des milieux sélectifs.

George et al. ont proposé un milieu sélectif contenant de la cefoxitine, de la cycloserine et du fructose agar appelé CCFA. Les selles sont incubées en anaérobiose pendant 48 heures à 37°C. Les colonies seront facilement identifiables suivant les caractéristiques bactériologiques de la bactérie décrites dans la partie Chap1.1.2.

Des pré-traitements avec des chocs alcooliques ou thermiques peuvent être réalisés afin de limiter la croissance de la flore fécale normale. Parfois on utilise également des bouillons de culture (ou culture enrichie) avant ensemencement sur un milieu solide, ou un milieu chromogénique afin d'isoler et identifier *C. difficile* en 24h. Il n'existe pas de consensus sur le milieu de culture le plus adapté.

Seule la culture permet la réalisation d'un antibiogramme de la souche isolée. L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé permet d'étudier rapidement et simplement la sensibilité des souches de *C. difficile* aux antibiotiques. Il va permettre d'étudier si les souches de *C. difficile* ont une sensibilité diminuée à certains antibiotiques et permettre de définir leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI)(27). Il permet de suivre la diffusion de certains clones présentant des résistances spécifiques. En 2007, seulement 40% des laboratoires français déterminaient la sensibilité de *C. difficile* aux antibiotiques (27).

Les souches isolées des cultures positives doivent ensuite être testées *in vitro* pour la détection de toxines.

- la culture toxigénique

La culture seule ne permet pas de dire si la souche est toxigène ou non. La culture toxigénique va servir à déterminer le pouvoir toxigène de la souche isolée.

A partir des cultures obtenues sur milieu sélectif, on détecte *in vitro* les toxines par méthode immunoenzymatique ou par amplification génique à partir des colonies bactériennes. La culture toxigénique est très sensible pour le diagnostic des ICD, mais la sensibilité peut varier en fonction de la procédure de mise en culture utilisée. C'est une méthode de référence dans le diagnostic des ICD qui nécessite au minimum 48 heures.

Une étude a montré que 11% des patients ayant eu un test négatif de dépistage de toxines dans les selles mais une culture toxigénique positive, avaient en effet des pseudomembranes à l'endoscopie (5). 20 à 30 % des cas d'ICD ne sont identifiés qu'à partir de la culture toxigénique. Toutefois, cette méthode est complexe, longue et difficile à appliquer, et elle peut surestimer le diagnostic des ICD en diagnostiquant des porteurs 'sains' de souches toxigènes.

- Test de cytotoxicité

Le test de cytotoxicité est aussi une des méthodes de référence de diagnostic des ICD. Ce test est très spécifique et peut détecter la présence de la toxine B de l'ordre du picogramme. Il met en évidence un effet cytopathique induit notamment par la toxine B qui est 1 000 fois plus cytotoxique que la toxine A. Un filtrat stérile de selles (contenant possiblement les toxines) va être inoculé sur une monocouche d'une culture cellulaire sensible à ces toxines. L'effet cytopathogène du germe va se manifester par la dislocation du cytosquelette et la ballonnisation cellulaire (6). L'effet cytopathique est évalué en 24 à 48 heures. Dans les cas les plus sévères, une ballonnisation peut être observée en 4 à 6 heures. Une étape de neutralisation avec un sérum anti *C. difficile* ou anti *C. sordellii* va permettre de confirmer la spécificité de l'effet cytopathique (26).

Il a toutefois quelques inconvénients comme l'absence de standardisation (le choix des lignées cellulaires et de la dilution des selles varient suivant les laboratoires), il faut avoir un laboratoire équipé pour la culture cellulaire. Ce test prend un à deux jours à être réalisé et il n'est pas toujours simple de se procurer le sérum antitoxine. Il n'est donc pas utilisé habituellement dans la plupart des laboratoires de diagnostic.

#### 4.3.5. Algorithme

Aucune méthode n'étant à la fois fiable, sensible et à faible coût, les avantages et inconvénients des différentes méthodes sont présentés dans le Tableau V.

Test	Sensibilité	Spécificité	Disponibilité	Coût	Utilisation
<b>Culture de <i>C. difficile</i></b>	Faible	Moyen	Limitée	5-10\$	Pas pour le diagnostic
<b>Culture toxigénique</b>	Elevée	Elevée	Limitée	10-30\$	Méthode de référence, Outil épidémiologique, Limitée pour le diagnostic
<b>Cytotoxicité</b>	Elevée	Elevée	Limitée	15-25\$	Méthode de référence, Limitée pour le diagnostic
<b>GDH</b>	Elevée	Faible	Partout	5-15\$	Test de dépistage Le résultat doit être

					confirmé par un autre test
<b>EIA des toxines A et B</b>	Faible	Elevée	Partout	5-15\$	Doit détecter les toxines A+B Sensibilité faible
<b>TAAN</b>	Elevée	Elevée	Partout	20-50\$	Uniquement dans les ICD aigües, Faux positifs

Tableau V : Tests de diagnostic de *C. difficile* (28)

Plusieurs algorithmes de diagnostic des ICD ont été proposés par l’American Society of Microbiology en 2010 (Annexe 3):

- Un algorithme en trois étapes basé sur : la détection de la GDH, suivie par une méthode de confirmation plus spécifique qui met en évidence les toxines en cas de résultat positif (EIA de détection des toxines A et/ou B, ou test de cytotoxicité) ; et enfin une TAAN ou une culture toxigénique.
- Un algorithme en deux étapes, basé sur : une combinaison du test de détection de la GDH avec un test EIA (détection des toxines A et/ou B) et en cas de résultats contradictoires une réalisation d’un TAAN ou d’une culture toxigénique.
- Un algorithme en une étape, basé uniquement sur l’utilisation d’un TAAN.

En 2014, le CNR des bactéries anaérobies et du botulisme a recommandé ces trois algorithmes plus un quatrième basé sur un TAAN puis en cas de positivité un test EIA (détection des toxines A et/ou B) ou d’un test de cytotoxicité (9) .

En 2016, l’ESCMID a recommandé un algorithme en deux étapes (Figure 10), car aucun test commercial ne peut être utilisé comme seule méthode de diagnostic des ICD.

L’algorithme recommandé est donc tout d’abord un test sensible (GDH ou TAAN). Les échantillons avec un résultat négatif peuvent être déclarés comme négatif. Les échantillons positifs doivent faire l’objet d’un second test (détection des toxines A et B par un test EIA). Les échantillons avec un second résultat positif peuvent être classés comme porteur d’ICD. Des échantillons avec un test EIA négatif aux toxines A et B mais avec des tests positifs aux EIA GDH, ou aux tests d’amplification d’acides nucléiques nécessitent une évaluation clinique pour discerner les ICD des porteurs asymptomatiques (26).

Un algorithme alternatif propose de tester simultanément GDH et les toxines A et B par EIA.

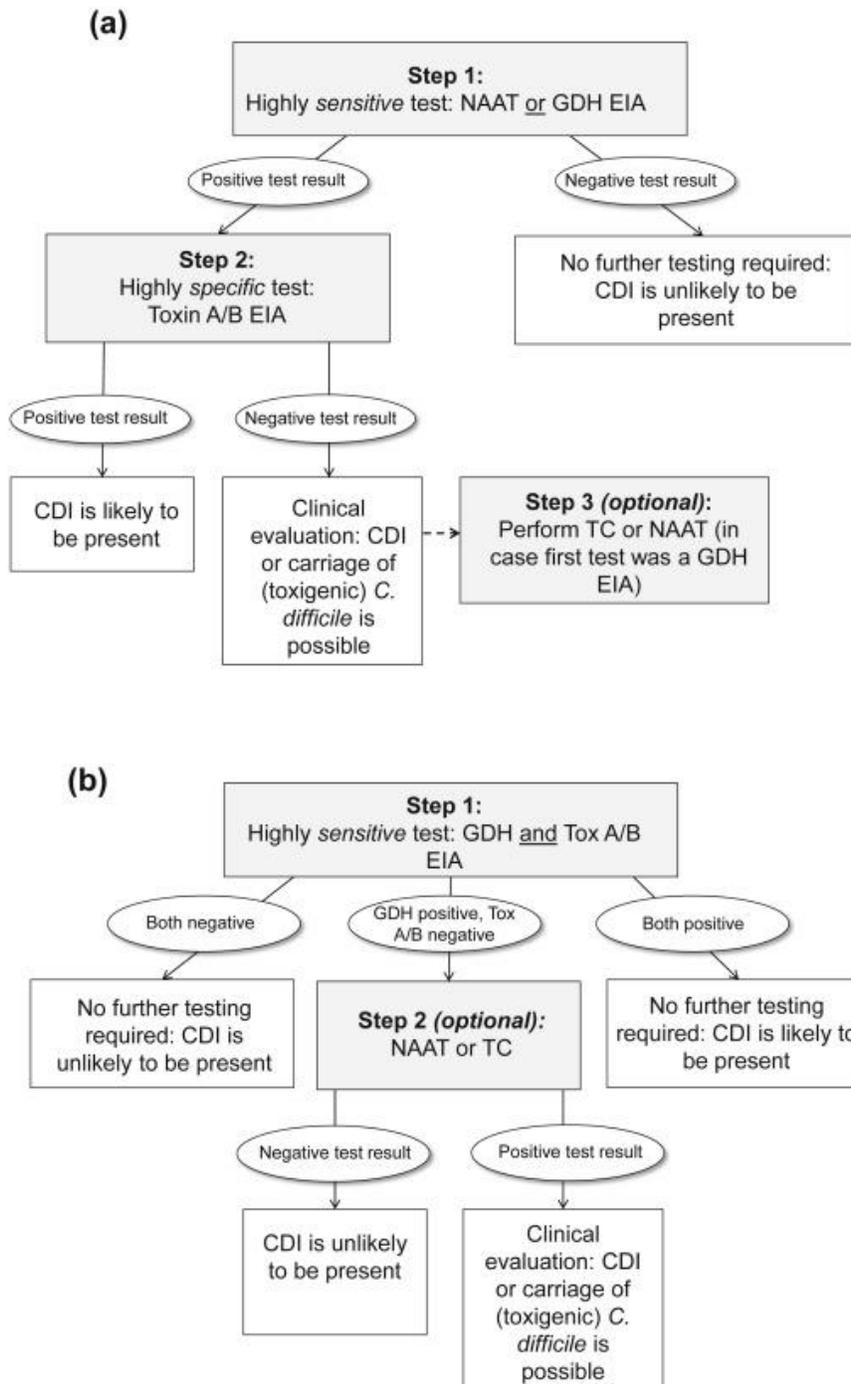


Figure 10: Algorithme recommandé par l'ESCMID pour le diagnostic des ICD (26)

Il est recommandé d'effectuer un typage moléculaire des souches en cas d'épidémie (26).

#### 4.4. Diagnostic du clone épidémiologique 027

La souche épidémique 027 a des caractéristiques particulières qui la distingue des autres souches (5) :

- PCR-ribotypiques 027 ;
- pulsotype « NAP1 » en électrophorèse en champ pulsé ;
- profil de restriction enzymatique de type « BI » ;
- toxinotype II selon la méthode de toxinotypage développée par Rupnik ;
- positive pour la toxine binaire (ADP-ribosyltransférase spécifique de l'actine) ;
- délétion de 18pb dans le gène *tcdC* ;
- hyperproduction de toxines A et B : respectivement 16 et 23 fois plus élevées que des souches d'autres ribotypes ;
- résistance aux macrolides (erythromycine) et aux fluroquinolones (moxifloxacin, gatifloxacin et levofloxacin).

Même si, comme nous l'avons vu précédemment, quelques tests rapides proposent désormais la détection simultanée du ribotype 027 et des toxines, les techniques de typage ne sont pas maîtrisées par tous les laboratoires en France. En pratique, après confirmation d'une ICD, l'échantillon est envoyé à un laboratoire de référence pour son typage.

# Chapitre 2 : Epidémiologie des infections à *Clostridium difficile*

---

*Clostridium difficile* est responsable de 15 à 25% des diarrhées post antibiotiques et de 95% des cas de colites pseudomembraneuses. En France c'est le huitième micro-organisme le plus fréquemment détecté dans les infections nosocomiales et le premier agent causal de diarrhées infectieuses nosocomiales. Soixante-dix pour cent des ICD en France sont diagnostiquées à l'hôpital et surviennent généralement sous forme d'épidémies (5).

Depuis les années 2000, on constate une augmentation du nombre d'ICD chez de nombreuses espèces animales et chez l'homme, pour des personnes qui n'étaient pas considérées avant comme prédisposées (15). Cette augmentation est notamment due à une moins bonne réponse aux traitements classiques, à un nombre d'échecs thérapeutiques plus important et à un risque de rechute accru, ce qui nécessite donc une surveillance épidémiologique plus importante afin de pouvoir suivre et comprendre ce phénomène.

## 1. Surveillance des infections à *C. difficile*

### 1.1. Origine de l'ICD

Une épidémie peut être suspectée quand une occurrence de minimum 2 cas d'ICD dans une période définie en fonction de l'incidence habituellement observée est trouvée dans un même établissement de santé (5). Il y a plusieurs types d'infection à *C. difficile* (Figure 11) :

- On considère que l'infection est acquise ou nosocomiale si les symptômes apparaissent après 48h d'admission à l'hôpital ou dans les quatre semaines qui suivent la sortie du malade.
- On considère que l'ICD est communautaire si les symptômes apparaissent en dehors d'un système de santé et si le patient n'est pas sorti d'un hôpital dans les douze semaines précédentes, ou si les symptômes apparaissent le jour ou le lendemain d'une admission à l'hôpital et que le patient n'a pas été hospitalisé dans les douze dernières semaines.
- L'association est dite inconnue si l'ICD intervient alors que le patient est sorti d'un hôpital dans les quatre à douze semaines avant l'apparition des symptômes.

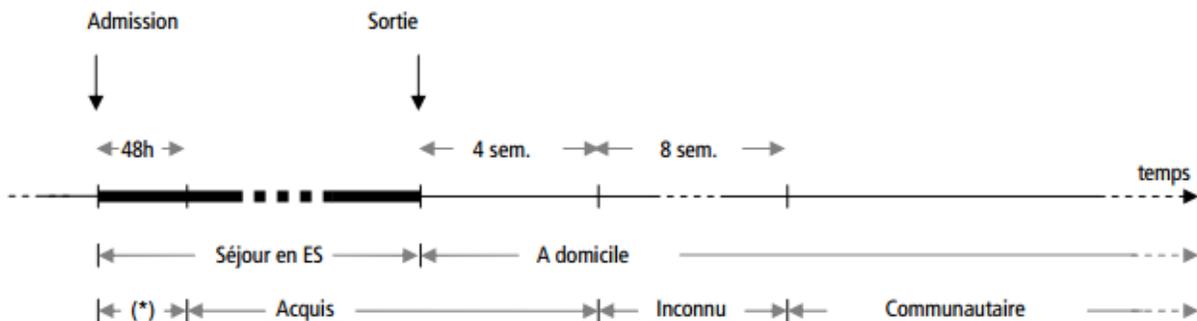


Figure 11: Détermination de l'origine des cas d'infection à *C. difficile* (5)

Ces différentes définitions ne sont pas basées sur des tests de dépistages mais uniquement sur la règle des 48h et sur la comparaison entre les dates de début des signes cliniques et les antécédents d'hospitalisations du patient. Cela est dû à l'absence d'informations sur la durée d'incubation des ICD.

## 1.2. Signalement interne et externe

En France, tous les cas d'ICD sévères ayant nécessité une hospitalisation ou les cas groupés d'ICD (au moins deux cas d'ICD dans le même secteur en quatre semaines) sont à signaler le plus rapidement possible à l'agence régionale de sante (ARS) et au centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CCLin) (30).

Il y a deux circuits de signalements en France afin de signaler et gérer l'épidémie: le circuit interne et externe.

### 1.2.1. Signalement interne

Le signalement se fait tout d'abord en interne en suivant le signalement d'évènements infectieux conforme à la recommandation du programme PRIAM (enquête nationale sur la prévention des infections en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) dès la connaissance du cas (30). L'investigation doit se faire avec l'équipe d'hygiène de l'hôpital, le laboratoire de microbiologie et le service concerné. Sans attendre le résultat des signalisations, des mesures de précaution doivent être mises en place (sujet développé au chapitre 4 partie 2).

Les étapes d'investigation d'épidémies en milieu hospitalier sont les suivantes : confirmation du diagnostic, description des cas, recherche de cas supplémentaires dans l'établissement, revue des pratiques de soins et d'hygiène et de prescription des antibiotiques.

### 1.2.2. Signalement externe

Lorsque les critères de signalement définis dans les fiches 'critères de signalement' sont remplis (Annexe 4), le signalement doit se faire sous la responsabilité du directeur de l'établissement. Il doit se faire le plus rapidement possible à l'ARS à l'aide de la feuille en Annexe 4. Un bilan final à la clôture d'un épisode d'ICD est également à compléter et renvoyer à l'ARS après la survenue du dernier cas (Annexe 5).

Cette signalisation rapide permet de mettre en place précocement les mesures de gestion appropriées afin d'éviter les transmissions croisées. Les moyens d'éviter les transmissions croisées sont détaillés au chapitre 4 partie 2.

### 1.3. Informations des patients

Le médecin en charge de la personne qui a contracté une infection nosocomiale est chargé d'informer le patient. La nature de l'information et la fiche de signalisation doivent figurer dans le dossier médical du patient.

## 2. Les réseaux de surveillance et études européennes

Le Canada et la Grande Bretagne ont implémenté dès 2004 une surveillance systématique et standardisée des ICD suite aux épidémies liées au clone 027. En 2007, le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux Etats-Unis a également lancé une surveillance aux USA du taux d'ICD à l'aide de deux systèmes de surveillance : le National Healthcare Safety Network (NHSN) et le CDI surveillance system of the Emerging Infections Program (EIP). L'American Society for Microbiology (ASM) préconise depuis, la « règle des trois jours », c'est-à-dire la recherche systématique de *C. difficile* pour toutes les coprocultures prescrites chez les adultes après trois jours d'hospitalisation.

En France la surveillance des ICD en cas de diarrhée nosocomiale ne fait pas partie des actions prioritaires. Néanmoins le signalement des ICD permet de mettre en place un système d'alerte efficace (5). Une surveillance à partir du laboratoire serait relativement simple à mettre en place.

De nombreuses études ont été lancées au niveau européen et français afin de standardiser les données entre les pays et de mettre en place des protocoles de surveillance standardisés.

### 2.1. EUCLID

En 2012/2013, une étude **EU**ropéenne multicentrique, prospective et biannuelle de prévalence ponctuelle de *Clostridium difficile* chez des patients hospitalisés présentant des Diarrhées (EUCLID) a été lancée. Il s'agit de la plus grande étude de prévalence qui ait été menée en Europe (31). Cette étude avait pour but d'étudier les différents ribotypes isolés en Europe, ainsi que l'incidence des ICD. 1 196 souches de *C. difficile* ont été isolées à partir d'échantillons de selles diarrhéiques provenant de 482 hôpitaux de 19 pays européens (à partir de deux jours d'échantillonnages). Chaque hôpital devait soumettre à un laboratoire de coordination, les échantillons de toutes les selles diarrhéiques reçues en un jour (un en hiver, un en été), qu'une recherche de *C. difficile* ait été faite ou non au sein de l'établissement. Puis une recherche de *C. difficile* à l'aide d'un protocole standardisé était alors réalisée.

L'étude EUCLID a souligné qu'il fallait mettre en place des moyens de diagnostic, des tests uniformisés dans les hôpitaux et une plus grande sensibilisation du personnel soignant car les ICD étaient très largement sous-diagnostiqués.

Pour la prise d'échantillon en hiver, plus de un patient sur quatre parmi les patients positifs pour une ICD ont été manqués en raison d'un diagnostic inexact, 82 patients chez qui la recherche d'ICD n'a pas été réalisée et 46 patients dont le test avait été rapporté à tort négatif. Pour les échantillons d'été, il s'agit de un patient sur cinq parmi les ICD positifs qui ont été

manqués, 67 patients en raison de la non-demande d'un test d'ICD au niveau local et 22 patients dont le test avait été rapporté négatif à tort dans l'hôpital participant (32). Cette baisse de faux-positifs entre les deux jours d'études, met en évidence les derniers changements politiques et méthodologiques de surveillance et contrôle des ICD en l'Europe.

Les conclusions révèlent que plus de 50% des hôpitaux n'utilisent pas la procédure de contrôle la plus précise pour l'ICD, et que 52.1% des hôpitaux européens ne contrôlent l'ICD qu'à la demande d'un médecin (32).

De plus, les données de ces 482 hôpitaux révèlent qu'en une seule journée, 109 cas d'ICD en moyenne sont manqués, ces résultats signifient qu'il pourrait y avoir 39 000 cas d'ICD manqués par an en Europe (32).

Le taux d'incidence donné par cette étude est détaillé plus tard dans cette thèse. Mais cela a permis de mettre en évidence une augmentation de la diversité des souches en Europe comparé aux études précédentes, et notamment une variation des souches suivant les pays. Un programme de surveillance continue permettrait de mieux suivre et évaluer les changements épidémiologiques de *C. difficile*.

## 2.2. ECDC (European Centre for Disease prevention and Control)

Le 1<sup>er</sup> Janvier 2016, un protocole commun européen a été lancé afin de surveiller les ICD dans les hôpitaux en Europe. Ce protocole permet aux hôpitaux et pays participants de collecter des données comparables afin de guider la prévention et le contrôle des ICD. Depuis mars 2016, des hôpitaux de 20 pays différents en Europe ont commencé à suivre le programme de surveillance suivant ce protocole standardisé (33).

L'objectif de la surveillance européenne des ICD est :

- d'estimer l'incidence des ICD dans les hôpitaux en Europe ;
- d'évaluer le fardeau pour les hôpitaux du management des ICD et des ICD récurrentes ;
- de fournir un protocole standardisé afin que les hôpitaux qui participent puissent mesurer et comparer leur propre taux d'incidence d'ICD à ceux des autres hôpitaux ;
- d'évaluer les effets des ICD : effet sur la sante, décès,... ;
- de décrire l'épidémiologie de *C. difficile* au niveau local, national et européen, avec notamment la sensibilité aux antibiotiques, les souches, la présence de la toxine A et de la toxine B, la mortalité et la morbidité des ICD ainsi que la détection ou l'émergence de nouvelles souches (33).

Les hôpitaux surveillent les ICD et collectent les données selon une des 3 méthodes ci-dessous :

- Option 'minimum' : collection des données pour chaque cas d'ICD ainsi que collection des données de chaque patient hospitalisé (Formulaire H à remplir) ;
- Option 'légère' : option 'minimum' avec collection des données des patients ayant une ICD, ainsi que l'information sur chaque cas d'ICD (Formulaire H + C à remplir) ;
- Option 'renforcée': option 'légère ' avec collection de données microbiologiques des 10 premiers cas d'ICD par hôpitaux (Formulaire H+ C + M à remplir).

Les trois formulaires à compléter sont en Annexe 6.

### 2.3. ESGCD

L'ESGCD est le ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases) Study Group on *Clostridium.Difficile*. C'est un groupe de travail de différents cliniciens et scientifiques européens qui travaillent sur des recommandations dans le diagnostic et les traitements des ICD (24).

### 2.4. RAISIN

En France, le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) a lancé une étude en mars 2009 sur l'incidence et la caractérisation des souches responsables d'infection à *C. difficile*. Avant cette étude, la surveillance des ICD en France reposait uniquement sur un système d'alerte des formes sévères et des formes épidémiques d'ICD et sur la caractérisation des souches (34).

Cette étude comportait deux volets :

- un volet épidémiologique de six mois avec une surveillance locale et une surveillance nationale afin d'estimer l'incidence des ICD, de décrire leurs caractéristiques et de disposer de données de référence françaises ;
- un volet microbiologique de un mois afin de caractériser les souches responsables d'infection et d'évaluer leur diffusion sur le territoire.

### 3. Situation épidémiologique

#### 3.1. Europe

Depuis le début des années 2000, une souche particulièrement virulente, la souche 027 est à l'origine de nombreuses épidémies. Elle a d'abord été détectée en 2003 au Canada et aux Etats-Unis, puis en 2005, en Europe où elle a notamment été retrouvée en Grande Bretagne, en Belgique et aux Pays-Bas (15). Dans ces pays, l'émergence de cette souche s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence des ICD.

Les notifications d'ICD par le CDSC ( Communicable Diseases Surveillance Centre) d'Angleterre et du pays de Galles ont augmenté de 1 000 en 1990 à 15 000 en 2000 et à 35 000 en 2003 et les décès liés à *C. difficile* ont augmenté de 975 en 1999 à 2247 en 2004 (15).

Une étude européenne sur la surveillance des ICD en 2005, donne une incidence de 2.45 pour 10 000 patients par jour par hôpital. Trois ans plus tard, une enquête de l'ECDC donne un ratio 70% plus élevé, de 4.1 pour 10 000 patients par jour par hôpital (33).

L'étude pour EUCLID (développé au chapitre 2 partie 2.1) a mesuré une incidence de l'ICD en Europe (en comparaison aux études précédentes) qui a augmenté pour passer de 4.12 en 2008 à 7.9 cas pour 10 000 jours-lits-patients en 2012/2013 (31). Les taux d'incidence des pays de l'étude variaient entre 0.7 à 28.7% (31).

Les données les plus récentes estiment à 123 997 cas annuel le taux d'ICD nosocomiales en Europe, d'après une étude de l'ECDC datant de 2015 (33).

Etant donné le design différent de toutes ces études, il est difficile de pouvoir réellement les comparer, c'est pourquoi, en 2016, l'ECDC a lancé un grand protocole européen pour surveiller les ICD en Europe (développé en partie Chap2.2.2) et pouvoir ainsi obtenir des données plus harmonisées.

#### 3.2. France

En 2004, on estimait que le nombre de cas d'ICD survenant tous les ans dans les hôpitaux français variait entre 6 900 et 41 000, dont 400 à 3 300 étaient des ICD sévères (Tableau VI). Entre 2000 et 2002, 421 certificats mentionnaient une ICD en cause initiale du décès (5).

<b>Données de la littérature</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Références</b>
Incidence ICD, France (p. 10 000 patient-jours)	0,5	3,0	(24)
Colites pseudomembraneuses (%)	7,0	9,0	(23) (24)
Formes sévères (%)	7,0	18,0 *	(25)
Décès liés à l'ICD (%)	0,6	3,0	(26) (23) (24)

<b>Données d'activité hospitalière</b>			<b>Références</b>
Journées - court séjour, France (N)	63 635 227		SAE 2004
Journées - tous types de séjour, France (N)	138 166 085		SAE 2004

<b>Nombre de cas d'ICD attendus par an</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Court séjour</b>		
Cas d'ICD (n)	3 182	19 091
Colites pseudomembraneuses (n)	223	1 718
Formes sévères (n)	223	3 436
Décès liés à l'ICD (n)	19	573
<b>Tous séjours</b>		
Cas d'ICD (n)	6 908	41 450
Colites pseudomembraneuses (n)	484	3 730
Formes sévères (n)	484	7 461
Décès liés à l'ICD (n)	41	1 243

\* : proportion de formes sévères vraisemblablement surestimée car l'étude citée en référence inclut les décès à 30 jours, quelque soit la nature du lien entre décès et infection.

**Tableau VI: Estimation du nombre annuel de cas d'infections à *C. difficile* en France en 2004 (5)**

En 2006, l'incidence des ICD dans les hôpitaux n'était pas bien connue, et variait entre 1 et 10 cas pour 1000 admissions à l'hôpital, ou entre 0.5 et 3 cas pour 10 000 journées d'hospitalisation (5). L'incidence dépend du type de service, de la pression antibiotique, de l'importance des mesures d'isolement mises en place et de la sensibilisation des cliniciens à *C. difficile*.

Depuis mars 2006, la souche 027 a été reconnue pour la première fois en France responsable de plusieurs cas groupés d'infections à *C. difficile*. Entre 2006 et 2007, elle a principalement été retrouvée dans le Nord-Pas de Calais lors d'une épidémie (515 cas sur 41 établissements de santé) avec un taux de mortalité de 30%. Sa présence a été trouvée dans 35 établissements de santé du Nord-Pas de Calais et cinq autres établissements de santé de trois autres départements (35). Entre juillet 2009 et juin 2010, 125 signalements d'ICD ont été envoyés à



Néanmoins, en décembre 2013, une recrudescence d'infections à *C. difficile* dues à la souche 027 a été observée dans le sud de la France, avec 61 patients hospitalisés entre mars 2013 et avril 2014 dans quatre hôpitaux de Marseille et une mortalité de 43% un mois après le diagnostic (36). Ces cas d'infections dues à la souche 027 ont montré que la souche s'était étendue dans le sud de la France, et que d'importants moyens de détection et de prévention devaient être mis en place.

D'après la base de données nationale PMSI MCO, le nombre de séjours pour entérocolite à *C. difficile* a plus que doublé entre 2010 et 2015 pour passer de 3 300 à environ 6 800 (Figure 14).

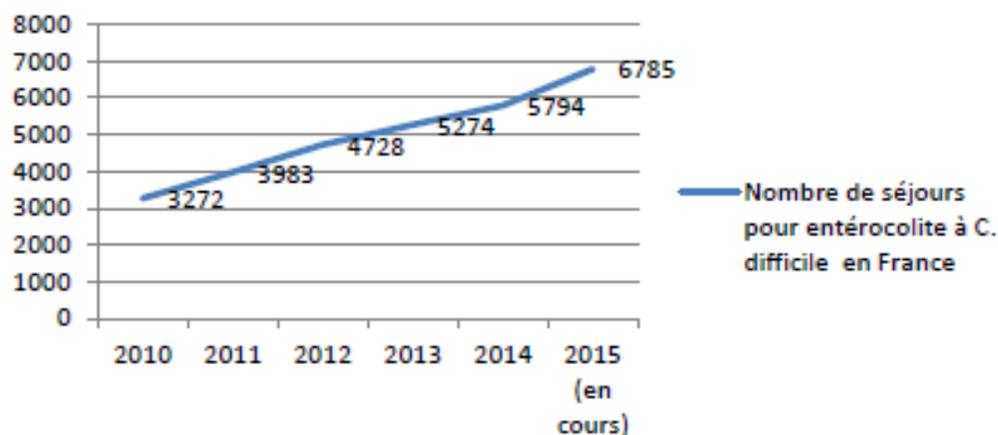


Figure 14: Nombre de séjours pour entérocolite à *C. difficile* en France (9)

### 3.3. Emergence de nouvelles souches à virulence accrue

L'étude EUCLID en 2012/2013, a étudié les différents ribotypes de *C. difficile* dans 19 pays en Europe (31). Parmi ces souches, la souche la plus présente en Europe est la souche 027 (19% des isolats), suivie de la souche 001/072 (11%) et de la souche 014/020 (10%) (Figure 15). La souche 078, alors qu'elle était la troisième souche la plus présente en Europe dans la précédente étude d'EUCLID de 2008, ne représentait plus ici que 3 % des isolats (31).

Cette précédente étude en 2008 avait identifié uniquement 65 souches différentes en Europe et seulement 5% était due à la souche 027 (31), ce qui sous-entend qu'il y a eu une augmentation de la diversité des souches dernièrement.

Parmi toutes les souches de *C. difficile* isolées, une comparaison a été réalisée entre les dix souches les plus communément isolées à partir des échantillons provenant des ICD et ceux des souches non toxigènes. Cette comparaison a révélé que la distribution des ribotypes était similaire entre les deux types d'échantillons (31).

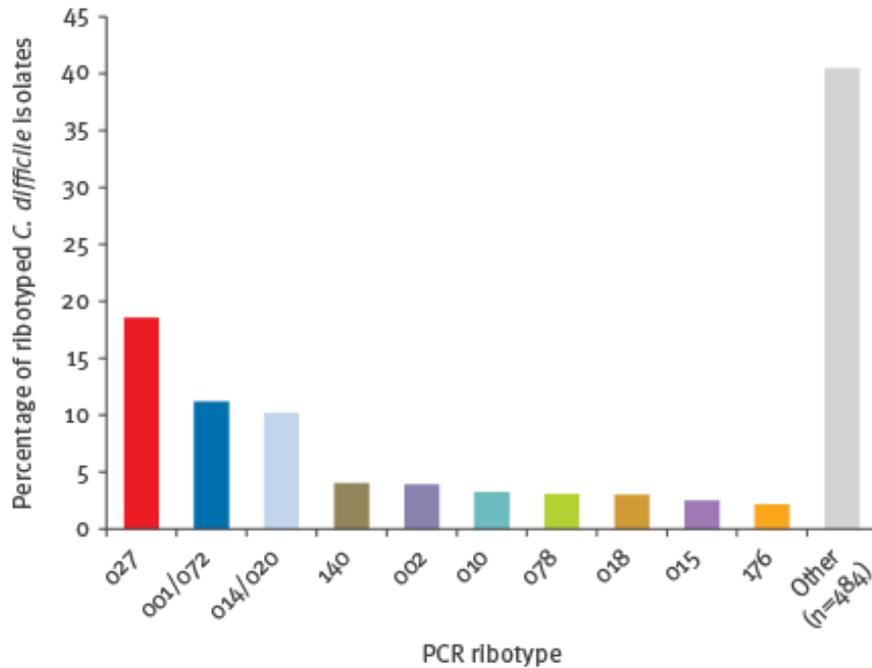


Figure 15: Distribution des 10 souches les plus communes de *C. difficile* (31)

L'étude EUCLID a pu démontrer que les souches étaient réparties distinctement suivant les régions (Figure 16). La plupart des souches les plus communes ont été trouvées dans chaque région d'Europe. Toutefois des variations ont été trouvées dans les pays avec par exemple la souche 018 qui représente 22% des souches isolées en Italie mais qui est très rare dans les autres pays, ou encore la souche 176 présente à 38% en République Tchèque alors qu'elle ne représente que 2% des souches isolées en Europe (31).

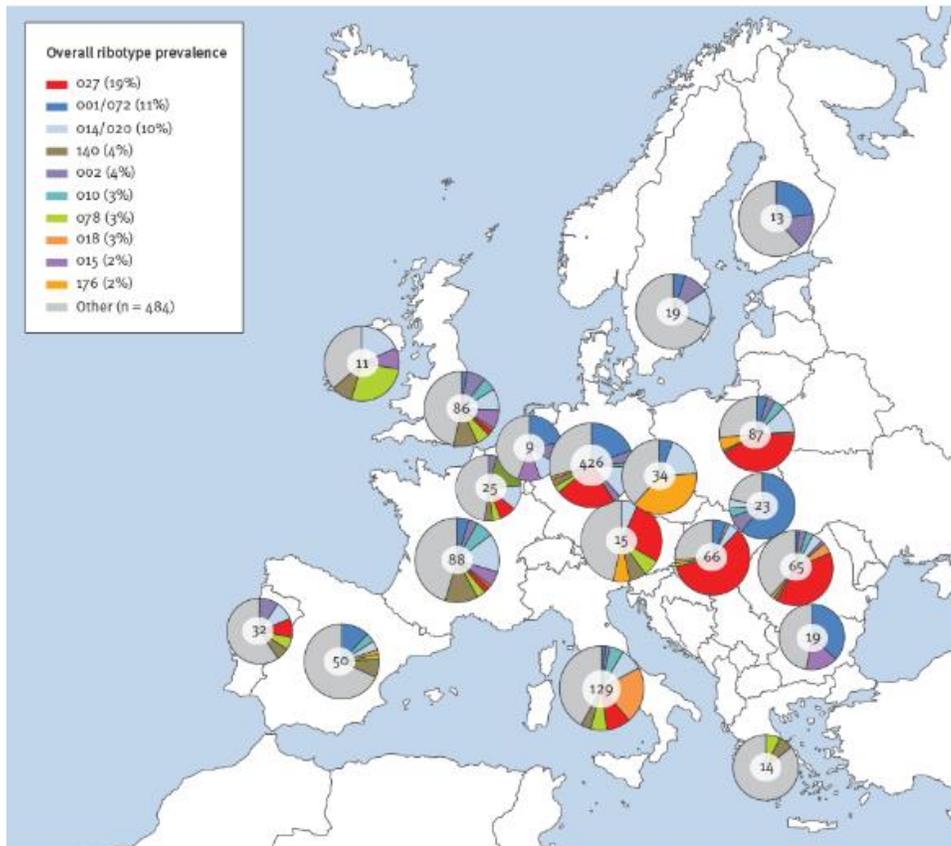


Figure 16: Distribution géographique des souches de *C. difficile* (31)

Les données pour la souche 027 sont particulièrement intéressantes. Sur la Figure 16 ci-dessus, on peut voir que la souche 027 est surtout présente en Europe de l'Est. Des études plus poussées ont révélé que la diversité des souches diminuait lorsque la prévalence de la souche 027 augmentait dans tous les pays où la souche 027 a été isolée (31). Cette relation entre diversité des souches et prévalence n'a pas été trouvée pour les autres souches. De plus, ces données ont souligné que la souche 027, qui est la souche la plus virulente associée à des épidémies d'ICD, avait une prévalence moins importante dans les pays qui affichaient un taux plus important de contrôle d'ICD (31).

Il y a également une variation des souches de *C. difficile* suivant l'âge du patient. Le nombre de souches identifiées augmente avec l'âge du patient. La plupart des souches sont retrouvées dans les différents groupes d'âges sans variation majeure de distribution, sauf pour la souche 027. En effet, on retrouve la souche 027 dans tous les groupes d'âge mais avec des variations importantes de la prévalence. Ainsi, la prévalence est plus importante chez les patients de 18 à 65 ans (22%) et décroît avec l'âge avec une prévalence de 14% pour les  $\geq 65$  ans et de 9% pour les  $\geq 81$  ans (Figure 17) (31).

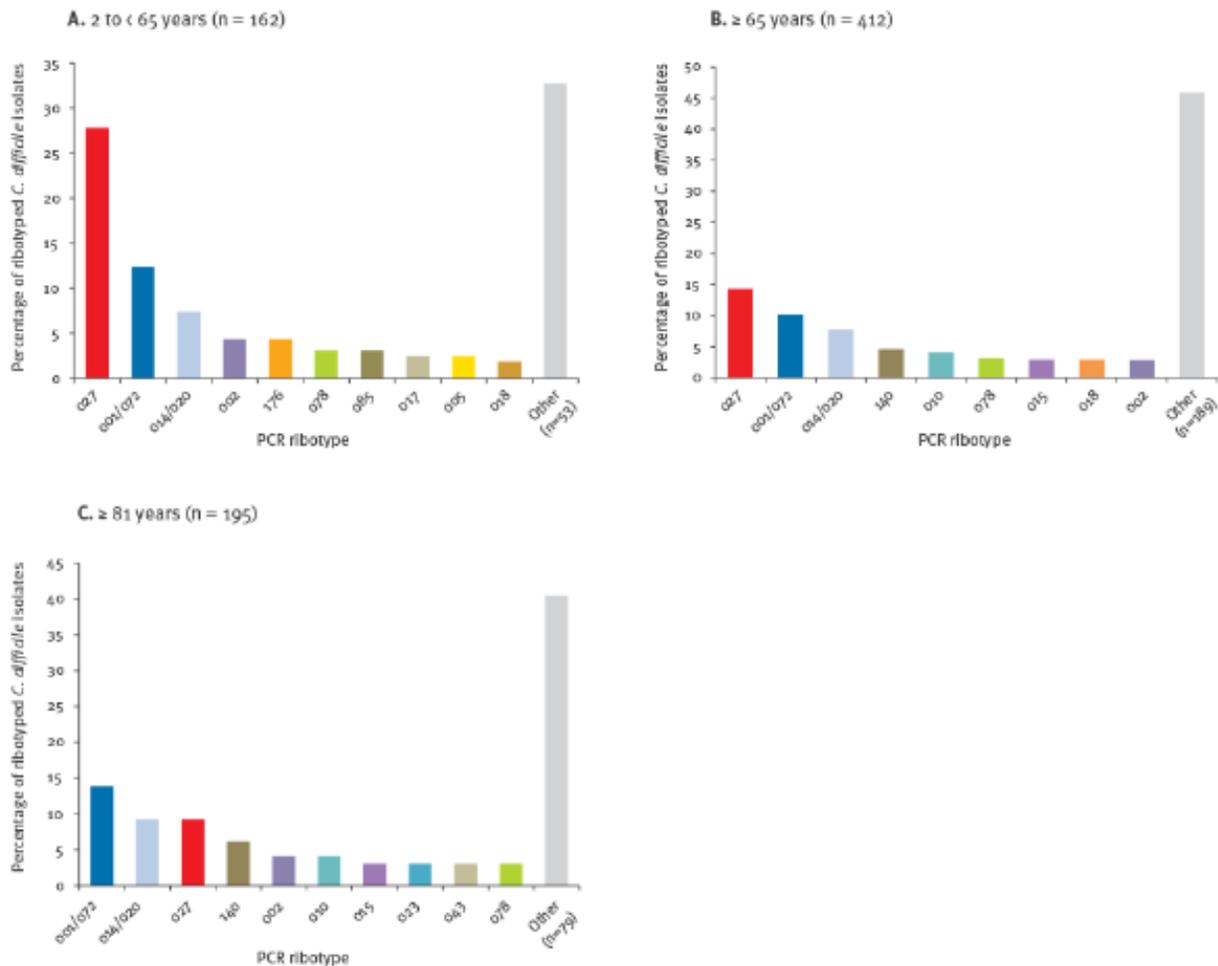


Figure 17: Diversité des souches de *C. difficile* suivant l'âge chez les patients ayant eu une ICD (31)

Cette étude a mis en évidence une augmentation de la diversité des souches de *C. difficile* en Europe, et donc l'importance de suivre de près ce changement épidémiologique.

### 3.4. Nouvelle population à risque

Depuis quelques années, on aperçoit un réel changement épidémiologique de *C. difficile*. Les ICD ont augmenté chez l'homme pour des personnes qui n'étaient pas considérées avant comme prédisposées (15,37).

#### 3.4.1. Les infections communautaires

D'après une étude de Wilcox et coll. de 2008, un tiers des personnes positives à la toxine B et ayant une diarrhée n'avaient pas été hospitalisées pendant les six derniers mois et n'avaient pas reçu d'antibiotique lors du mois précédant l'apparition de la diarrhée (38).

Les données épidémiologiques récentes démontrent une augmentation d'infections communautaires à *C. difficile* ; certaines ne surviennent même pas après la prise d'antibiotiques. Le taux d'infections communautaires varie entre 7.7 et 25 cas pour 100 000 habitants selon les études (38).

#### 3.4.2. Les femmes enceintes

Il a été reconnu que l'acquisition de *C. difficile* en néonatalogie intervient généralement dans les premières semaines de la vie du nouveau-né. Même si l'environnement semble être la principale source de colonisation, il apparaît que 11 à 18% des mères sont porteuses de *C. difficile* (20). Les femmes enceintes étant généralement des femmes jeunes et en bonne santé, elles pourraient pourtant être considérées comme à faible risque d'ICD. De plus, les ICD semblent plus sévères chez la femme enceinte, le pourcentage de réponse systémique (fièvre, leucocytose..) étant plus élevé que dans la population générale (20). Ces manifestations systémiques peuvent entraîner des complications chez la mère et chez le fœtus.

Même si l'incidence des ICD chez les femmes enceintes n'a pas été comparée avec le taux d'incidence chez des personnes en bonne santé du même âge, il semblerait que le risque est accru chez les femmes enceintes dû à l'exposition plus importante à l'environnement hospitalier, à la prise d'antibiotiques (surtout pour les césariennes), et au changement immunitaire associé à la grossesse.

Une étude rétrospective de 1998 à 2006 a étudié le taux d'ICD au moment de l'accouchement. Cette étude a révélé une incidence d'ICD chez les femmes hospitalisées pour accouchement qui a augmenté de 0.4 pour 10 000 à 0.6 pour 10 000 pendant cette période. La plupart des cas (67%) étaient des femmes qui ont accouché par césarienne (20).

#### 3.4.3. La population pédiatrique

Le taux d'ICD chez les enfants augmente dans le monde mais très peu de données existent pour l'Europe, notamment pour les pays à faible endémicité. Ce taux d'ICD varie suivant l'âge de l'enfant (Figure 18) et l'hospitalisation.

L'incidence des nouveaux nés asymptomatiques est très importante, elle diminue avec l'âge chez les patients de 6 mois à un an. Au contraire, le taux d'ICD faible chez les nouveaux nés, atteint un pic d'incidence vers 4-5 ans (début de la crèche, écoles..). Après ce pic, l'incidence

des ICD pédiatriques diminue de 6 à 18 ans jusqu'à atteindre le même taux que chez les adultes (14).

Les enfants en dessous d'un an ne sont généralement pas considérés comme ayant une ICD, dû au taux élevé de porteurs asymptomatiques, à l'absence de récepteur à la toxine A/B dans leur colon immature et à la forte prévalence de diarrhées causées par de nombreuses autres étiologies, notamment virales (20). Jusqu'à 67% des nouveau-nés à l'hôpital peuvent être colonisés par *C. difficile*, mais la plupart seront des porteurs asymptomatiques (14).

La souche hyper virulente 027 n'a que peu été détectée chez les enfants (20).

Les facteurs de risque d'ICD chez les enfants de un à quatre ans sont une prise antérieure d'antibiotiques (notamment de céphalosporine et de pénicilline) et une exposition à un environnement hospitalier. La prise d'antibiotiques ne semble toutefois pas liée aux ICD communautaires chez l'enfant. Les complications sévères, notamment les ICD fulminantes et colites pseudomembraneuses ne sont pas souvent observées chez les enfants. Les risques de récurrences sont également moins importants chez l'enfant que chez l'adulte (20).

Toutefois, de nos jours les ICD chez les enfants sont considérées comme un problème important, car elles sont occasionnellement associées à des colectomies, une augmentation de la durée d'hospitalisation et une augmentation de la mortalité(20).

Au niveau mondial, le taux d'ICD varie suivant le type de structure hospitalière : le taux varie de 2-420/10 000 pour les enfant hospitalisés , à 14-800/10 000 pour les enfants en ambulatoire (14).

Aux Etats Unis le taux d'ICD a augmenté entre 1997 et 2006 pour passer de 0.74 à 1.28 pour 100 hospitalisations (Figure 18) (10,14). Toutefois il est difficile de déterminer s'il s'agit d'une réelle augmentation des ICD ou d'une amélioration des diagnostics.

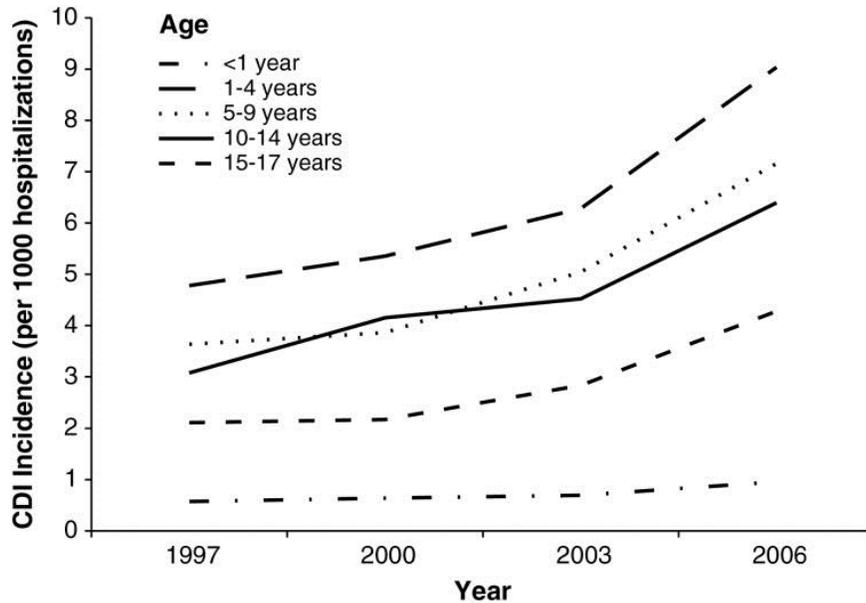


Figure 18: Incidence des ICD pour 100 hospitalisations par âge chez l'enfant (10)

Une étude rétrospective de six ans a été réalisée en Italie en 2016, sur les données d'enfants avec des ICD nosocomiales ou communautaires. Le taux moyen sur ces six ans d'ICD était de 2.25/ 10 000 enfants hospitalisés. Une majorité des enfants ont eu des infections communautaires (60.8%) Les enfants avec des ICD nosocomiales (39.2%) avaient des symptômes plus importants, une durée d'hospitalisation plus longue et une consommation plus importante d'antibiotiques. 10.8% des patients ont eu des rechutes, et 2% d'entre eux n'ont pas répondu aux traitements (39).

## 4. Mortalité

De nombreuses études ont suggéré une augmentation de la mortalité liée aux ICD, au début des années 2000. Au Québec, une étude montre que la mortalité à trente jours due aux ICD est passée de 4.7% en 1991, à 13.8% en 2003 (5). En Angleterre et au Pays de Galles, le nombre de certificats de décès mentionnant *C. difficile* est passé de 975 en 1999 à 2 247 en 2004 (5).

En 2011/2012, le taux de mortalité en Europe était estimée entre 3 et 30% (31). En prenant un taux d'ICD nosocomiales, d'après une étude de l'ECDC datant de 2015, à 123 997 cas annuel en Europe et en considérant un taux de mortalité de 3% (sous-estimé), on peut estimer que le nombre de décès par an en Europe dû à des ICD nosocomiales est de 3 700 (33). En 2016, on estime que le taux de mortalité annuel aux USA est de 29 000 cas par an (2).

En 2011/2012, le Bureau of Communicable Diseases in Europe (BCoDE), qui est un projet de l'ECDC, estimait que les ICD nosocomiales étaient responsables de 31 années de vies corrigées du facteur d'invalidité (AVCI) pour une population de 100 000 personnes (Tableau VII) (33).

Healthcare-Associated Infections	Median (95% Uncertainty Interval)							% Total DALYs
	Cases per Year	Incidence (per 100,000 Population)	Deaths per Year	DALYs per Case	YLDs per 100,000 Population	YLLs per 100,000 Population	DALYs per 100,000 Population	
HA <i>C. difficile</i> Infection	152,905 (134,053–173,089)	30 (26.3–33.9)	8,382 (6,034–11,152)	1.7 (1.3–2.2)	1.4 (1.1–1.8)	29.8 (22.4–39.6)	31.2 (23.6–41.1)	6.23

Abbreviations: YLDs, years lived with disability; YLLs, years of life lost due to premature mortality.

**Tableau VII: Charge estimée des ICD en Europe en 2011/2012 (40)**

Pour la France, en 2006 d'après l'étude RAISIN la létalité des ICD variait entre 0.6% et 1.5% mais pouvait s'étendre de 35 à 50% en cas de complication de colite pseudo membraneuse (5).

Entre 2007 à 2013, en France métropolitaine le nombre de décès liés aux ICD variait entre 254 et 311 (Figure 19).

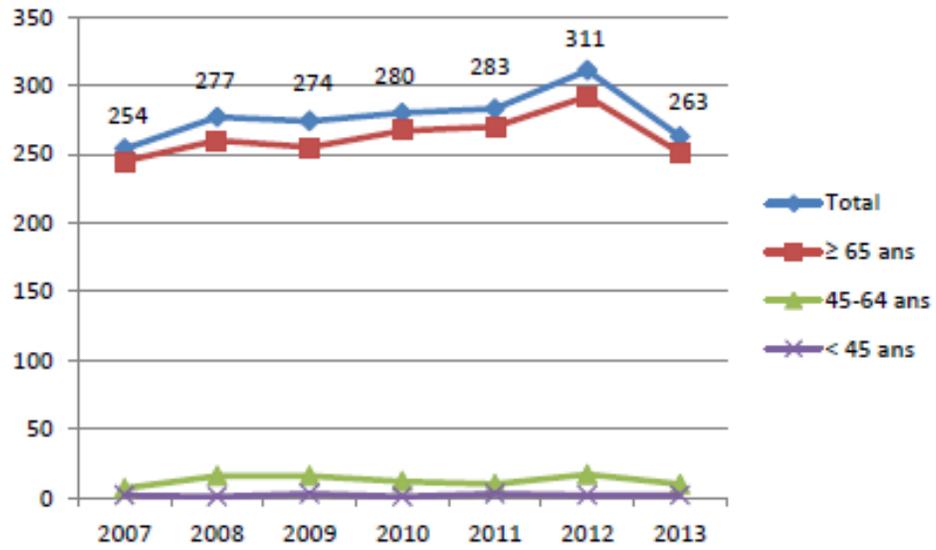


Figure 19: Décès liés aux ICD en France métropolitaine entre 2007 et 2013 (9)

## 5. Coût des ICD

L'impact financier des ICD sur les systèmes de santé est conséquent. Une ICD va en effet demander des moyens spécifiques. Les patients ont besoin d'être isolés, de recevoir un traitement spécifique pour éliminer *C. difficile*, de recevoir une hygiène spécifique. Les traitements de leurs pathologies sous-jacentes doivent souvent être modifiés ; une décontamination environnementale doit être réalisée et, en cas d'épidémie, cela peut entraîner l'isolement voire la fermeture d'une unité de l'hôpital. Les patients passeront environ une à trois semaines supplémentaires à l'hôpital.

En 2006, le coût était de 5 à 15 000 euros par cas en Angleterre, et 1.1 milliard de dollars par an aux USA. En Europe, le coût était estimé à environ 3 milliards d'euros par an, avec l'hypothèse que ce coût doublerait dans les quatre décennies (15).

En effet, les ICD étant une infection touchant particulièrement les personnes âgées de plus de 65 ans, et la proportion européenne de personnes âgées augmentant, ces coûts sont amenés à augmenter davantage dans les années à venir. Les statistiques d'Eurostat indiquent que la proportion d'individus de plus de 65 ans va doubler dans les quatre décennies à venir, pour passer de 75.3 millions en 2004 à 134.5 millions en 2050. Le coût des ICD va également s'accroître dans les années à venir dû à l'augmentation du nombre d'admissions de patients ayant des ICD, l'allongement du temps de séjour et les hospitalisations répétées due à des récurrences.

Le coût engendré par la récurrence des ICD a été peu étudié. Une étude rétrospective sur le coût des ICD pour les hôpitaux et les assurances a été réalisée en France en 2011 dans douze hôpitaux. Cette étude a identifié que les patients restaient en moyenne 63.8 jours à l'hôpital en cas de récurrence contre 25,1 jour en cas de primo ICD. Ce montant pour les jours supplémentaires est estimé à 9 575 euros. On peut donc extrapoler au niveau national les coûts supplémentaires des ICD à 163.1 million dont 12.5% dû à des récurrences (41).

# Chapitre 3 : Traitements des infections à *C. difficile*

---

Il existe plusieurs traitements actuellement sur le marché ou en cours de développement pour les Infections à *Clostridium difficile* (ICD). Ces différents traitements agissent sur diverses étapes de la physiopathologie des ICD. Ils peuvent soit :

- Inhiber directement *C. difficile* (antibiotiques)
- Empêcher la colonisation (probiotiques et souches non toxigènes de *C. difficile*)
- Neutraliser les toxines de *C. difficile* (chélateurs)
- Stimuler l'immunité spécifique anti *C. difficile* (immunothérapie passive et vaccins)

Les traitements sont considérés comme efficaces lorsqu'il y a une diminution de la fréquence des diarrhées, ou lorsque les selles deviennent plus consistantes ainsi que lorsque les paramètres de sévérités de l'ICD (clinique, laboratoire) s'améliorent et qu'il n'y a pas de nouveau signe de colite sévère qui se développe. Cette réponse au traitement doit être observée tous les jours pendant minimum 3 jours afin de pouvoir conclure à l'efficacité du traitement (24). Néanmoins, même après ce début de réponse clinique au traitement, cela peut prendre des semaines pour que la consistance et la fréquence des selles redeviennent véritablement normales.

## 1. Traitement d'un premier épisode de *C. difficile*

La première mesure de base en cas d'infection à *C. difficile* est l'arrêt du ou des antibiotiques incriminés. L'altération du microbiote est en effet un élément majeur dans la survenue d'ICD. Après l'arrêt de l'antibiotique, la restauration rapide du microbiote intestinal va permettre la guérison du patient. Pour des infections à *C. difficile* bénignes, c'est à dire sans douleur abdominale, fièvre, déshydratation, selles sanglantes ou hyperleucocytose, le simple retrait de l'antibiotique responsable va permettre dans 15 à 20% des cas une amélioration clinique en 48h, une diminution des récives ; un traitement spécifique ne sera alors pas nécessaire (12).

L'administration de toute antibiothérapie perturbe l'écosystème digestif et donc augmente le risque de récive. Toutefois, comme dans la plupart des cas les patients sont également traités pour d'autres infections et qu'il n'est donc pas possible d'arrêter le traitement, il faut alors songer à substituer l'antibiotique par un antibiotique à plus faible risque d'ICD et à spectre d'action étroit.

Il est également recommandé d'arrêter la prise d'agent antipéristaltique comme le loperamide ou le diphénoxylate qui vont entrainer une stase intestinale et donc potentiellement une rétention toxique, cela peut en effet aggraver le tableau clinique (12). Si nécessaire, il faut aussi envisager une rééquilibration hydro-électrolytique grâce à des solutés de réhydratation orale.

Si les symptômes persistent, les traitements actuels recommandés sont le métronidazole ou la vancomycine. Les directives européennes recommandent en effet en cas de symptômes sévères ou persistants, lorsque l'ICD survient chez un patient fragilisé ou lorsque l'interruption de l'antibiothérapie responsable n'est pas possible, de mettre en place un traitement spécifique à base de métronidazole per os (500mg 3x/j) pendant 10 à 14 jours ou bien de vancomycine (125mg, 4x/j) pendant 10 à 14j. Le métronidazole est souvent préféré en raison de son faible coût et son absence de risque de sélectionner des entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) (24). Il est efficace à entrainer une réponse clinique. Le métronidazole est généralement recommandé pour les ICD de sévérité faible et la vancomycine pour les ICD de sévérité importante (Figure 20) (28). Aux USA en revanche, seule la vancomycine est recommandée.

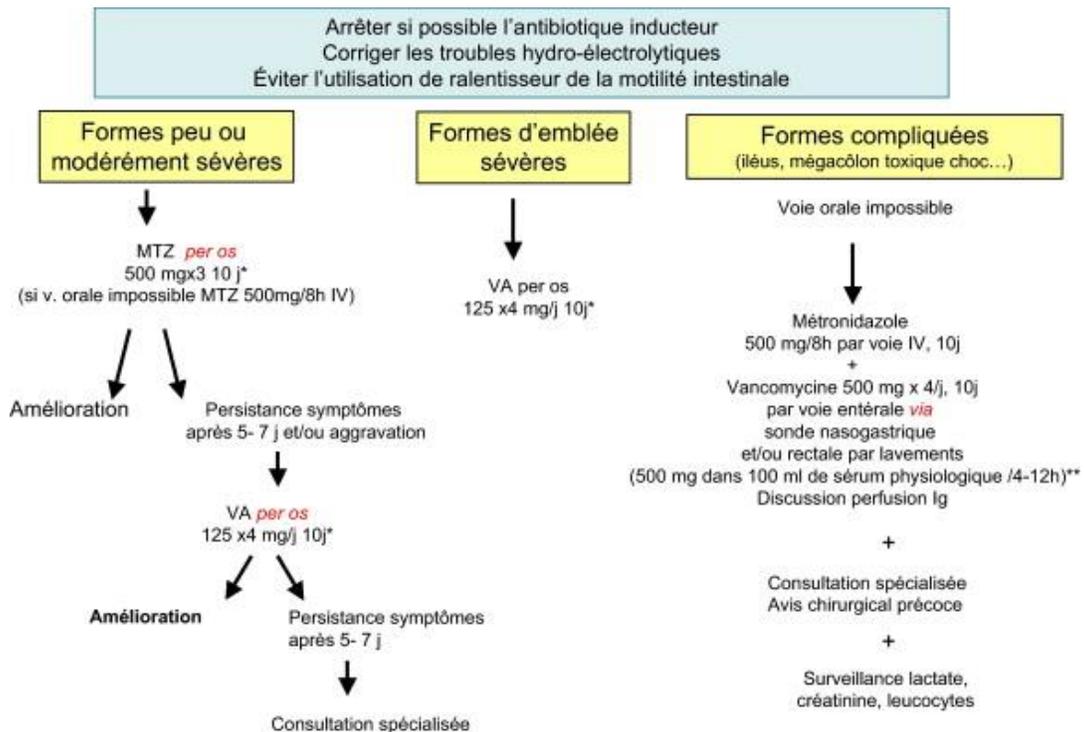


Figure 20 : Traitement d'un premier épisode ou d'une première récurrence d'infection à *C. difficile* (12).

Les résultats des études comparant l'efficacité respective du métronidazole et de la vancomycine sont discordants. Certaines ne montrent pas de différence significative (42,43). D'autres au contraire montrent une amélioration clinique supérieure avec la vancomycine (24,44). De plus, une analyse rétrospective de patients hospitalisés avec ICD démontre que le temps de réponse symptomatique est significativement plus court chez les patients sous vancomycine (3 jours) que chez les patients sous métronidazole (4.6 jours) (24), et que le risque de mortalité à trente jours est plus faible chez les patients sous vancomycine pour les ICD sévères (45).

L'interprétation des différents essais randomisés comparant les différents traitements doit être faite de façon prudente et critique, car :

- La définition de guérison clinique et de récurrence (rechute due à une même souche ou réinfection par une souche différente) est différente selon les études
- La définition de guérison peut être basée sur des critères cliniques ou microbiologiques selon les études
- Le nombre d'inclusions est souvent faible
- La période où les études ont été réalisées, soit avant, soit après l'émergence du clone épidémiologique doit être prise en compte
- La sévérité des ICD des patients à l'inclusion n'est pas toujours précisée et les formes d'ICD très sévères généralement exclues d'emblée.

## 1.1. Métronidazole

Anti infectieux de la famille des nitro-5-imidazolés (Figure 21), il a une action antibactérienne et antiparasitaire. Son mécanisme d'action n'est pas encore déterminé de façon précise. L'hypothèse actuelle est que dans les micro-organismes anaérobies, le métronidazole va être converti en sa forme active et se lier à l'ADN et aux protéines, cela va empêcher la formation d'acides nucléiques et conduire à la mort cellulaire des micro-organismes. La concentration critique qui sépare les souches sensibles des souches résistantes est de 2 mg/l (46).

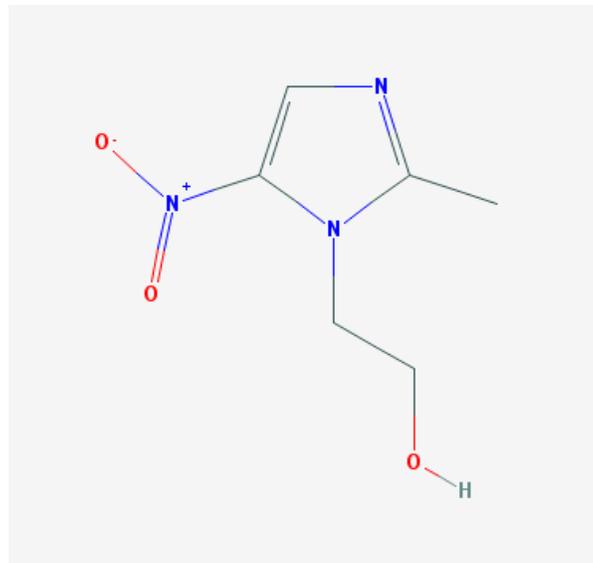


Figure 21: Structure chimique du Métronidazole

L'absorption du métronidazole par la muqueuse digestive est rapide, ce qui explique les concentrations très faibles voire inexistantes trouvées dans les fèces. L'injection de 500 mg de métronidazole par voie veineuse après perfusion unique donne un pic moyen de 18 µg/ml à la fin d'une perfusion de 20 minutes. Le renouvellement de la perfusion toutes les 8 heures donne un pic moyen identique, et toutes les 12 heures un pic moyen de 13 µg/ml. La diffusion du métronidazole est rapide et importante dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le liquide céphalo rachidien, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales. Le métronidazole se concentre essentiellement au niveau du foie et de la bile. Sa concentration colique est faible, et l'excrétion se fait notamment par voie urinaire (46).

Les concentrations de métronidazole sont plus élevées chez les patients diarrhéiques (0,8–24 µg/g), cela pourrait s'expliquer par l'augmentation de la vitesse du transit qui va empêcher le métronidazole d'être entièrement absorbé par la muqueuse digestive. Cette absorption va être à l'origine d'effets secondaires : nausées, vomissements, goûts métalliques, éruptions ou rash cutanés, effet antabuse lors de la prise d'alcool, et exceptionnellement des signes cutanéomuqueux (urticaires, prurit) et des signes neurologiques (céphalées, vertiges). De rares cas de neuropathie périphérique en cas de traitement prolongé ont également été reportés. De plus, on peut observer une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit (46).

Jusqu'à l'apparition du clone hypervirulent 027 dans les années 2000, l'efficacité du métronidazole *per os* retrouvé dans différents essais cliniques était d'environ 95%. Depuis l'émergence de ce clone hypervirulent 027, en raison de la sévérité plus importante des infections rapportées, les études les plus récentes montrent une augmentation des échecs thérapeutiques avec le métronidazole (12).

Plusieurs équipes ont montré des souches de sensibilité diminuée ou résistantes au métronidazole. En 2005, Musher et al. ont démontré que les CMI du métronidazole par rapport aux souches isolées d'échecs cliniques n'étaient pas différentes de celles qui ont répondu au traitement (43). En 2005, une étude européenne a montré que les souches de *C. difficile* analysées étaient inhibées par 0,5 µg/mL de métronidazole. Une équipe espagnole a montré en 2008 une résistance au métronidazole de 6,3% des souches isolées dans leur hôpital (47). Une étude réalisée aux USA en 2016, a même trouvé une résistance au métronidazole de l'ordre de 47.5% (48). En revanche, dans une étude réalisée la même année par Kociolek, il n'y avait pas de souches résistantes au métronidazole. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée aux USA sur des selles qui avaient été congelées. La concentration critique utilisée pour le métronidazole était basée sur celle du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et non pas sur celle de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). S'agissant de la seule étude qui ne montre pas de résistance au métronidazole, il serait intéressant de refaire une étude pour mieux comprendre ce résultat (49).

Il est intéressant de noter que cette résistance est instable car les souches redeviennent sensibles après une étape de congélation - décongélation. Néanmoins après une incubation prolongée, des colonies résistantes apparaissent de nouveau dans la zone d'inhibition. Cette résistance hétérogène n'est pas due aux gènes *nim* impliqués chez d'autres espèces bactériennes dans les résistances au métronidazole. Des souches de sensibilité intermédiaire au métronidazole ont été mises en évidence chez les souches de PCR 001 et 027. Ces souches sont inquiétantes car une faible élévation de la CMI peut suffire à rendre les faibles concentrations fécales de métronidazole inefficaces sur les formes végétatives.

Il y a moins de données sur l'administration intra-veineuse du métronidazole. Mais des concentrations allant de 6,3 à 24 µg/g ont été retrouvées dans les selles des patients. L'élimination biliaire du métronidazole et son exsudation dans la lumière du colon à partir du compartiment sanguin sont suffisantes pour atteindre des taux thérapeutiques dans la lumière colique.

## 1.2. Vancomycine

La vancomycine (Figure 22) est un antibiotique glycopeptide dont l'activité bactéricide s'exerce par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. Il n'existe pas de résistance croisée entre la vancomycine et les autres familles d'antibiotiques (50). La concentration critique qui sépare les souches sensibles des souches résistantes est de 2 mg/l.

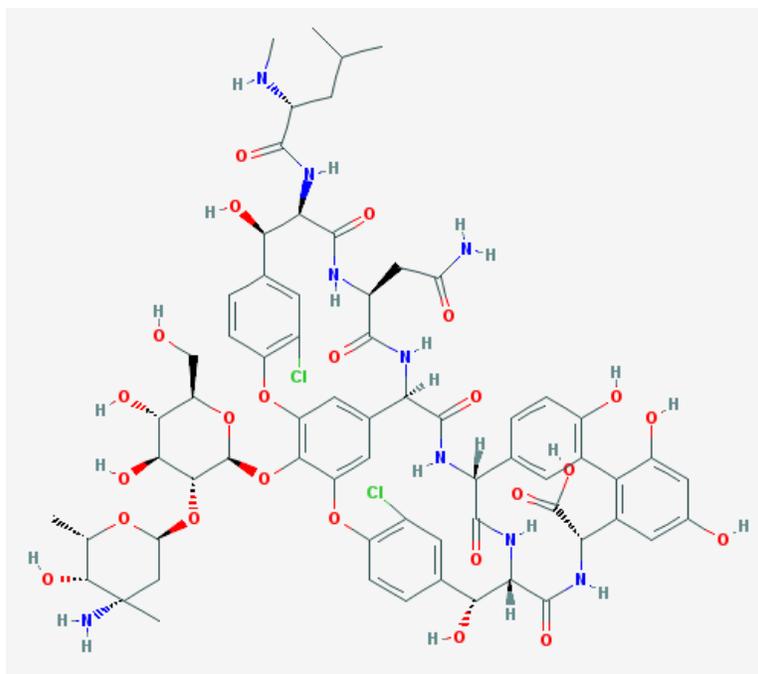


Figure 22: Structure chimique de la vancomycine

La vancomycine est un antibiotique habituellement administré par voie injectable. Sa diffusion est bonne dans le liquide pleural, synovial, péritonéal et péricardique; par contre, elle est nulle dans le liquide céphalo-rachidien lorsque les méninges sont saines, de diffusion aléatoire lorsque les méninges sont inflammées. La vancomycine n'est pas métabolisée dans l'organisme. Environ 90 % de la dose injectée est excrétée par le rein sous forme active (dont 75 % en 24 heures).

*In vitro*, la CMI de la vancomycine sur *C. difficile* varie entre 0,75 et 2 µg/mL. Une étude a montré que 3% des souches avaient une sensibilité diminuée à la vancomycine sans pouvoir toutefois établir un rapport avec les échecs cliniques (12). Les concentrations de vancomycine mesurées dans les selles vont jusqu'à 3100 µg/g, ce qui suggère que les niveaux de résistance n'ont probablement pas de conséquence clinique majeure.

L'administration orale de Vancomycine (125 mg, 4 fois par jour pendant 10 à 14 jours) a démontré une meilleure efficacité clinique et également microbiologique. Par contre, aucune différence n'a été mise en évidence entre un traitement avec 500mg/j et 2g/j. Le traitement habituel est donc l'administration de 125mg quatre fois par jour sauf en cas d'iléus où l'on veut dans ce cas obtenir rapidement une forte concentration de vancomycine dans la lumière colique et on va administrer la vancomycine par sonde nasogastrique. La vancomycine administrée par voie orale est peu absorbée par la muqueuse digestive et ne va donc pas induire les effets indésirables observés lors d'une administration par voie intraveineuse d'ototoxicité et de néphrotoxicité.

L'efficacité clinique de la vancomycine est démontrée en cas de première ICD, toutefois un taux de récurrence de 20% a été montré dans plusieurs études (51).

Les inconvénients majeurs de la vancomycine sont un coût élevé, l'absence de la forme orale en France, et le risque potentiel d'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine (VRE).

### 1.3. Fidaxomicine

La fidaxomicine (Figure 23) est un antibiotique de type lactone macrocyclique à spectre étroit. La fidaxomicine est bactéricide et inhibe la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase bactérienne. Comme les rifamycines, la fidaxomicine va agir en inhibant la transcription mais à un stade plus précoce. Elle inhibe la sporulation de *C. difficile in vitro*. La concentration critique clinique n'est pas pertinente car il s'agit d'un médicament à action locale.

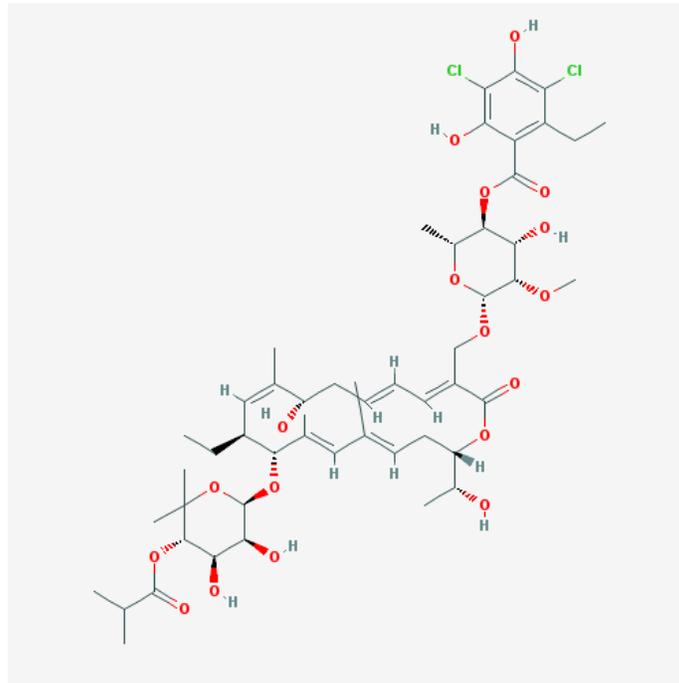


Figure 23: Structure chimique de la fidaxomicine

Les CMI<sub>90</sub> de la fidaxomicine et de son principal métabolite l'OP-1118, pour *C. difficile* sont respectivement de 0,25 mg/l et 8 mg/l.(52). L'absorption digestive est très faible, et les études cliniques ont montré un faible impact sur la flore intestinale et un très bon profil de tolérance.

Les dernières études de comparaison entre la vancomycine et la fidaxomicine datant de 2017 semblent montrer une efficacité thérapeutique supérieure de la fidaxomicine pour des ICD

faibles à modérées (42). De plus, la fidaxomicine permet d'obtenir un taux plus faible de récurrences après traitement (51).

Les points forts de la fidaxomicine sont sa spécificité sur les bactéries à Gram positif tout en préservant l'activité barrière du microbiote intestinal, sa forte concentration dans les selles après une administration orale (non absorption) et son action régulatrice sur la sporulation et la régulation des toxines. Néanmoins, en raison de son coût élevé (supérieur au métronidazole et à la vancomycine), ce traitement est surtout recommandé chez les patients à fort risque de rechute (53). Depuis 2011 la fidaxomicine est autorisée en Europe pour le traitement contre *Clostridium difficile*.

Les différences d'efficacité entre ces trois traitements antibiotiques sont faibles, et le métronidazole reste le traitement de choix du fait de son coût plus faible que tous les autres antibiotiques actuellement sur le marché (42).

## 2. Traitement des récurrences

On considère qu'il y a une récurrence lorsque les symptômes de l'épisode précédent ont été guéris à la fin du traitement initial, et lorsque l'ICD ré-intervient dans les 8 semaines après le début de l'épisode précédent. En pratique, il est difficile de différencier une rechute d'une récurrence (retour des symptômes d'une infection à *C. difficile* déjà présente ou réinfection par une souche différente) (25).

### 2.1. Antibiothérapie prolongée à doses décroissantes de vancomycine

Une récurrence répond généralement bien à une nouvelle cure identique au traitement de base (métronidazole, vancomycine ou même simple arrêt de l'antibiotique en cause). Toutefois quelques patients vont avoir des récurrences multiples qui vont être un vrai challenge thérapeutique. Il n'y a pas d'approche consensuelle pour ces patients mais des schémas thérapeutiques ont été proposés (Figure 24). Ils devraient théoriquement éradiquer progressivement toutes les formes sporulées de *C. difficile*. En effet, lors de l'arrêt du traitement à la vancomycine, les formes sporulées vont pouvoir retourner à l'état végétatif puis être tuées lors de la dose suivante de vancomycine. Ainsi il est recommandé d'administrer la première semaine: 125mg/4 fois par jour, la deuxième semaine: 125mg/ 2 fois par jour, la troisième semaine: 125mg par jour, la quatrième semaine: 125mg tous les 2 jours, et enfin la cinquième semaine: 125mg tous les 3 jours.

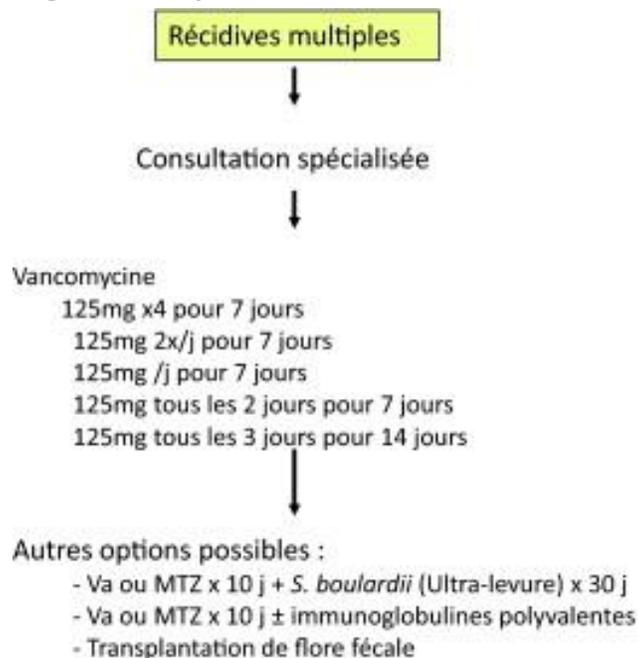


Figure 24: Traitements des récurrences multiples d'infections à *Clostridium difficile* (12)

## 2.2. Fidaxomicine

La fidaxomicine a été reconnue pour avoir une efficacité similaire à la vancomycine pour résoudre les rechutes d'infections à *C. difficile*. De plus, les dernières études montrent que la fidaxomicine diminue le risque d'une récurrence aux ICD après une première rechute (54) (55). Néanmoins sachant qu'il n'y a pas d'essais contrôlés randomisés prospectifs de l'efficacité de la fidaxomicine chez les patients à multiples récurrences d'ICD, la vancomycine reste le traitement de référence en cas de rechutes.

## 2.3. Combinaison de vancomycine et dérivés de la rifamycine

Plusieurs études depuis 1987 montrent l'efficacité d'une combinaison de vancomycine et de rifampicine après des rechutes non contrôlées réfractaires à la vancomycine et au métronidazole (12). De plus récentes études ont également montré l'efficacité de traitement par vancomycine puis par rifaximine 400 à 800 mg par jour pendant deux semaines. Cependant, une émergence de résistance à la rifaximine de l'ordre de 14.5% dans le traitement des ICD semble limiter son utilisation future (12).

### 3. Autres antibiotiques

D'autres antibiotiques ont été testés pour les traitements des ICD et semblent avoir plus ou moins la même efficacité que le métronidazole et la vancomycine dans le cas d'infections primaires ou de récurrences à *C. difficile*.

#### 3.1. Teicoplanine

Antibiotique glycopeptique bactéricide, il est administré à une posologie de 100 à 200 mg deux fois par jour. La teicoplanine semble plus efficace que la vancomycine pour le traitement des ICD et semble permettre également un taux de rechutes plus faible (12). Les plus récentes études semblent montrer que la teicoplanine peut être la molécule de choix pour les ICD modérées à sévères. La teicoplanine a des taux de rechute plus faibles que l'acide fusidique, et des taux également plus faibles de persistance des toxines à la fin de la thérapie comparé à l'acide fusidique et au métronidazole (56). Toutefois, les évidences étant faibles, d'autres études sont recommandées. De surcroît, la teicoplanine étant un antibiotique peu cher, une étude comparant l'efficacité des deux antibiotiques les moins chers : le métronidazole et la teicoplanine serait intéressante afin d'établir une recommandation claire (42).

#### 3.2. Bacitracine

C'est un antibiotique polypeptidique qui a une activité contre les bactéries à Gram positif. La bacitracine a une bonne activité *in vitro* et est peu absorbée par la muqueuse digestive. Les études comparant la bacitracine à la vancomycine montrent une efficacité similaire mais la bacitracine élimine moins bien *C. difficile* et il va rester plus de spores de *C. difficile* dans les selles. Enfin, le taux de rechute est supérieur à 34%. Du fait de ces résultats décevants, de son prix élevé et de son goût désagréable, la bacitracine n'est pas recommandée dans le traitement des ICD sauf en cas d'allergie à la vancomycine ou au métronidazole (12). De plus, les derniers essais ont rapporté une augmentation de la résistance à cette molécule et limite donc son intérêt clinique (56).

#### 3.3. Acide fusidique

L'acide fusidique est généralement utilisé dans les infections à staphylocoque doré ; plusieurs études ont également montré son efficacité dans le traitement des ICD. Les traitements à

l'acide fusidique *per os* (0.5 à 1 g/j, pendant sept à dix jours) semblent être associés à un plus fort taux de rechutes ainsi qu'à de plus nombreux effets indésirables (troubles gastro-intestinaux) que la vancomycine ou le métronidazole (12). Les derniers essais ont rapporté une augmentation de la résistance à cette molécule et limitent donc son intérêt clinique (56).

### 3.4. Tigécycline

La tigécycline a un spectre d'action très large, et des petites études récentes montrent une efficacité de cette molécule dans le cas de sévères ICD récurrentes réfractaires au métronidazole et à la vancomycine (57). Toutefois, de plus larges études sont nécessaires avant de vraiment proposer la tigécycline en traitement des ICD sévère récurrentes.

### 3.5. Dérivés de la Rifamycine : Rifampicine, Rifaximine, Rifalazil

Les dérivés de la rifamycine ont une très bonne activité *in vitro* sur les souches de *C. difficile*. Antibiotique de la classe des rifamycine, la rifaximine possède un large spectre, c'est un antibactérien non absorbé utilisé pour le traitement des ICD moyennes à modérées résistantes au métronidazole (58) ou utilisé en traitement post-vancomycine chez les patients à multiples rechutes présentant des échecs aux traitements précédents (56).

Des résistances commencent à être rapportées dans la littérature ce qui pourra limiter leur intérêt et utilisation clinique dans le futur.

### 3.6. Nitazoxanide

Habituellement utilisée contre les infections parasitaires digestives, cette molécule bloque les voies du métabolisme anaérobie et présente une bonne activité *in vitro* contre *C. difficile*. Deux tiers de la molécule sont sécrétés dans les fèces sous forme de métabolite actif : le tizoxanide. Des essais comparant le nitazoxanide (500mg, deux fois par jours, pendant sept jours) au métronidazole ou à la vancomycine ont montré un taux de guérison clinique et de rechute similaire (59). Il est également efficace pour traiter les patients en échec thérapeutique après le métronidazole et a montré une bonne efficacité clinique avec un taux de guérison de l'ordre de 66% (12).

## 4. Probiotiques

Les probiotiques sont des bactéries non pathogènes vivantes capables de coloniser l'intestin humain et lorsqu'ils sont administrés chez l'homme, d'apporter un effet bénéfique pour la santé. L'utilisation de probiotiques permet la reconstruction de la flore de la barrière colique ce qui empêche la croissance de *C. difficile* et est susceptible d'entraîner une réduction des diarrhées associées aux antibiotiques (60). Certains probiotiques ont également d'autres mécanismes d'actions, comme la production de bactériocines, la stimulation de la réponse immunitaire, la production de protéases détruisant les toxines ou l'interférence avec le site de fixation des toxines (61).

Le probiotique est administré en complément du traitement antibiotique standard pour le traitement ou la prévention des rechutes (62). Toutefois les probiotiques sont à utiliser avec précaution dû à de potentiels transferts de micro-organismes.

L'efficacité des probiotiques semble être souche-dépendante ; les plus fréquemment utilisés sont *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii* et une combinaison de *L. acidophilus CL1285*, *L. casei LBC80R* et *L. rhamnosus CLR2 (Bio-K+)*.

### 4.1. *Saccharomyces boulardii*

Le probiotique qui semble avoir le plus de potentiel en tant qu'adjuvant de traitement des rechutes d'ICD est *Saccharomyces boulardii*. Le mécanisme d'action de *S. boulardii* dans les ICD est la sécrétion d'une protéase qui va détruire les toxines A et B de *C. difficile* et également inhiber les sites de fixation des récepteurs (63). *S. boulardii* est efficace pour lutter contre les rechutes lors de premiers cas d'infection à *C. difficile*, mais son efficacité pour lutter contre les rechutes chez des patients à multiples ICD n'est pour l'instant pas démontrée (63).

### 4.2. *Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)*

C'est une souche résistante aux acides et aux biles isolées des fèces humaines, très utilisée surtout dans la population pédiatrique. Ce probiotique améliore l'immunité intestinale et entraîne une diminution des défauts de perméabilité intestinale. Les études montrent une diminution des risques d'ICD, notamment chez les enfants avec l'utilisation de ce probiotique (63).

#### 4.3. Combinaison de trois souches de *Lactobacillus* (*L. acidophilus* CL1285, *L. casei* LBC80R et *L. rhamnosus* CLR2)

Les différentes souches constituant ce probiotique ont une activité antimicrobienne contre les isolats de *C. difficile* et neutralisent ses toxines *in vitro*. Dans différents essais et analyses rétrospectives, cette combinaison a montré une efficacité pour lutter contre les ICD, les patients traités par ce probiotique avaient un taux plus faible d'incidence d'ICD que les patients sous placebo (63).

Toutefois, du fait du manque d'études sur le sujet et du risque potentiel d'infection sanguine, l'administration systématique de probiotique en même temps qu'un antibiotique pour traiter une rechute ou un premier épisode d'ICD n'est pas recommandé d'après les dernières recommandations européennes (24).

## 5. Anticorps monoclonaux

Un des facteurs de risque majeur de développer une ICD est la présence d'un faible taux d'anticorps contre la toxine A de *C. difficile*. Les immunoglobulines ont donc été étudiées dans le traitement et la prévention des ICD. Il s'agit majoritairement de gammaglobulines polyvalentes humaines administrées par perfusion de 200 à 400 mg/kg sous forme de dose unique ou répétée. Les IgG antitoxine A vont passer dans la lumière intestinale suite à l'inflammation colique. Ce traitement, qui a prouvé son efficacité dans le traitement des formes sévères d'ICD et des colites réfractaires à *C. difficile*, est toujours donné en complément d'un traitement standard de métronidazole ou vancomycine (64). Différentes études ont été réalisées pour étudier l'efficacité, la posologie, la fréquence et le délai d'administration des IgG. Le taux de succès thérapeutique est variable d'une étude à l'autre, ce qui ne permet pas à l'heure actuelle de donner un consensus scientifique clair et précis sur l'utilisation de ce traitement dans la lutte contre les ICD (65). Des études ont montré que l'administration d'IgA sécrétoires extraites de vaches immunisées par les toxines A et B, *per os* pendant 15 jours, suite à un traitement standard permet de réduire fortement les taux de rechutes.

En 2010, une étude multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo a démontré l'intérêt de l'utilisation de deux anticorps monoclonaux contre les toxines A et B pour la prévention secondaire des ICD. Cette étude a montré que des patients traités par métronidazole ou vancomycine, et après avoir reçu une perfusion d'immunoglobulines (10m/Kg) avaient des taux de récurrences uniquement de 7% alors que le groupe placebo avait un taux de récurrences de 25%. Ce traitement par anticorps semble efficace quel que soit l'antibiotique utilisé, qu'il s'agisse d'une souche 027 ou non, d'un premier épisode ou de multiples récurrences (66).

Le bezlotoxumab est une solution injectable qui a été approuvée par la FDA en octobre 2016 et qui est en cours d'évaluation auprès de l'EMA. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain IgG, qui se lie à la toxine B de *C. difficile*, inhibe la liaison de la toxine B aux colonocytes et neutralise la toxine. Il est notamment indiqué pour réduire les récurrences d'ICD chez les patients à fort risque d'ICD (67).

## 6. Chirurgie

Pour les cas compliqués d'infections à *C. difficile*, la chirurgie peut être recommandée. L'opération chirurgicale est en effet nécessaire chez les patients avec des ICD fulminantes qui n'ont pas répondu aux traitements, et qui évoluent vers une toxicité systémique, une dilatation toxique du colon, ou une perforation intestinale. La colectomie partielle avec préservation du rectum et confection d'une iléostomie de dérivation est le traitement opératoire standard pour les cas de colite fulminante. Une revue systématique des études a montré que l'opération la plus commune chez les patients avec des ICD était la colectomie totale avec la réalisation d'une iléostomie de dérivation (Figure 25) (1). Le taux de mortalité suite à des chirurgies d'urgence d'une ICD compliquée est de l'ordre de 19 à 71% suivant l'état clinique du patient au moment de la chirurgie (68). Néanmoins, une colectomie en cas d'ICD fulminante est associée à une mortalité moins importante et reste préférable plutôt que de continuer le traitement médical actuel lorsqu'il n'y a pas d'amélioration du patient. Plus la colectomie sera réalisée tôt, plus les chances de survie seront importantes (1). Les facteurs de risque de mortalité suite à une colectomie sont : le développement de choc (besoin de vasopresseur), l'augmentation des lactates ( $\geq 5\text{mM}$ ), les changements d'état mental, l'insuffisance rénale, et le besoin en pré-opératoire d'intubation ou ventilation.

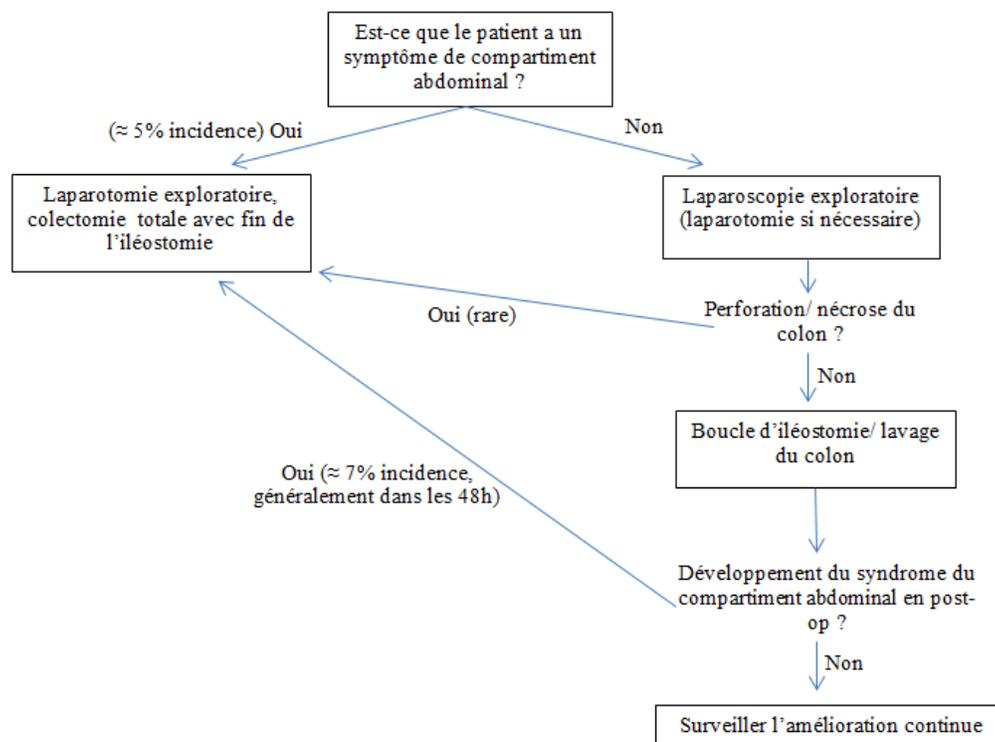


Figure 25: Schéma de la stratégie opératoire en cas d'ICD sévère (1)

Des stratégies moins invasives sont à l'étude afin de préserver le colon. Une étude a démontré qu'une boucle d'iléostomie et un lavage du colon suivi par l'administration par intraveineuse de métronidazole et de vancomycine est une alternative efficace à la colectomie totale. De plus, cette méthode entraîne une réduction de la mortalité dans les cas d'ICD sévère (69). Cette approche chirurgicale consiste à une création d'une boucle d'iléostomie par laparoscopie. Le colon va ensuite être lavé par l'iléostomie avec un volume élevé de polyéthylène glycol 3350 ou avec une solution d'électrolyte et l'effluent collecté via un drainage rectal. Un cathéter va être placé dans le membre efférent de l'iléostomie afin d'administrer la vancomycine. Le patient recevra en plus du métronidazole par voie intraveineuse pendant 10 jours (Annexe 7). Cette stratégie est considérée comme traitement alternatif à la colectomie totale uniquement chez certains types de patients (déconseillé pour les patients avec des risques de colons ischémiques, nécrose ou perforation).

## 7. Transplantation de microbiote fécal

### 7.1. Généralités sur la transplantation

La transplantation fécale est l'administration d'une dilution de flore fécale d'un donneur sain par sonde gastrique ou par lavements à un patient afin de le traiter contre une pathologie. Bien que difficilement acceptable par les patients, elle est particulièrement efficace pour traiter les colites réfractaires ou les multiples rechutes. Les avantages de la transplantation fécale ont été observés dès 1958, mais du fait de sa difficile acceptation chez les patients, elle n'est encore que peu utilisée. De nombreuses études ont pourtant montré que les patients avec des récurrences d'ICD avaient un microbiote intestinal perturbé, et que la réintroduction de bactéries normales par le donneur de selles va justement corriger cette disproportion en rééquilibrant la flore intestinale et en restaurant la résistance à la colonisation (28).

Vu l'état actuel des connaissances et l'absence d'un rapport clair bénéfice-risque, la transplantation fécale en France est uniquement réservée aux situations graves ou rares, en cas d'échec de traitement conventionnel ou en absence d'alternative thérapeutique disponible et appropriée. Le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF) recommande cette procédure après la seconde récurrence (70). Il n'existe pas de situation contre-indiquant la transplantation même chez les patients immunodéprimés (70).

### 7.2. Déroulement d'une transplantation

Le microbiote fécal est considéré comme un médicament, sa préparation doit donc être réalisée sous la responsabilité de la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé en France (11).

Le traitement se déroule en trois étapes (Figure 26):

- Une antibiothérapie :

Généralement par vancomycine *per os* pendant 4 jours minimum avant la transplantation. Un délai de 24 à 72h entre la fin de la vancomycine et la transplantation peut être respecté mais n'est pas obligatoire. Des études sont en cours pour utiliser la fidaxomicine en prétraitement.

- La préparation colique :

La préparation colique est réalisée la veille par l'administration de 4 litres d'une solution de préparation colique à base de macrogol (PEG 3350 ou 4000) associé à des électrolytes.

- L'administration de la suspension fécale elle-même :

Elle s'effectue par lavement, au cours d'une coloscopie ou par sonde nasoduodénale. Cette dernière voie n'est pas recommandée chez les patients à risque de vomissement ou de régurgitation.

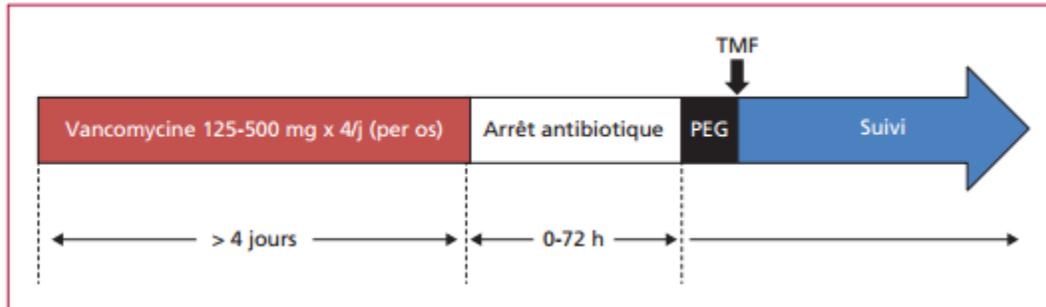


Figure 26: Séquence thérapeutique de la transplantation (70)

La transplantation présente des risques à court terme comme les risques allergiques ou infectieux, ou à plus long terme. Afin de diminuer les risques de transmission d'agents pathogènes (bactéries, virus, parasites) du donneur vers le receveur, la transplantation doit être particulièrement surveillée. Les donneurs vont donc être rigoureusement sélectionnés et interrogés lors d'un entretien médical (Tableau VIII) et un dépistage obligatoire d'agents infectieux sera fait sur le sang et les selles des donneurs. Les tests de dépistages de maladies transmissibles sont listés en Annexe 8, et le profil 'idéal' du donneur en Annexe 9.

INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Donneur avec une <b>pathologie chronique connue</b></li> <li>▪ Antécédent de <b>fièvre typhoïde</b></li> <li>▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don</li> </ul>	Donneurs avec antécédents familiaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>- MICI (lien de parenté)</li> <li>- maladies auto-immunes (lien de parenté)</li> <li>- cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)</li> </ul>
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un <b>traitement curatif au long cours</b>	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don <sup>3</sup>
Voyages	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Séjour en zone intertropicale</b> au cours des 3 mois précédant le don</li> <li>▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale</li> <li>▪ <b>Hospitalisations à l'étranger</b> de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)<sup>1</sup></li> </ul>	/
Âge	Donneur mineur <sup>2</sup>	Donneur âgé (>65 ans) <sup>4</sup>
Statut pondéral	/	Donneur avec IMC>30 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Afin d'éviter le portage de bactéries multirésistantes - cf. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des «Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe), Haut Conseil de Santé Publique, Juillet 2013

<sup>2</sup> En l'absence d'arguments scientifiques, il convient de ne pas inclure les mineurs, en application des principes généraux régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain (art. L. 1241-2 du CSP) et de l'art. L. 1121-7 du CSP applicable dans le cadre des recherches biomédicales

<sup>3</sup> Pour des raisons d'efficacité : le microbiote pouvant être altéré

<sup>4</sup> Chez le sujet âgé d'une part, le microbiote peut être modifié et d'autre part, le risque de co-morbidités est plus important

<sup>5</sup> D'une part, les personnes obèses présentent un microbiote modifié et d'autre part, de premiers résultats précliniques ont montré qu'il est possible de transférer via le microbiote des pathologies telles que l'obésité et le diabète

Tableau VIII: Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles) (11)

Le donneur va également être sensibilisé au risque de contamination jusqu'au jour du don et un second questionnaire plus léger avec un autre entretien médical sera effectué le jour du don (Tableau IX).

CRITERES DE NON INCLUSION	INCLUSION SUR LA BASE D'UNE APPRECIATION INDIVIDUELLE
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Episode de diarrhée</b> (&gt;3 selles molles à liquide /j) chez le donneur ou les membres de son entourage</li> <li>▪ Situations à <b>risque de contamination</b> :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Voyage à l'étranger</b></li> <li>- <b>Contact avec du sang humain</b> (piercing, tatouage, piqûre, plaie, projection, soins dentaires...)</li> <li>- <b>Comportement sexuel à risque</b></li> <li>- <b>Présence de lésions anales</b> (afin de limiter le risque de transmission du virus du papillome humain et des virus de l'herpès)</li> </ul> </li> </ul>	<b>Recherche des évènements suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Consultation médicale (motif)</li> <li>▪ Maladie contractée (laquelle, date et durée)</li> <li>▪ Prise de médicaments (lesquels, date de la dernière prise)</li> </ul>

Tableau IX: Questionnaire de sélection/ Evènement depuis la visite de présélection (11)

Le délai entre les selles du dépistage et les selles fraîches pour le don doit être le plus court possible. Pour le don, les selles doivent être moulées et l'examen macroscopique doit être normal, c'est-à-dire une absence d'urine, de sang et de pus.

La chronologie de la transplantation est résumée en Figure 27.

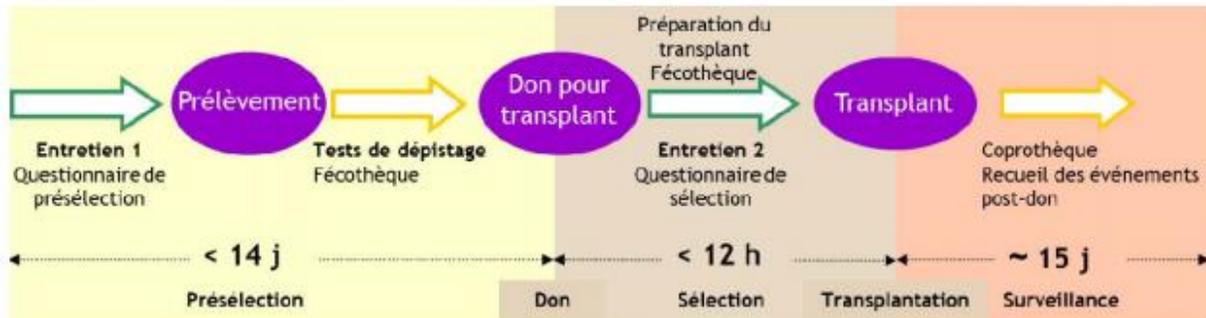


Figure 27: Chronologie de la transplantation du microbiote fécal en absence de congélation (11)

Une seconde transplantation peut être recommandée en cas d'échec ou de récurrence après une première tentative.

En 2017, l'ANSM a renforcé les mesures de sécurité pour la transplantation fécale (11):

- Le délai entre le 1<sup>er</sup> prélèvement destiné au dépistage et le 2<sup>ème</sup> pour le receveur a été multiplié par deux pour le passer de 7 à 14j. Ce délai doit également être respecté en cas de dons répétés ;
- La mise en place de dépistage de nouveaux agents infectieux chez le donneur : dans le sang recherche d'amibiase, et dans les selles d'entérocoques résistant aux glycopeptides et de *Campylobacter sp* ;
- L'ajout du test de dépistage du cancer colorectal chez les donneurs de plus de 50 ans.

Malgré tout, une éventuelle transmission d'agent pathogène et les risques théoriques liés aux procédures sont toujours possibles et le receveur doit donc signer un consentement libre et éclairé.

## 8. Traitement des porteurs asymptomatiques

Il n'y a pas d'intérêt à traiter les patients porteurs asymptomatiques. Premièrement, ces patients porteurs ne sont pas plus à risque de faire une infection à *C. difficile*. Deuxièmement le métronidazole et la vancomycine ne sont pas efficaces pour éliminer définitivement *C. difficile* (71). Enfin les porteurs asymptomatiques sont une source de dissémination beaucoup plus faible que les porteurs symptomatiques.

## 9. Traitement des ICD chez l'enfant

Comme chez l'adulte, la première mesure à prendre est l'arrêt de l'antibiothérapie incriminée. Les ICD étant généralement faibles à modérées chez les enfants, cette mesure est généralement suffisante. Les ICD pédiatriques semblent mieux répondre au métronidazole et les ICD chez les adultes à la vancomycine (14). Le traitement de référence sera donc le métronidazole par voie orale à une dose de 30mg/kg/jour en quatre administrations pendant 10 à 14 jours (72). Dans le cas d'ICD sévères ou de récurrences fréquentes, la vancomycine sera la molécule de choix avec une posologie de 40mg/Kg/jour en 4 administrations. Les rechutes d'ICD ne sont toutefois que rarement reportées chez les enfants (20).

Une méta-analyse de 2013 a mis en évidence que l'utilisation de probiotiques, notamment les souches de *S. boulardii* et de *L. rhamnosus* GG permettait de réduire significativement les ICD chez les enfants (14,61). Le probiotique le plus utilisé dans les traitements des ICD chez l'enfant est le *Lactobacillus rhamnosus* GG (63).

Des études supplémentaires sur l'efficacité d'autres souches de probiotiques dans la prévention des ICD chez les enfants sont nécessaires.

## 10. Recommandations

En 2014, la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) a fait un schéma (Figure 28) qui regroupe les différents traitements contre les ICD actuellement disponibles et recommandés, en incluant la qualité des preuves (QoE : de I à III) et la force des recommandations (SoR : de A D).

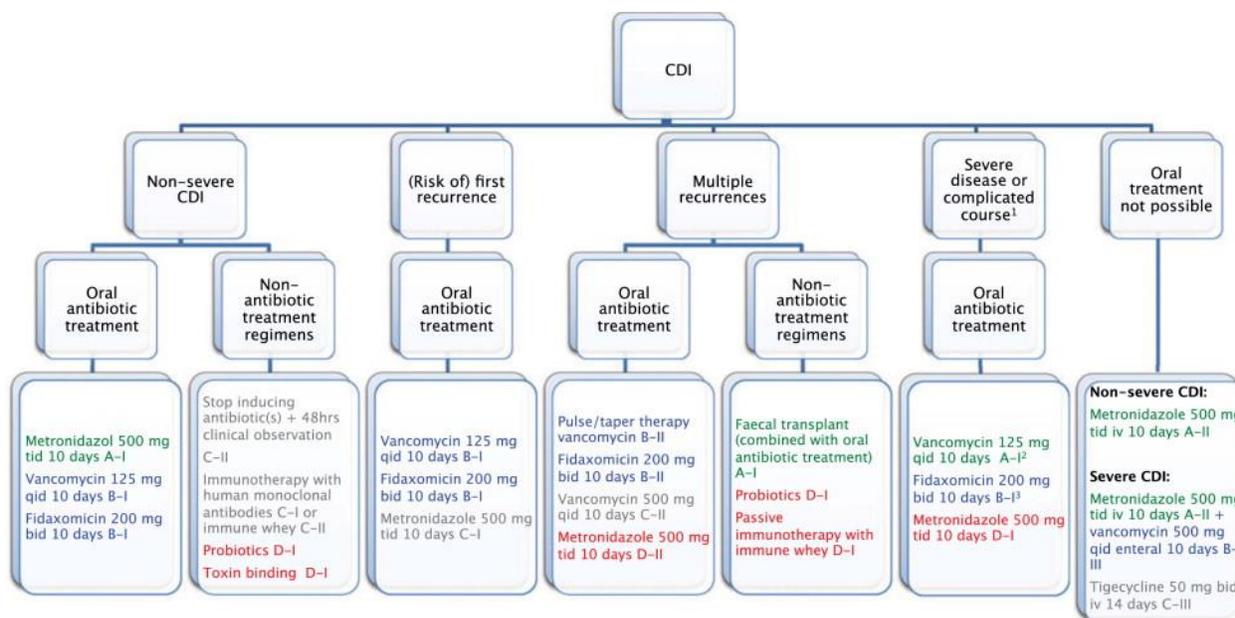


Figure 28: Recommandations générales de l'ESCMID 2014 (24)

A noter :

- Pour les ICD sévères ou compliquées : la chirurgie n'est pas indiquée dans ce schéma
- On peut considérer d'augmenter la dose orale de vancomycine jusqu'à 500mg quatre fois par jours pendant dix jours (B-III)
- Il n'y a pas d'évidence qui justifie l'utilisation de fidaxomicine pour les ICD qui engagent le pronostic vital (D-III)

Force des recommandations

(SoR) A = vert (forte recommandation)

(SoR) B = bleu (recommandation moyenne)

(SoR) C = gris (faible recommandation)

(SoR) D = rouge (non recommandé)

## 11. Traitements en cours de développement

Il y a 20 ans, l'intérêt de développer de nouveaux traitements était très faible dû à la bonne réponse clinique au métronidazole et à la vancomycine. Les récurrences étaient fréquentes mais aisément gérables et les cas d'ICD sévères étaient très peu fréquents. Depuis l'émergence du nouveau clone hypervirulent O27, la résistance aux traitements actuels ainsi que les risques de rechutes ou récidives n'ont cessé d'augmenter et de poser des difficultés (56).

Cela pousse les chercheurs et laboratoires pharmaceutiques à trouver de nouvelles solutions de traitements et de nouveaux schémas thérapeutiques pour lutter contre les infections à *C. difficile* (73).

D'après la plateforme de recherche clinicaltrial.gov au 24 juillet 2017, il y a 240 études cliniques sur *Clostridium difficile* dont 44 en cours de recrutement et 13 qui n'ont pas encore commencé leurs recrutements (Annexe 10) (74).

Sur les 44 études en cours, la répartition des sujets est la suivante (Tableau X) :

Sujets des études	Nombres d'études
Transplantation fécale	21
Antibiotiques (Vancomycine, Fidaxomicine, Cadazolid)	8
Probiotiques	5
Vaccins	2
Chirurgie	1
Lavage gastrique	1
Mesure de l'incidence	4 (dont 2 sous IPP, et 1 sur la gestion antimicrobienne)
Observationnelle (chez patients post-transplantation)	1
Diagnostique	1

Tableau X : Essais cliniques en cours sur *C. difficile* (74)

D'après ce tableau, on peut voir que de nombreux essais sont en cours sur la transplantation fécale; s'agissant en effet d'une technique encore assez récente, de plus amples études sont nécessaires afin de mieux comprendre cette nouvelle option thérapeutique.

Il est également intéressant de noter que des études sur la prévention des ICD se développent de plus en plus, avec notamment deux études sur des vaccins, des études sur les probiotiques ainsi que des études sur l'impact de la gestion antimicrobienne sur l'incidence des ICD.

### 11.1. Cadazolid

Parmi les molécules en voie de développement, le cadazolid, antibiotique de la famille des oxazolidinones a eu des résultats encourageants en phase I et II, toutefois les résultats de phase III sortis en juin 2017 sont mitigés et le laboratoire pharmaceutique fait de plus amples recherches (75). Cet antibiotique agit en inhibant la synthèse des protéines de *C. difficile*, entraînant la suppression de la production de toxines (76).

### 11.2. Ramoplanine

L'action de la ramoplanine s'apparente à l'action de la vancomycine. Cette bactérie va bloquer la biosynthèse du peptidoglycane de la paroi de *C. difficile* en inhibant la conversion du lipide I en lipide II. Il va notamment agir sur des bactéries résistantes à la vancomycine. Cet antibiotique est toujours en phase expérimentale (77).

### 11.3. Surotomycine

C'est un lipopeptide bactéricide administré par voie orale. Les essais de phase 2 ont démontré une efficacité similaire à la vancomycine et un taux de récurrences beaucoup plus faible (78). Toutefois les essais de phase 3 n'ont pas démontré une non infériorité de la surotomycine par rapport à la vancomycine (79).

### 11.4. Tolevamer

C'est un traitement particulièrement intéressant, car il s'agit d'un traitement non antibiotique. Il s'agit d'un polymère anionique à haut poids moléculaire qui va se lier avec les toxines A et B et les neutraliser (80,81). D'après des études de 2006, il a la même efficacité que la vancomycine dans les ICD moyennes à sévères, et semble associé à un faible taux de récurrence (12). Il a aussi été associé à une augmentation de risque d'hypokaliémie. Mais des études plus récentes de 2014, l'associent à une infériorité clinique comparé aux antibiotiques déjà sur le marché (82). Toutefois même s'il est inférieur cliniquement, son utilité pour réduire le taux de récurrences des ICD reste intéressante (12).

# Chapitre 4 : Prévention et contrôle des ICD

---

*C. difficile* est transmis par un contact humain ou par l'environnement. Il est majoritairement acquis après une exposition préalable à un antibiotique mais pas seulement. Le rôle des patients et des professionnels de santé porteurs asymptomatiques est encore peu clair. Toutefois, les dernières études semblent montrer qu'une sensibilisation des patients et du personnel de santé peut permettre de limiter les risques de propagation et de contamination.

## 1. Prévention de la transmission horizontale

Les ICD nosocomiales surviennent généralement suite à un traitement antibiotique. La prévention des ICD repose donc principalement sur une politique raisonnée d'utilisation des antibiotiques, mais d'autres moyens de prévention peuvent également être mis en place afin de diminuer les transmissions horizontales (Annexe 11).

### 1.1. Politique de la prescription raisonnée des antibiotiques

La politique de la prescription raisonnée des antibiotiques passe par des recommandations écrites, des audits réguliers, une réévaluation de l'antibiothérapie à la 48<sup>ème</sup> heure et un contrôle de la dispensation des antibiotiques.

Plusieurs études ont démontré le lien entre l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques et l'incidence des ICD : la clindamycine et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération surtout, mais aussi les macrolides, l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération, les fluoroquinolones et les bêta-lactamines (5). La réduction de certains de ces antibiotiques à risque entraîne une diminution significative de l'incidence des ICD (5).

De manière générale, pratiquement tous les antibiotiques peuvent induire des infections à *C. difficile*, même le métronidazole et la vancomycine qui sont les antibiotiques recommandés dans le traitement des ICD.

La réduction de prise ou de la durée de traitement par antibiotique, particulièrement des antibiotiques à haut risque, semble efficace pour diminuer l'incidence des ICD (18).

## 1.2. Traitements des sujets asymptomatiques

Environ 3% des adultes sont des porteurs asymptomatiques de *C. difficile* (5). L'acquisition nosocomiale de *C. difficile* est beaucoup plus fréquente que ne l'est l'infection. Si l'acquisition nosocomiale reste dans deux tiers des cas asymptomatique, les porteurs sains restent un problème car ils représentent un réservoir de germes qui peut contribuer à la dissémination de souches de *C. difficile* dans l'environnement (5). Le traitement des porteurs asymptomatiques n'est pour l'instant pas recommandé, toutefois il pourrait être à l'avenir un moyen de prévention de *C. difficile* en diminuant ce réservoir majeur de bactéries.

## 1.3. Les probiotiques

Les probiotiques sont utilisés en association dans le traitement des ICD mais également en prévention des ICD. Une méta-analyse démontre que l'utilisation de probiotiques en prévention des ICD semble entraîner une réduction importante des ICD sans pour autant augmenter les effets indésirables (83). L'administration de probiotiques comme *Saccharomyces boulardii* et leurs mécanismes d'action a été développée au chapitre 3 partie 4.

## 1.4. Vaccination

Plusieurs essais sont en cours pour développer des vaccins contre *C. difficile*. Différentes voies d'administration ont également été testées.

La plupart de ces essais sont basés sur le pouvoir immunogène des toxines TcdA et/ou TcdB. L'association entre l'augmentation des taux sériques d'anticorps IgG contre la toxine A et le portage asymptomatique de *C. difficile* constitue en effet un rationnel pour le développement de la vaccination. Aucun vaccin n'est encore sur le marché pour lutter contre *C. difficile* mais les résultats des essais cliniques en cours semblent plutôt encourageants. Deux essais de phase III sont actuellement en cours, un essai de Sanofi Pasteur et un essai de Pfizer.

### 1.4.1. Essai de Sanofi Pasteur

Il s'agit d'un essai clinique de phase 3 qui a pour objectif d'évaluer l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité d'un vaccin pour la prévention des ICD. C'est un essai qui a été lancé en août 2013 aux Etats-Unis et qui est maintenant en cours dans plus de 20 pays dans le monde, sur 16 500 patients, contre placebo. Pour rentrer dans l'étude, les patients doivent remplir les critères de l'un des deux groupes (74):

- Groupe 1 : patients qui ont eu au moins deux hospitalisations de plus de 24h dans les 12 derniers mois, et qui ont reçu un antibiotique systémique dans les 12 derniers mois
- Groupe 2 : patients avec une hospitalisation de plus de 72 heures prévue due à une chirurgie dans les 60 jours à venir.

Le candidat vaccin de Sanofi Pasteur est un vaccin anatoxine (comme le vaccin contre le tétanos et la diphtérie) qui cible les toxines produites par *C. difficile*. Il va stimuler le système immunitaire du sujet afin qu'il lutte contre les toxines lors d'une exposition à *C. difficile* et pourrait prévenir des futures ICD (84). La population cible de ce vaccin est composée d'adultes à risque, notamment les personnes âgées devant subir des interventions chirurgicales programmées, les patients en institution de long séjour, ainsi que les adultes qui ont des comorbidités qui nécessitent régulièrement des antibiotiques.

La FDA a autorisé Sanofi Pasteur en 2010 à faire partie du programme accéléré (fast-track) qui permet de faciliter le développement et d'accélérer l'évaluation des nouveaux médicaments et des nouveaux vaccins destinés au traitement ou à la prévention de maladies graves ou potentiellement mortelles et qui répondent à un besoin médical non satisfait.

#### 1.4.2. Essai de Pfizer

En janvier 2017, Pfizer a annoncé que l'essai de phase II sur le vaccin contre *C. difficile* avait été positif d'après les premières analyses. L'essai de phase III a donc été lancé en mars 2017.

C'est un essai sur environ 16 000 sujets contre placebo, les critères d'inclusion et d'exclusion sont moins exigeants que pour l'essai de Sanofi Pasteur. Il s'agit d'un vaccin recombiné en trois doses qui va stimuler les anticorps contre les toxines A et B (74).

La FDA a autorisé Pfizer en 2014 à faire partie du programme accéléré (fast-track).

#### 1.4.3. Essai de Valneva

Valneva, une société de biotechnologie française, développe également un vaccin contre *C. difficile*. Il s'agit d'un vaccin recombiné de protéines contenant des parties des toxines A et B. Ce vaccin a eu des résultats de phase II positifs en juillet 2016. Toutefois cette compagnie cherche des partenaires pour développer la phase III et aucun essai ne semble pour le moment programmé.

## 2. Contrôle des ICD

Un des éléments primordiaux pour la prise en charge des ICD est la rapidité du diagnostic. Une fois l'ICD identifiée, des mesures de protection doivent être mises en place le plus rapidement possible: isolement géographique, précautions d'hygiène supplémentaires (type « contact »), traitement cible. Cela peut permettre non seulement de diminuer l'intensité de la diarrhée, mais en plus de limiter la diffusion de *C. difficile* au sein d'un service. Cette mise en place de précautions supplémentaires doit aussi s'accompagner d'informations aux personnels soignants, au malade et à ses proches pour les informer des risques de transmission manuellement de *C. difficile*. Une signalisation claire avec les précautions à observer doit être mise sur la porte (5), et dû à la forte résistance des spores de *C. difficile* dans l'environnement, il faut également appliquer des mesures de désinfection spécifiques (Annexe 11).

L'environnement hospitalier est fréquemment contaminé par des spores de *C. difficile*, avec des taux de contamination variant de 9.7% à 58 % (16). Ce taux est variable en fonction de la méthode utilisée pour prélever les échantillons, de la qualité des désinfectants et de la présence ou non de diarrhée chez le patient. Le taux de contamination est plus important chez les patients ayant une ICD, que chez les patients asymptomatiques porteurs de *C. difficile*. Il est important de noter que des spores de *C. difficile* ont également été retrouvées dans la chambre de patients testés négativement à *C. difficile*, ce qui suggère une persistance des spores d'un ancien patient infecté. Cette persistance de spores semble contribuer à augmenter le risque de transmission inter-patients (15).

Le réel impact de l'environnement comme réservoir de *C. difficile* et son rôle dans l'infection du patient n'est pas encore clair, car il est difficile de déterminer si la contamination environnementale est une cause ou une conséquence de la diarrhée.

Les spores de *C. difficile* peuvent survivre des semaines voire des mois sur des surfaces inertes (16).

### 2.1. Isolement géographique

Afin d'éviter des transmissions croisées avec d'autres patients, les patient atteints d'ICD doivent être isolés dans des chambres individuelles ou regroupés dans le même secteur si l'isolement n'est pas possible.

De surcroît, les diarrhées peuvent souvent être inattendues et explosives, ce qui entraîne une dissémination importante des spores de *C. difficile* dans l'espace (15). Les mesures d'isollements sont donc nécessaires.

## 2.2. Renforcement de l'hygiène des mains

Les produits pour l'hygiène des mains comme les savons doux ou savons antiseptiques ont une efficacité faible sur *C. difficile* et les solutions hydro-alcooliques ne sont pas efficaces (l'alcool n'est pas sporicide). Les spores de *C. difficile* sont en effet hautement résistantes à beaucoup de désinfectants usuels et vont pouvoir persister plusieurs mois dans un hôpital. Toutefois, l'action mécanique du lavage semble déjà efficace pour éliminer une partie des spores sur les mains des patients (5).

L'usage des gants est également important et a entraîné une baisse significative de l'incidence des ICD (5). La fréquence de cultures positives de *C. difficile* sur les mains du personnel soignant est significativement liée à l'intensité de la contamination environnementale.

Le port des gants est donc conseillé avant de rentrer dans la chambre du patient, ils sont à jeter à la sortie et il faut ensuite se laver les mains, afin de limiter au maximum la dissémination.

## 2.3. Surblouses

Les blouses permettent d'éviter le contact direct avec le patient, notamment s'il est atteint de diarrhée ou d'incontinence. La surblouse à manche longue doit être mise dès l'entrée dans la chambre et retirée avant de la quitter.

## 2.4. Matériel de soins

*C. difficile* est souvent isolée sur du matériel de soins tels que les machines à ultrasons, les oxymètre de pouls, claviers d'ordinateur, appareils de pression sanguine, stéthoscopes et lampes torche (16). Il est donc préférable d'utiliser du matériel à usage unique ou individualisé chez les patients porteurs de *C. difficile*.

## 2.5. Désinfection des locaux

Le lit est le site le plus commun où l'on retrouve *C. difficile* et le sol est le lieu le plus contaminé en terme de nombre de colonies (15). Les spores de *C. difficile* sont également fréquemment retrouvées, sur les sièges des toilettes, éviers, boutons d'appel, rail de lit et téléphones.

Il y a un manque d'évidence considérant l'efficacité des détergents ou désinfectants pour le nettoyage des chambres des patients. Les désinfectants communément utilisés (comme les

composés à base d'ammonium quaternaire) sont inefficaces pour éliminer *C. difficile* de l'environnement, il faut utiliser des désinfectants sporicides.

Les recommandations de différents pays diffèrent sur la désinfection des chambres. Les USA recommandent l'utilisation de l'hypochlorite ou de l'eau de javel uniquement en cas d'épidémies, alors que les guidelines européennes recommandent une désinfection journalière de l'environnement, avec un agent sporicide contenant idéalement du chlore, et une désinfection complète de la chambre une fois le patient sorti (16).

Les différentes études comparant les désinfectants dans la lutte contre les infections à *C. difficile* sont regroupées en Annexe 12. Les solutions à bases d'hypochlorite semblent être les plus efficaces pour éliminer les spores et lutter contre les ICD (85) : hypochlorite, hypochlorite tamponné au phosphate, hypochlorite de sodium, eau de javel diluée. Un des désavantages de ces solutions est la nature corrosive de l'hypochlorite sur les surfaces métalliques, surtout si de fortes concentrations en chlorite sont utilisées. De plus, les produits contenant uniquement des hypochlorites ne sont pas efficaces pour enlever les matières organiques (85). Des produits contenant une solution hypochlorite et un détergent pourraient être une alternative.

D'autres solutions peuvent être envisagées comme (15) :

- Vapeur de peroxyde d'hydrogène : actuellement à l'étude, celle-ci semble démontrer une efficacité pour éradiquer *C. difficile* de l'environnement. Mais ce produit est cher et les chambres doivent être évacuées avant son utilisation ce qui limite son utilisation au quotidien (85).
- La lumière ultraviolette peut également être utilisée. Mais comme pour la vapeur de peroxyde d'hydrogène, le patient et le personnel soignant doivent être évacués de la chambre avant son utilisation (16,18).
- Le glutaraldéhyde est connu pour inactiver les spores de *C. difficile* et a été utilisé lors d'épidémies nosocomiales de *C. difficile*. Toutefois, à cause de son risque pour la santé humaine et pour l'environnement, il n'est plus utilisé (85). Une alternative à ce produit à base d'acide peracétique 0.2% est étudiée, mais il nécessite un temps de contact long ce qui limite son intérêt.

Le manque de produit sporicide est donc un problème pour lutter durablement contre *C. difficile*. Les guidelines nationales diffèrent entre les pays et la recommandation actuelle est que chaque unité responsable du nettoyage à l'hôpital doit avoir un protocole spécifique pour la désinfection des chambres de patients atteints d'ICD.

## 2.6. Levée des mesures

Les USA recommandent la levée de l'isolement dès que le patient est devenu asymptomatique, car la dissémination de la bactérie sera alors fortement réduite. Le Québec recommande lui une levée d'isolement 72h et la France 48h après la fin de la diarrhée (5).

# Conclusion

---

Depuis les années 2000, avec l'augmentation de l'incidence et de la gravité des ICD, *C. difficile* a suscité l'intérêt des politiques de santé publique de nombreux pays. L'épidémiologie de *C. difficile* évolue rapidement et il est probable que de nouvelles souches épidémiques émergent à l'avenir.

Les préoccupations majeures de l'évolution épidémiologique restent la survenue des ICD chez les populations à faible risque et l'augmentation des ICD en milieu communautaire. En France, la surveillance repose principalement sur le signalement des cas groupés ou des cas d'ICD graves par les établissements de santé. Il n'existe pas d'outils épidémiologiques pour surveiller les ICD qui surviennent en dehors des établissements de santé, or il y a une augmentation de la forme communautaire, notamment due à la souche 078. Actuellement, en milieu hospitalier, les mesures de maîtrise de la diffusion de transmission croisée et horizontale, ainsi que la prise en charge des ICD sont bien connues par le personnel soignant. Grâce à un travail d'éducation, de sensibilisation des professionnels de santé à l'observance des mesures, et à la politique raisonnée des antibiotiques, cela a permis un meilleur contrôle de la diffusion de ces souches. Cependant, en milieu extra hospitalier, l'incidence et la sensibilisation des professionnels de santé ne sont pas évaluées et le niveau de connaissance de la recommandation pour le traitement des ICD demeure insuffisant. L'isolement de *C. difficile* chez les animaux et sa détection dans certains aliments pour la consommation humaine, posent également un problème et mériteraient de plus amples études.

Avec l'augmentation du développement des formes graves, des récurrences et l'accroissement de la résistance au traitement actuel, les ICD restent un challenge thérapeutique. De plus, la difficulté de prise en charge à l'hôpital est notamment due à l'absence de score valide pour prévenir le développement des formes graves et à l'indispensable usage des antibiotiques malgré le risque des ICD. De surcroît, l'absence de consensus scientifique et le manque de standardisation pour la prise en charge des ICD, la définition des facteurs de risque des ICD graves, les définitions des manifestations cliniques et les différents algorithmes de diagnostic et de traitement, compliquent le suivi épidémiologique et la comparaison entre les pays.

Il y a eu de nombreuses améliorations particulièrement au niveau du diagnostic avec de nouvelles méthodes notamment les TAAN qui permettent des diagnostics plus fiables. Toutes les études reconnaissent que les ICD sont sous-diagnostiquées, et la dernière recommandation de l'ESCMID est de tester systématiquement toutes les selles non formées envoyées aux laboratoires. Cela permettra une meilleure prise en charge ainsi qu'un suivi amélioré.

Il y a eu dernièrement de nouvelles approches thérapeutiques avec notamment la fidaxomicine, les anticorps monoclonaux ou la transplantation fécale qui permettent d'apporter des moyens thérapeutiques variés pour répondre au problème de résistance des souches aux traitements classiques. La transplantation fécale, technique très innovante mais pour le moment uniquement réservée aux situations graves, est particulièrement étudiée et semble être très efficace pour répondre à *C. difficile*. Les résultats des divers essais cliniques sur cette technique sont très attendus afin de pouvoir mieux encadrer et mieux définir les indications de la transplantation fécale. Les approches prophylactiques semblent également très prometteuses et permettraient de limiter le problème des ICD et les différents essais sur les probiotiques et les vaccins permettront peut-être d'apporter de nouvelles solutions.

# Annexes

---

Annexe 1: Articles de journaux sur *C. difficile*

- The New York Times: 10 Février 2017 (86)

## ***Doctors See Gains Against ‘an Urgent Threat,’ C. Diff***

- ABC News: 26 Février 2015 (87)

## **'Super Bug' Linked to Antibiotic Use Kills Nearly 15,000 Annually**

- Global news: 29 Mars 2017 (88)

## **Taking heartburn medication? You may be at higher risk of recurring C. diff infections**

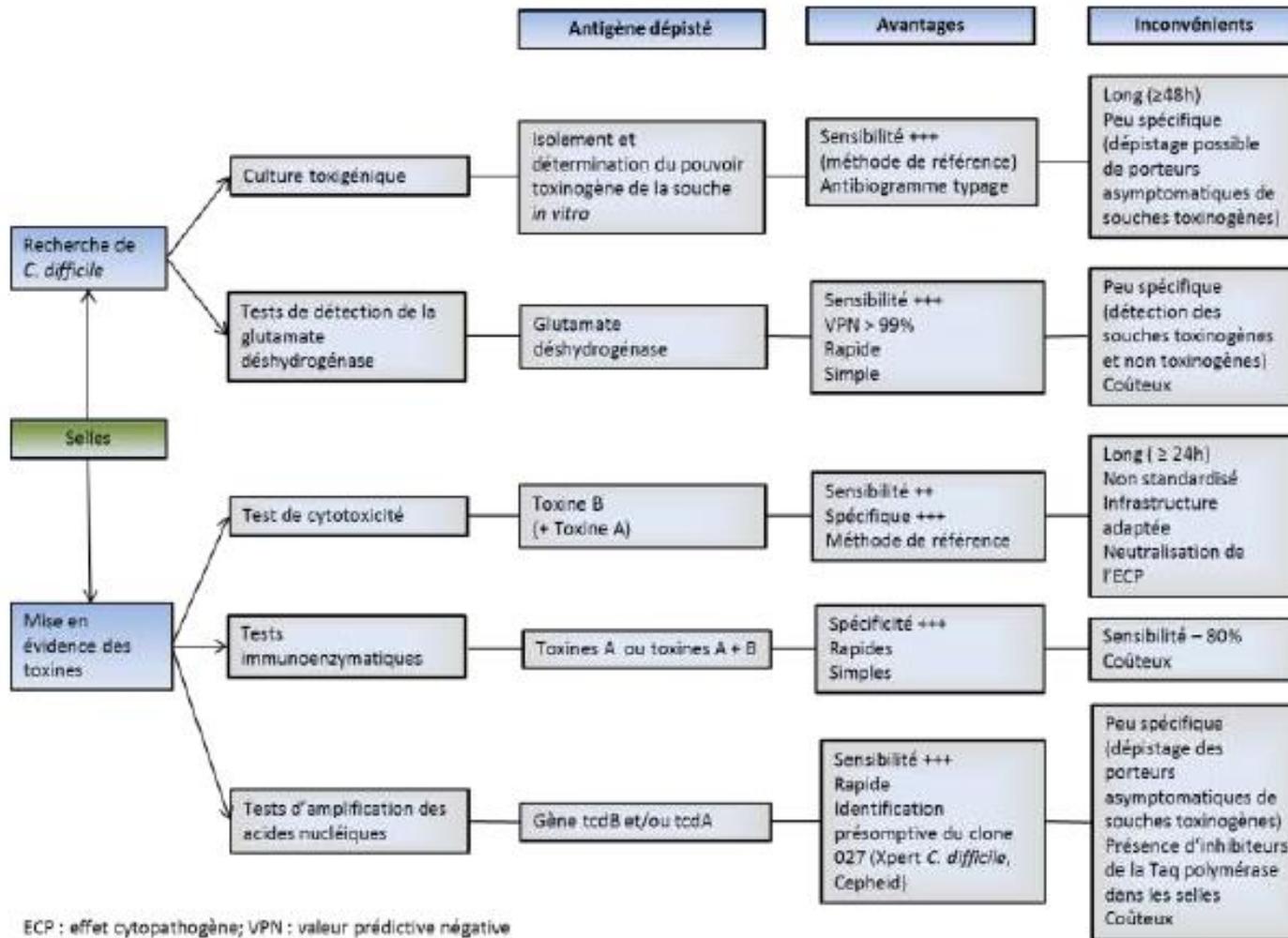
- Le Monde: 26 Juin 2017 (89)

## **Le microbiote fécal, un nouveau médicament plein de promesses**

- Forbes : 7 Octobre 2017 (90)

## **Taking Prophylactic Antibiotics Before Dental Procedures Is Rarely Necessary And Can Make You Sick**

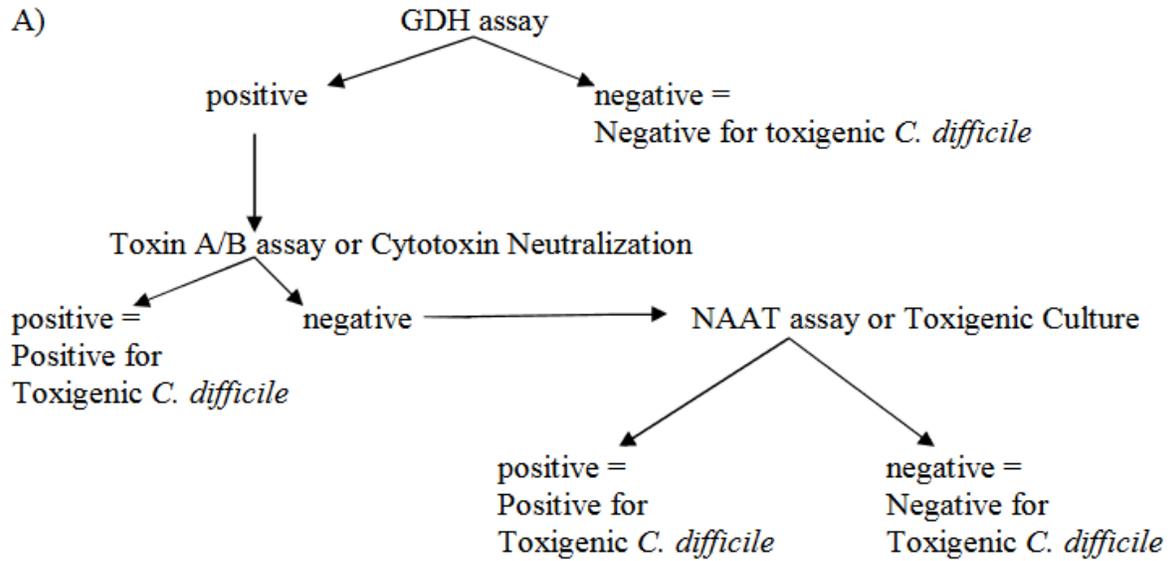
Annexe 2: Avantages et inconvénients des méthodes de diagnostic des ICD (9)



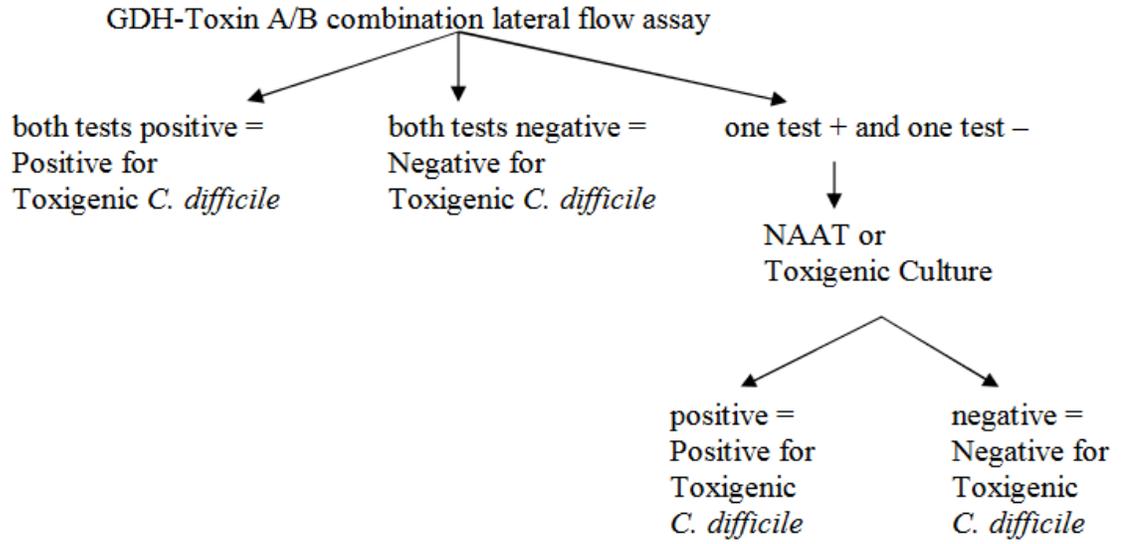
Annexe 3 : Exemple d'algorithmes diagnostiques proposés par la recommandation de l'American Society for Microbiology de 2010 (9)

**THREE SAMPLE ALGORITHMS:**

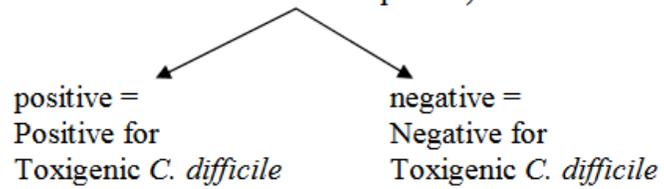
A)



B)



C) NAAT as stand alone test (To date PCR is most sensitive and specific)



Annexe 4: Fiche de signalement des ICD a l'ARS (30)

**Fiche de signalement d'INFECTION A CLOSTRIDIUM DIFFICILE**

Le signalement doit être fait en urgence, même si vous ne disposez pas de l'ensemble des informations, à la Cellule de Réception et d'Orientation des Signaux (CROS) de l'Agence Régionale de Santé de Picardie :

Téléphone : 03 22 97 09 02

Fax : 03 22 97 09 01

Messagerie : [ars-picardie-signaux@ars.sante.fr](mailto:ars-picardie-signaux@ars.sante.fr)

Date du signalement : ...../...../.....

Personne qui signale : ..... Fonction : .....

Tel : ..... Fax : ..... Mail : .....

**Caractéristiques de l'établissement**

Nom de l'établissement : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Commune : ..... Tel : .....

N° FINESS de l'établissement (raison sociale) : .....

Type d'établissement :

EHPAD, MDR  USLD  Foyer logement

Autre (préciser) : .....

Nombre de résidents : ..... Nombre de membres du personnel : .....

**Description de l'épisode**

- Cas groupés (au moins 2 cas d'ICD survenant en 4 semaines dans un établissement)
- Cas sévères :  Hospitalisation pour traitement de l'Infection à *Clostridium difficile* (ICD)
  - Chirurgie pour mégacolon, perforation ou colite réfractaire
  - Décès dans les 30 jours dû à l'ICD

Date de début de la diarrhée du 1<sup>er</sup> cas : ...../...../.....

Nombre de secteurs touchés : ..... Nombre total de secteurs : .....

	Résidents	Membres du personnel
Nombre de malades		
Nombre de personnes hospitalisées		
Nombre de personnes décédées		

Existence d'un ou plusieurs autre(s) cas dans l'EMS dans l'année :  oui Si oui, combien : .....  
 non

**Merci de joindre le tableau de recensement**

---

### Mise en évidence de *Clostridium difficile*

Coordonnées du laboratoire : .....

Toxine A/B positives :  oui  non

Cultures positives de *Clostridium difficile* :  oui  non

---

### Commentaires

Pensez-vous que l'évènement soit maîtrisé ?  oui  non

Si non, précisez : .....

Avez-vous besoin d'une aide extérieure pour la gestion de l'épisode ?  oui  non

Si oui, précisez : .....

Avez-vous contacté des professionnels en hygiène ?  oui  non

Si oui, précisez le nom et la fonction des personnes contactées : .....

Commentaires du signalant : .....

---

### Mesures de contrôle

Mise en place des mesures de contrôle :  oui  non

Type de mesures		Date de mise en place
Information au personnel, aux visiteurs et résidents	<input type="checkbox"/> Oui	...../...../.....
Information aux médecins traitants des patients, médecins de garde et SOS médecins intervenant dans l'EMS	<input type="checkbox"/> oui	...../...../.....
Port d'équipement à usage unique (gants, surblouse)	<input type="checkbox"/> Oui	...../...../.....
Utilisation de matériel à usage unique ou dédié au patient	<input type="checkbox"/> Oui	...../...../.....
Bionettoyage quotidien des surfaces et locaux (solution d'eau de Javel)	<input type="checkbox"/> Oui	...../...../.....
Limitation des déplacements ou regroupement des malades	<input type="checkbox"/> Oui	...../...../.....
Arrêt des transferts des malades	<input type="checkbox"/> Oui	...../...../.....
Gestion des déchets et du linge souillés sous emballage étanche	<input type="checkbox"/> Oui	...../...../.....
Elimination des déchets dans la filière DASRI	<input type="checkbox"/> Oui	...../...../.....
Mise à l'écart des soins du personnel malade	<input type="checkbox"/> Oui	...../...../.....

Existe-t-il des difficultés de mise en place de ces mesures :  oui  non

Si oui, lesquelles ?.....

Annexe 5: Fiche de clôture d'un épisode d'ICD (30)

### Bilan final à la clôture d'un épisode d'ICD

Cette fiche est à compléter après la survenue du dernier cas puis est à renvoyer à l'ARS :

Téléphone : 03 22 97 09 02

Fax : 03 22 97 09 01

Messagerie : [ars-picardie-signaux@ars.sante.fr](mailto:ars-picardie-signaux@ars.sante.fr)

Date de début des signes du 1<sup>er</sup> cas : ...../...../.....

Date du 2<sup>ème</sup> cas : ...../...../.....

Date du dernier cas : ...../...../.....

#### Bilan définitif des cas :

	Résidents	Membres du personnel
Nombre de malades		
Nombre de personnes hospitalisées		
Nombre de personnes décédées		

Nombre de secteurs touchés : ..... Nombre total de secteurs : .....

Mesures de contrôle supplémentaires, précisez : .....  
.....

Résultat des recherches des agents infectieux : .....

Problèmes rencontrés par la structure :  Matériel  Personnel  Financier  Organisationnel  
 Autres : .....

La structure a-t-elle reçu un appui pour l'investigation ou la gestion de cet épisode :  oui  non

Si oui, préciser de quelle(s) institution(s) :  ARS  Cire  ARLIN  EOH

Date de clôture de l'épisode : ...../...../.....



**European surveillance of *Clostridium difficile* infections**  
**Form H: Hospital-based data (all types of surveillance)**

**Hospital code:** \_\_\_\_\_

**Hospital type:**

- Primary
- Secondary
- Tertiary
- Specialised hospital; (please specify: \_\_\_\_\_)

**Surveillance period:** From \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ (dd/mm/yyyy) to: \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ (dd/mm/yyyy)

**For the above surveillance period, specify:**

Attribute	Number
No. of beds	
No. of discharges (or admissions)	
No. of patient-days	
No. of HA <sup>1,3</sup> CDI cases	
No. of CA <sup>2,3</sup> CDI cases or CDI cases of unknown origin	
No. of recurrent CDI cases	
No. of stool specimens tested for CDI	
No. of stool specimens that tested positive for CDI	

<sup>1</sup>HA: healthcare-associated; <sup>2</sup>CA: community-associated, <sup>3</sup>recurrent cases excluded

**Exclusion of wards/units:**

- No (recommended)
- Yes (not recommended)

If some wards/units were excluded, specify which wards/units were excluded: \_\_\_\_\_

**Important:** All wards/units should be included for the surveillance of CDI. If despite this recommendation certain wards/units were excluded, it is crucial that the aggregated denominator data are provided for the included wards/units only.

**Algorithm used for CDI diagnosis:** *The diagnostic algorithms below are categorised in decreasing order of expected diagnostic accuracy (maximised sensitivity and specificity). If none of the algorithms below is adequate, indicate the test algorithm which is the closest to the one that you apply. If you apply multiple algorithms, please indicate the most frequently applied algorithm(s), that is/are used for >80% of the samples tested for C. difficile.*

**ESCMID-recommended [5]\*:**

- Screening with NAAT, confirmation with toxin A/B EIA
- Screening with both GDH and toxin A/B EIA, optional confirmation with NAAT or toxigenic culture
- Screening with GDH EIA, confirmation with toxin A/B EIA, optionally second confirmation with NAAT or toxigenic culture

**Other:**

- Screening with GDH, confirmation with NAAT
- Screening with GDH, confirmation with toxigenic culture
- NAAT alone
- Screening with toxin detection, confirmation with NAAT or toxigenic culture
- Toxigenic culture alone
- EIA for toxins alone
- Stool cytotoxicity assay alone
- Other, please specify: \_\_\_\_\_

\* Crobach MJT, Planche T, Eckert C, et al., European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection, Clin Microbiol Infect. 2015 (In press). Will be available here: [https://www.escmid.org/research\\_projects/study\\_groups/clostridium\\_difficile/presentations\\_publications](https://www.escmid.org/research_projects/study_groups/clostridium_difficile/presentations_publications)



European surveillance of *Clostridium difficile* infections.  
Form C: Case-based data (light and enhanced surveillance)

**Hospital code:** \_\_\_\_\_

**Surveillance period:** From \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ (dd/mm/yyyy) to: \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ (dd/mm/yyyy)

**Patient counter:** \_\_\_\_\_

**Internal patient code (optional):** \_\_\_\_\_

**Sex:**

- Male
- Female

**Age in years:** \_\_\_; age if < 2 years old: \_\_\_ months.

**Previous healthcare admission in the last 3 months (optional):**

- Yes
- No
- Unknown

**If yes, please specify:**

- Hospital
- Long-term care facility
- Other

**Date of hospital admission:** \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ (dd/mm/yyyy)

**Ward/unit ID (optional):** \_\_\_\_\_

**Ward/unit specialty (optional; see code list):** \_\_\_\_\_

**Ward/unit name (optional):** \_\_\_\_\_

**Patient/Consultant specialty (see code list):** \_\_\_\_\_

**McCabe score (optional):**

- Non-fatal underlying disease (survival at least 5 years)
- Ultimately fatal underlying disease (survival 1–4 years)
- Rapidly fatal underlying disease (survival <1 year)
- Unknown

**Symptoms of CDI present at admission:**

- Yes
- No
- Unknown

**Date of onset of CDI symptoms:** \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ (dd/mm/yyyy)

**Date of first positive sample (optional):** \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ (dd/mm/yyyy)

**Recurrent CDI** (positive laboratory tests for CDI in diarrhoeal stools after the end of treatment for CDI occurring > 2 weeks and < 8 weeks following the onset of a previous episode):

- Yes
- No
- Unknown



**European surveillance of *Clostridium difficile* infections.  
Form C: Case-based data (light and enhanced surveillance) -  
continued**

**CDI case origin (*tick one*):**

- Healthcare-associated** (symptom onset on day three or later following admission to a healthcare facility on day one, OR in the community within 4 weeks following discharge from any healthcare facility)  
If yes, please specify:

- Current hospital
- Other hospital
- Long-term care facility
- Other healthcare facility (e.g. outpatient)

- Community-associated** (symptom onset [outside of healthcare facilities, AND without discharge from a healthcare facility within the previous 12 weeks], OR [on the day of admission to a healthcare facility or on the following day AND no residence in a healthcare facility within the previous 12 weeks])

- Unknown association** (including cases discharged from a healthcare facility 4–12 weeks before symptom onset)

**Complicated course of CDI (optional):** (e.g. admission to a healthcare facility for treatment of a community-associated CDI; CDI resulted in e.g. ICU admission, toxic megacolon, surgery or death)

- Yes
- No
- Unknown

**Patient outcome (*tick one*):**

- Discharged alive
- Death, CDI definitely contributed to death
- Death, CDI possibly contributed to death
- Death, no relation to CDI
- Death, relationship to CDI unknown
- Unknown

**Date of hospital discharge/in-hospital death:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_(dd/mm/yyyy)

**Microbiological data (Form M) collected for this patient:**

- Yes
- No
- Unknown



**European surveillance of *Clostridium difficile* infections**  
**Form M: Isolate shipment data sheet (enhanced surveillance)**  
(one form for each isolate)

**Network-Id:** \_\_\_\_\_

**Hospital code:** \_\_\_\_\_

**Laboratory code:** \_\_\_\_\_

**Patient counter:** \_\_\_\_\_

**Internal patient code (optional):** \_\_\_\_\_

**Start date of surveillance period:** From \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ (dd/mm/yyyy)

**Age in years:** \_\_\_; age if <2 years old: \_\_\_ months

**Sample date (optional):** \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ (dd/mm/yyyy)

**Microbiological results:**

**Typing performed by the national/regional reference laboratory:**

- Yes
- No

**PCR ribotype of *C. difficile* isolate:** \_\_\_\_\_

**Method used to acquire ribotype:**

- Capillary-based PCR
- Gel-based PCR
- Other, please specify: \_\_\_\_\_

**Production of toxins A and/or B**

- Positive
- Negative
- Tests not performed

**Presence of binary toxin genes**

- Positive
- Negative
- Tests not performed

**Antimicrobial susceptibility testing performed by the national/regional reference laboratory:**

- Yes
- No
- Tests not performed

Metronidazole MIC: \_\_\_\_\_ mg/l by (method): \_\_\_\_\_ SIR: \_\_\_\_\_

Vancomycin MIC: \_\_\_\_\_ mg/l by (method): \_\_\_\_\_ SIR: \_\_\_\_\_

Moxifloxacin MIC: \_\_\_\_\_ mg/l by (method): \_\_\_\_\_ SIR: \_\_\_\_\_

Annexe 7: Checklist préopératoire et opératoire d'une université aux US pour la boucle iléostomie (1)

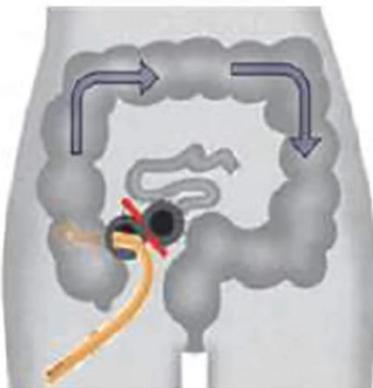
**Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage for Severe *C. difficile* Colitis**

**Before surgery is started:**

1. Place patient in lithotomy position with easy access to rectum
2. Place a fluid collection bag (one used for Urology) under the patient for drainage collection
3. Place a rectal drainage tube (large Malecot catheter, large foley catheter, #9 or 10 endotracheal tube or other large catheter)
4. Have 8 Liters of warmed polyethylene glycol 3350/electrolyte solution (GoLyteley; Braintree Laboratories) available in OR for intraoperative colonic irrigation, and dulcolax suppository .

**Intraoperatively:**

1. Ensure that the colon is viable and without perforation
2. Create a loop ileostomy (laparoscopic or open)
3. Place a 24 French Malecot catheter into the efferent limb of the ileostomy and advance into the right colon through the ileocecal valve.
4. Infuse 8 Liters of warmed polyethylene glycol 3350/electrolyte solution (GoLyteley; Braintree Laboratories) into the 24 French Malecot catheter via the efferent limb of the ileostomy.
5. Once colonic lavage completed, perform rectal exam to empty rectum, place dulcolax suppository in rectum to encourage colonic emptying.
6. Instill antegrade colonic enema with vancomycin (500mg in 500ml) via ileostomy efferent limb



1. Creation of diverting loop ileostomy.
2. Intraoperative antegrade colonic lavage with 8 liters of warmed PEG3350/electrolyte solution via ileostomy.
3. Postoperative antegrade colonic enemas with vancomycin (500 mg in 500 mL X 10 days) via ileostomy.

**FIGURE 1.** Operative treatment strategy for loop ileostomy and colonic lavage for severe, complicated *C. difficile*-associated disease. When possible laparoscopic exploration of the colon and abdominal cavity is performed and a diverting loop ileostomy is created. The colon is then lavaged in an antegrade fashion through the ileostomy with a high volume (8 L) of polyethylene glycol 3350 or balanced electrolyte solution and the effluent is collected via a rectal drainage tube. A catheter is placed in the efferent limb of the ileostomy to deliver vancomycin flushes in an antegrade fashion in the postoperative period.

Neal MD, et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage. An alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated clostridium difficile-associated disease. *Ann Surg* 2011 Sept;254(3):423-429.

Annexe 8 : Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs (11)

Toute dérogation à cette liste devra impérativement être justifiée.

	SANG	SELLES
Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Treponema pallidum</i></li> </ul>	<p>Coproculture standard et orientée:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Clostridium difficile</i></li> <li>▪ <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>▪ <i>Vibrio cholerae</i> / <i>Vibrio parahaemolyticus</i></li> <li>▪ <i>Salmonella</i></li> <li>▪ <i>Shigella</i></li> <li>▪ Bactéries multirésistantes aux antibiotiques</li> <li>▪ <i>Campylobacter sp</i></li> </ul>
Virus <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)<sup>2</sup></li> <li>▪ Virus T-lymphotropique humain (HTLV)</li> <li>▪ Virus des hépatites B et C (HVB<sup>2</sup> HVC<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Cytomégalovirus (CMV) / Virus Epstein-Barr (EBV)<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adénovirus</li> <li>▪ Astrovirus</li> <li>▪ Calcivirus (norovirus, sapovirus)</li> <li>▪ Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi)</li> <li>▪ Rotavirus</li> <li>▪ Virus des hépatites A et E</li> </ul>
Parasites	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Strongyloïdes stercoralis</i></li> <li>▪ <i>Toxoplasma gondii</i><sup>3</sup></li> <li>▪ <i>Trichinella sp.</i></li> <li>▪ Amibiase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Strongyloïdes stercoralis</i></li> <li>▪ <i>Cryptosporidium sp.</i></li> <li>▪ <i>Cyclospora sp.</i></li> <li>▪ <i>Entamoeba histolytica</i></li> <li>▪ <i>Giardia intestinalis</i></li> <li>▪ <i>Isospora sp.</i></li> <li>▪ <i>Microsporidies</i></li> <li>▪ <i>Blastocystis hominis</i></li> <li>▪ <i>Dientamoeba fragilis</i></li> </ul>

<sup>1</sup>Les virus sont recherchés dans les selles à l'aide de tests de biologie moléculaire par PCR

<sup>2</sup>Charge virale (PCR) en plus de la sérologie

<sup>3</sup>Uniquement pour vérifier l'absence de séro-discordance avec le receveur

## Annexe 9 : Profil 'idéal' du donneur (11)

- **Age : 18-65 ans**
- **IMC<30**
- **Absence de pathologies chroniques**
- **Absence de traitement curatif au long cours**
- **Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don**
- **Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don**
- **Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale**
- **Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don**
- **Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don**
- **Absence d'antécédents de fièvre typhoïde**
- **Aspect macroscopique normal des selles**
- **Dépistage négatif d'agents infectieux (cf. liste proposée en annexe 1)**

Annexe 10: Essais en cours de recrutement sur *C. difficile* (74)

	<b>Titre</b>	<b>Conditions</b>	<b>Interventions</b>
<b>1</b>	Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Severe <i>Clostridium difficile</i> Associated Colitis	<i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: fecal microbiota transplantation</li> </ul>
<b>2</b>	IMT for Primary <i>Clostridium difficile</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Intestinal microbiota therapy</li> <li>•Drug: Metronidazole</li> </ul>
<b>3</b>	Transplantation of Cultured Gut Microflora to Repeat Antibiotic-induced Diarrhea Due to <i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Cultured human intestinal microbiota</li> <li>•Drug: Vancomycin</li> <li>•Drug: Metronidazole</li> </ul>
<b>4</b>	Study of a Candidate <i>Clostridium difficile</i> Toxoid Vaccine in Subjects at Risk for <i>C. difficile</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: <i>C. difficile</i> Toxoid Vaccine</li> <li>•Biological: Placebo: 0.9% normal saline</li> </ul>
<b>5</b>	SER-262 Versus Placebo in Adults With Primary <i>Clostridium difficile</i> Infection to Prevent Recurrence	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: SER-262</li> <li>•Drug: Placebo</li> </ul>
<b>6</b>	Assessment of the Incidence of <i>Clostridium difficile</i> Infections in Hospitalized Patients on Antibiotic Treatment	<i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Other: no intervention</li> </ul>
<b>7</b>	Oral Vancomycin for Preventing <i>Clostridium difficile</i> Recurrence	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Oral Vancomycin</li> <li>•Drug: Placebo</li> </ul>
<b>8</b>	Loop Ileostomy With Colonic Lavage for Fulminant <i>Clostridium difficile</i> Colitis	Fulminant <i>Clostridium difficile</i> Colitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Procedure: Loop ileostomy with colonic lavage</li> <li>•Procedure: Total Abdominal Colectomy with end ileostomy</li> </ul>
<b>9</b>	Comparison of Cadazolid Versus Vancomycin in Children With <i>Clostridium difficile</i> -associated Diarrhea (CDAD)	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Cadazolid</li> <li>•Drug: Vancomycin capsule</li> <li>•Drug: Vancomycin solution</li> </ul>
<b>10</b>	Description of the Use of fidaxomicin in Hospitalized Patients With Documented <i>Clostridium difficile</i> infection and of the management of	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Fidaxomicin</li> <li>•Drug: Treatment for CDI other than Fidaxomicine Type</li> </ul>

	these Patients		
11	<i>Clostridium difficile</i> Vaccine Efficacy Trial	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: <i>Clostridium difficile</i> vaccine</li> <li>•Biological: Placebo</li> </ul>
12	Safety of FMT: OpenBiome Outcomes and Longitudinal Follow-up (STOOL) for Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection	<i>Clostridium Difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Fecal Microbiota Preparations</li> </ul>
13	A Prospective Trial of Frozen-and-Thawed Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection	<i>Clostridium Difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Fecal Microbiota Transplant</li> </ul>
14	Screening to Prophylaxy Against <i>Clostridium difficile</i> Infection -	<i>Clostridium Difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Vancomycin</li> <li>•Other: Placebo</li> </ul>
15	Stool Transplants to Treat Refractory <i>Clostridium difficile</i> Colitis	<i>Clostridium difficile</i> Colitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: fecal microbiota</li> </ul>
16	Treatment of Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection With RBX7455	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: RBX7455</li> </ul>
17	Fecal Microbiota Transplant for Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Fecal Microbial Transplantation</li> </ul>
18	Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing <i>Clostridium difficile</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Other: Fecal microbiota transplantation</li> <li>•Drug: Fidaxomicin</li> <li>•Drug: Vancomycin</li> </ul>
19	ECOSPOR III - SER-109 Versus Placebo in the Treatment of Adults With Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: SER-109</li> <li>•Drug: Placebo</li> </ul>
20	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Fidaxomicin (Oral Suspension or Tablets) and Vancomycin (Oral Liquid or Capsules) in Pediatric Subjects With <i>Clostridium difficile</i> - associated Diarrhea (CDAD)	<i>Clostridium difficile</i> - associated Diarrhea	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Fidaxomicin</li> <li>•Drug: Vancomycin</li> </ul>
21	Validation of the GenePOC CDiff Assay for the Detection of the Toxin B Gene From Toxigenic <i>Clostridium difficile</i> Strains	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Device: Comparison between GenePOC PCR and Reference Method</li> </ul>
22	ECOSPOR IV: An Open-Label Extension of Study SERES 0012 Evaluating SER-109 in Subjects With	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: SER-109</li> </ul>

	Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection		
23	Antimicrobial Stewardship Program for <i>Clostridium difficile</i> Infection.	<i>Clostridium difficile</i> Enterocolitis, Pseudomembranous	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Behavioral: Systematic evaluation by an ID expert.</li> </ul>
24	Fecal Microbiota Transplantation for <i>C Diff</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Human fecal matter</li> </ul>
25	A Novel Faecal Microbiota Transplantation System for Treatment of Primary and Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: faecal human microbiota Transplant (FMT)</li> <li>•Drug: Vancomycin or Fidaxomicin</li> </ul>
26	Freeze-dried, Capsulized FMT for RCDI	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Fecal Microbiota Transplantation</li> </ul>
27	FMT Versus Antimicrobials for Initial Treatment of Recurrent CDI	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: FMT</li> <li>•Drug: Antimicrobials</li> </ul>
28	A Prospective Trial of Lyophilized Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent <i>Clostridium Difficile</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Lyophilized Fecal Microbiota Transplantation</li> </ul>
29	Fresh Versus Frozen Stool for Fecal Transplant in Children	<i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Transplant uses frozen anonymous stool</li> <li>•Biological: Transplant uses fresh familial stool</li> </ul>
30	Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Oral Full-Spectrum Microbiota™ (CP101) in Subjects With Recurrent <i>C. Diff</i>	<i>Clostridium difficile</i> Infection Recurrence	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Full Spectrum Microbiota</li> <li>•Drug: Placebo</li> </ul>
31	A Comparison of Fidaxomicin and Vancomycin in Patients With CDI Receiving Antibiotics for Concurrent Infections	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Fidaxomicin</li> <li>•Drug: Vancomycin</li> </ul>
32	Fecal Transplant for Pediatric Patients Who Have Recurrent <i>C-diff</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Fecal Microbiota Transplantation</li> </ul>
33	Effect of Acid Suppression Medication on Pediatric Microbiome	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Omeprazole (suspension)</li> <li>•Other: Lifestyle Modification</li> </ul>
34	Immune Response to FMT for <i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	

35	Intestinal Lavage for the Treatment of Severe <i>C. difficile</i> Infections	<i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Procedure: Intestinal Lavage</li> <li>•Drug: Vancomycin</li> <li>•Drug: PEG</li> <li>•Drug: Metronidazole</li> </ul>
36	Observational Study of <i>C.diff</i> in Post-Transplant Patients	<i>Clostridium difficile</i>	
37	Efficacy of 30-day Duration of Fidaxomicin for Recurrent <i>C. difficile</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Fidaxomicin</li> </ul>
38	Gut Microbiota Changes After Fecal Microbiota Transplantation	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Fecal Microbiota Transplantation</li> </ul>
39	Optimal Treatment for Recurrent <i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i> Fidaxomicin Vancomycin	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Fidaxomicin</li> <li>•Drug: Vancomycin with Taper/Pulse</li> <li>•Drug: Vancomycin</li> </ul>
40	Autologous Fecal Microbiota Transplantation (Auto-FMT) for Prophylaxis of <i>Clostridium difficile</i> Infection in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: fecal Microbiota transplantation (FMT)</li> <li>•Other: No fecal Microbiota transplantation (FMT), routine management</li> </ul>
41	Fecal Microbiome Transplant	<i>Clostridium difficile</i> Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Fecal Microbiota Transplant</li> </ul>
42	MicroTrans - A Multicenter Registry of Fecal Microbiota Transplantation	<i>Clostridium</i> Infections	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Other: Fecal Microbiota transplantation (FMT)</li> </ul>
43	Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit	Gastrointestinal Bleeding Stress Ulcers	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Pantoprazole</li> <li>•Other: Saline (0.9%)</li> </ul>
44	Bovine Lactoferrin and Antibiotic-associated Diarrhoea.	Antibiotic Associated Diarrhoea	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dietary Supplement: Bovine lactoferrin</li> <li>•Dietary Supplement: Maltodextrin</li> </ul>

Annexe 11: Type d'intervention contre *C. difficile* et les effets observés dans 21 études (18)

Authors	Type of intervention							Observed effects
	ATB (restricted use)	Isolation	Environment (cleaning)	HCW hand hygiene	Patient bathing	Mandatory reporting	Education and/or information	
<b>Abbettet al., 2009</b>		√	√	√			√	40% decrease in HCA-CDI rate, no effect on related mortality
<b>Aldeyabet al., 2012</b>	Cephalosporins, clindamycin and fluoroquinolones						√	CDI incidence rate decreased monthly by 0.47/10 <sup>5</sup> bed-days
<b>Boyceet al., 2008</b>			√					39% decrease in HCA-CDI incidence during intervention
<b>Carlinget al., 2003</b>	Parenteral antibiotics especially third-generation cephalosporins and aztreonam						√	HCA-CDI decreased by 36.4% then stabilized
<b>Danemanet al. 2012</b>						√		26.7% decrease in CDI rate

<b>Fowler et al., 2007</b>	Cephalosporins and co-amoxiclav						√	65% decrease in CDI incidence
<b>Gordinet et al., 2005</b>				√			√	No change in CDI incidence
<b>Haceket et al., 2010</b>			√					47% decrease in CDI prevalence in unit with highest incidence
<b>Johnson et al., 1990</b>				√			√	80.5% decrease in HCA-CDI incidence and 66.7% decrease in prevalence of asymptomatic colonization
<b>Manian et al., 2013</b>			√				√	37.5% decrease in HCA-CDI rate
<b>Mayfield et al., 2000</b>			√				√	61.6% decrease in HCA-CDI incidence in units with a high baseline
<b>Orenstein et al., 2011</b>			√				√	85% decrease in HCA-CDI incidence in two highly endemic units
<b>Owen, 2009</b>				√			√	57% decrease in HCA-CDI incidence in intervention unit
<b>Power et al., 2010</b>	Cephalosporins and quinolones		√	√			√	73% decrease in CDI rate in intervention unit
<b>Price et al., 2010</b>	Cephalosporins and quinolones	√						46.9% decrease in CDI rate
<b>Rupp et al., 2012</b>					√		√	29% decrease in CDI rate (three days bathing) and

								60% decrease in CDI rate (daily bathing) that increased by 85% during washout
<b>Sitzlaret <i>al.</i>, 2013</b>			√				√	40% decrease in HCA-CDI incidence
<b>Stoneet <i>al.</i>, 2012</b>				√				7% decrease in CDI rate with 10 mL/bed-day in soap procurement
<b>Struelenset <i>al.</i>, 1991</b>			√				√	80% decrease in HCA-CDI rate
<b>Talpaertet <i>al.</i>, 2011</b>	Quinolones, cephalosporins, clindamycin and co-amoxiclav						√	66% decrease in CDI incidence
<b>Teltschet <i>al.</i>, 2011</b>		√						43% decrease in acquisition

Annexe 12: Essais cliniques sur l'efficacité des désinfectants contre les infections à *C. difficile* (16)

Author (year)	Setting	Practice before intervention	Intervention	Monitoring of decontamination	Outcome
<b>Kaatzet al</b>	Medical ward, USA	Not determined	Decontamination of the ward with hypochlorite 500 ppm (1984)	Surface contamination –21 %	Outbreak ended
<b>Mayfieldet al.</b>	1287-bed tertiary care hospital, USA (a bone marrow transplant unit, a medical ward and a neurosurgical ICU)	Decontamination with quaternary ammonium (1995–1996)	Terminal decontamination with hypochlorite 5000 ppm (1996)	No	62% decrease of CDI incidence in one ward with high incidence (8.6 to 3.3/1000 patient-days). No reduction in incidence in the two other units with lower baseline incidence.
<b>Wilcoxet al</b>	Two elderly medicine wards, UK	Decontamination with quaternary ammonium (1999–2000)	Decontamination with hypochlorite 1000 ppm (2000–2001)	No decrease in percentage of culture positive environmental sites	40% decrease of CDI incidence in one of two wards (from 8.9 to 5.3/100 admissions) ( $P < 0.05$ )
<b>McMullenet al</b>	1400-bed university-affiliated hospital (two ICUs)	Decontamination with quaternary ammonium (2002)	Daily and terminal decontamination with hypochlorite 5000 ppm (2003–2004)	No	CDI incidence decreased from 16.6 to 1.8/1000 patient-days (ward 1) and from 10.4 to 2.2/1000 patient-days (ward 2) ( $P < 0.01$ )
<b>Boyceet al.</b>	500-bed university-affiliated hospital, USA	Terminal decontamination with bleach (2004–2005)	Terminal decontamination with HPV (Bioquell) (2005–2006)	Surface contamination decreased from 25.6% to 0%	43% decrease of HA-CDI incidence (from 2.3 to 1.3 CDI cases/1000 patient-days) in five high-incidence wards ( $P = 0.047$ ); lesser reduction in CDI incidence hospital-wide
<b>Hackett al.</b>	Three hospitals (850 beds), USA	Decontamination with quaternary ammonium (2004–2005)	Terminal decontamination with hypochlorite 5000 ppm (2005–2007)	No	47% decrease in incidence of CDI (from 0.85 to 0.45 CDI/1000 patient-days) ( $P < 0.0001$ )
<b>Manianet al.</b>	900-bed	Daily and	Terminal	No	37% decrease of

	community hospital, USA	terminal decontamination with bleach (2007–2008)	cleaning with 0.5% hypochlorite followed by HPV (Bioquell) (2009)		HA-CDI incidence (from 0.88 to 0.55 CDI cases/1000 patient-days) ( $P < 0.001$ )
<b>Orenstein et al.</b>	1249-bed hospital, USA (two medical wards)	Decontamination with quaternary ammonium (2008–2009)	Daily and terminal decontamination with hypochlorite 5500 ppm (wipes) (2009–2010)	Compliance with cleaning was evaluated with ATP bioluminescence assay (<3% of cleaning failure during both periods)	85% decrease of HA-CDI (from 24.2 to 3.6 CDIs/10,000 patients-days) ( $P < 0.001$ )
<b>Passaretti et al.</b>	994-bed tertiary reference centre	Standard cleaning (2007)	Terminal decontamination with HPV (Bioquell) (2008–2009)	Frequency of room contamination decreased from 0.6% to 0%	The risk for acquiring <i>C. difficile</i> in a room decontaminated by HPV was reduced but non-significantly (incidence rate of CDI decreased from 2.1 to 0.7/1000 patient-days) ( $P = 0.19$ )
<b>Levin et al.</b>	140-bed acute care community hospital, USA	Standard cleaning (2009–2010)	Terminal decontamination with portable pulsed xenon UV (2011)	No	53% decrease of HA-CDI incidence (from 9.46/10,000 to 4.45/10,000 patient-days) ( $P = 0.01$ )

# Bibliographie

---

1. Napolitano LM, Edmiston CE. *Clostridium difficile* disease: Diagnosis, pathogenesis, and treatment update. *Surgery*. 2017 Aug 1;162(2):325–48.
2. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Oct;14(10):609–20.
3. Lance George W, Goldstein EC, Sutter V, Ludwig S, Finegold S. Aetiology of antimicrobial-agent-associated colitis. *The Lancet*. 1978 Apr 15;311(8068):802–3.
4. InVs. *Clostridium difficile* / Surveillance des infections associées aux soins / Infections associées aux soins / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Clostridium-difficile-CD>
5. InVS. Diagnostic, investigation, surveillance et principes de prévention et de maîtrises des ICD [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2006/guide\\_raisin/conduite\\_clostridium\\_difficile.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2006/guide_raisin/conduite_clostridium_difficile.pdf)
6. Buyse S, Azoulay E, Barbut F, Schlemmer B. Infection à *Clostridium difficile* : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation*. 2005 Jun;14(4):255–63.
7. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ*. 2004 Jul 6;171(1):51–8.
8. Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N, di Masi A. *Clostridium difficile* Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. *Toxins* [Internet]. 2016 May 3 [cited 2017 Sep 30];8(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885049/>
9. Haute Autorité de santé. Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à *Clostridium difficile* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 11]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/argumentaire\\_clostridium.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/argumentaire_clostridium.pdf)
10. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current Status of *Clostridium difficile* Infection Epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug 1;55(Suppl 2):S65–70.
11. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points->

d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-Information2

12. Barbut F, Meynard J-L, Eckert C. Traitement des infections digestives à *Clostridium difficile* : anciennes et nouvelles approches. J Anti-Infect. 2011 Jun;13(2):74–86.
13. Carter GP, Rood JI, Lyras D. The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile*-associated disease. Gut Microbes. 2010;1(1):58–64.
14. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. World J Gastroenterol. 2016;22(11):3078.
15. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006;12, Supplement 6:2–18.
16. Barbut F. How to eradicate *Clostridium difficile* from the environment. J Hosp Infect. 2015 Apr;89(4):287–95.
17. Rodriguez C, Taminiou B, Van Broeck J, Delmée M, Daube G. *Clostridium difficile* in Food and Animals: A Comprehensive Review. Adv Exp Med Biol. 2016;932:65–92.
18. Khanafer N, Voirin N, Barbut F, Kuijper E, Vanhems P. Hospital management of *Clostridium difficile* infection: a review of the literature. J Hosp Infect. 2015 Jun;90(2):91–101.
19. Khanafer N, Vanhems P, Barbut F, Luxemburger C. Factors associated with *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study in a three year prospective cohort. Anaerobe. 2017 Apr 1;44:117–23.
20. Cózar-Llistó A, Ramos-Martinez A, Cobo J. *Clostridium difficile* Infection in Special High-Risk Populations. Infect Dis Ther. 2016 Sep 1;5(3):253–69.
21. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. J Hosp Infect. 2003 Jul 1;54(3):243–5.
22. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012 Jul;107(7):1001–10.
23. Kociolek LK, Gerding DN. Breakthroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Mar;13(3):150–60.
24. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. Clin Microbiol Infect. 2014 Mar;20, Supplement 2:1–26.

25. Figueroa I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJC, Citron DM, Gerding DN. Relapse Versus Reinfection: Recurrent *Clostridium difficile* Infection Following Treatment With Fidaxomicin or Vancomycin. Clin Infect Dis. 2012 Aug 1;55(suppl\_2):S104–9.
26. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug 1;22:S63–81.
27. Poilane I, Bert F, Cruaud P, Nicolas-Chanoine M-H, Collignon A. Évaluation de l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé pour le dépistage de souches de *Clostridium difficile* de sensibilité diminuée aux antibiotiques. Pathol Biol. 2007 Nov;55(8–9):429–33.
28. Surawicz M, Brandt L, Binion D, Ananthakrishnan A, Curry S, Gilligan P, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections | American College of Gastroenterology [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <https://gi.org/guideline/diagnosis-and-management-of-c-difficile-associated-diarrhea-and-colitis/>
29. E.J. Kuijpera, B. Coignardb, P. Tüllc. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X15300124>
30. ARS, InVS, Cclin. Conduite a tenir devant un phenomene infectieux [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: [https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-03/2017-03\\_Classeur%20Ehpad%20ex-Picardie.pdf](https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-03/2017-03_Classeur%20Ehpad%20ex-Picardie.pdf)
31. Davies KA, Ashwin H, Longshaw CM, Burns DA, Davis GL, Wilcox MH, et al. Diversity of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in Europe: results from the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID), 2012 and 2013. Eurosurveillance [Internet]. 2016 Jul 21 [cited 2017 May 21];21(29). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22536>
32. Euclid\_poster [Internet]. [cited 2017 May 28]. Available from: [http://www.cleanis.fr/wp-content/uploads/2016/01/Euclid\\_0514.pdf](http://www.cleanis.fr/wp-content/uploads/2016/01/Euclid_0514.pdf)
33. ECDC. CDI surveillance protocol V2.3 [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated\\_infections/Clostridium-difficile-infections/Pages/Clostridium-difficile-infections.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/Clostridium-difficile-infections/Pages/Clostridium-difficile-infections.aspx)
34. InVS. Etude ICD RAISIN 2009 [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Clostridium-difficile-CD/Etude-ICD-RAISIN-2009>
35. InVS. Infections à *Clostridium difficile* : situation épidémiologique, France, juillet 2009-juin 2010. [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from:

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Clostridium-difficile-CD/Infections-a-Clostridium-difficile-situation-epidemiologique-France-juillet-2009-juin-2010.-Bilan-au-30-aout-2010>

36. Lagier J-C, Delord M, Million M, Parola P, Stein A, Brouqui P, et al. Dramatic reduction in *Clostridium difficile* ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route: a preliminary report. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Aug;34(8):1597–601.
37. Tj H, D K, A B, Ds Y. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease., Clinical Risk Factors for Severe *Clostridium difficile*-associated Disease. *Emerg Infect Dis*. 2009 Mar;15, 15(3, 3):415, 415–22.
38. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Aug;62(2):388–96.
39. Vecchio AL, Lancella L, Tagliabue C, Giacomo CD, Garazzino S, Mainetti M, et al. *Clostridium difficile* infection in children: epidemiology and risk of recurrence in a low-prevalence country. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Jan 1;36(1):177–85.
40. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Sin MA, Blank H-P, Ducomble T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLOS Med*. 2016 Oct 18;13(10):e1002150.
41. Le Monnier A, Duburcq A, Zahar J-R, Corvec S, Guillard T, Cattoir V, et al. Hospital cost of *Clostridium difficile* infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. *J Hosp Infect*. 2015 Oct;91(2):117–22.
42. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 03;3:CD004610.
43. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively Poor Outcome after Treatment of *Clostridium difficile* Colitis with Metronidazole. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun 1;40(11):1586–90.
44. Efficacy and Safety of Oral Vancomycin Versus Oral Metronidazole for Treatment of *Clostridium difficile* Associated Diarrhea : Pooled Results from Two Randomized Clinical Trials [Internet]. 2012 [cited 2017 May 25]. Available from: <https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Paper35060.html>
45. Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, Khader K, Jones MM, Brown KA, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. 2017 Apr 1;177(4):546–53.

46. Résumé des caractéristiques du produit - METRONIDAZOLE BIOSEDRA 500 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69680680&typedoc=R>
47. Peláez T, Cercenado E, Alcalá L, Marín M, Martín-López A, Martínez-Alarcón J, et al. Metronidazole resistance in *Clostridium difficile* is heterogeneous. *J Clin Microbiol*. 2008 Sep;46(9):3028–32.
48. Barkin JA, Sussman DA, Fifadara N, Barkin JS. *Clostridium difficile* Infection and Patient-Specific Antimicrobial Resistance Testing Reveals a High Metronidazole Resistance Rate. *Dig Dis Sci*. 2017 Apr 1;62(4):1035–42.
49. Kociolek LK, Gerding DN, Osmolski JR, Patel SJ, Snyderman DR, McDermott LA, et al. Differences in the Molecular Epidemiology and Antibiotic Susceptibility of *Clostridium difficile* Isolates in Pediatric and Adult Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jul 22;60(8):4896–900.
50. Résumé des caractéristiques du produit - VANCOMYCINE MYLAN 500 mg, poudre pour solution pour perfusion (IV) en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69031610&typedoc=R>
51. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):422–31.
52. Fiche info - DIFICLIR 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61973350#>
53. Mullane K. Fidaxomicin in *Clostridium difficile* infection: latest evidence and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014 Mar;5(2):69–84.
54. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al. Fidaxomicin Preserves the Intestinal Microbiome During and After Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI) and Reduces Both Toxin Reexpression and Recurrence of CDI. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug 1;55(suppl\_2):S132–42.
55. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug 1;55(suppl\_2):S154–61.
56. Venugopal AA, Johnson S. Current State of *Clostridium difficile* Treatment Options. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug 1;55(Suppl 2):S71–6.
57. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1732–5.

58. Patrick Basu P, Dinani A, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Hampole H, et al. Rifaximin therapy for metronidazole-unresponsive *Clostridium difficile* infection: a prospective pilot trial. *Ther Adv Gastroenterol*. 2010 Jul;3(4):221–5.
59. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol J-F. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 15;48(4):e41-46.
60. Hempel S, Newberry S, Maher A, Wang Z, Miles J, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: [https://ods.od.nih.gov/pubs/ebrp.probiotics\\_for\\_the\\_prevention\\_and\\_treatment\\_of\\_antibiotic-associated\\_diarrhea.pdf](https://ods.od.nih.gov/pubs/ebrp.probiotics_for_the_prevention_and_treatment_of_antibiotic-associated_diarrhea.pdf)
61. McFarland LV. Preventing pediatric antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections with probiotics: A meta-analysis. *World J Meta-Anal*. 2013;1(3):102.
62. Ollech JE, Shen NT, Crawford CV, Ringel Y. Use of probiotics in prevention and treatment of patients with *Clostridium difficile* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Feb 1;30(1):111–8.
63. Goldstein EJC, Johnson SJ, Maziade P-J, Evans CT, Sniffen JC, Millette M, et al. Probiotics and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* [Internet]. [cited 2017 May 27]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075996416301664>
64. O'Horo J, Safdar N. The role of immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2009 Nov;13(6):663–7.
65. Negm OH, MacKenzie B, Hamed MR, Ahmad O a. J, Shone CC, Humphreys DP, et al. Protective antibodies against *Clostridium difficile* are present in intravenous immunoglobulin and are retained in humans following its administration. *Clin Exp Immunol*. 2017 Jun;188(3):437–43.
66. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, et al. Treatment with Monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21;362(3):197–205.
67. Bezlotoxumab (Zinplava) for Prevention of Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *JAMA*. 2017 Aug 15;318(7):659–60.
68. Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A, Torrance A, Singh P, West Midlands Research Collaborative. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg*. 2012 Nov;99(11):1501–13.
69. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg*. 2011 Sep;254(3):423-427; discussion 427-429.

70. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection : guidelines for clinical practice. *Hépto-Gastro Oncol Dig*. 2015 Apr 1;22(4):278–90.
71. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, Quick JN, Clabots CR, Peterson LR, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1992 Aug 15;117(4):297–302.
72. Esposito S, Umbrello G, Castellazzi L, Principi N. Treatment of *Clostridium difficile* infection in pediatric patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun 3;9(6):747–55.
73. Bassères E, Endres BT, Dotson KM, Alam MJ, Garey KW. Novel antibiotics in development to treat *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 Jan;33(1):1–7.
74. Search of: *Clostridium Difficile* - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Clostridium+Difficile&term=&cntry1=&state1=&rcrs=>
75. Cadazolid Gets Mixed Phase III Results as *C. Difficile* Treatment | MD Magazine [Internet]. [cited 2017 Oct 1]. Available from: <http://www.mdmag.com/medical-news/cadazolid-gets-mixed-phase-iii-results-as-c-difficile-treatment>
76. Kali A, Charles MVP, Srirangaraj S. Cadazolid: A new hope in the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Australas Med J*. 2015 Aug 31;8(8):253–62.
77. Gallo Imperiale D, Vogel T, Kaltenbach G. *Clostridium difficile* : actualités et perspectives thérapeutiques. *Médecine Thérapeutique*. 2010 Jul 1;16(3):231–7.
78. Lee CH, Patino H, Stevens C, Rege S, Chesnel L, Louie T, et al. Surotomylin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: Phase 2, randomized, controlled, double-blind, non-inferiority, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2964–71.
79. Boix V, Fedorak RN, Mullane KM, Pesant Y, Stoutenburgh U, Jin M, et al. Primary Outcomes From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial of Surotomylin in Subjects With *Clostridium difficile* Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofw275.
80. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug 15;43(4):411–20.
81. Tolevamer, a Toxin-Binder, Is Inferior to Antibiotics for Acute CDI - NEJM Journal Watch [Internet]. [cited 2017 Oct 1]. Available from: <http://www.jwatch.org/na35221/2014/07/17/tolevamer-toxin-binder-inferior-antibiotics-acute-cdi>

82. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Aug 1;59(3):345–54.
83. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004611.
84. Sanofi Pasteur. Tell me more about the CDiffense Study | Cdiffense [Internet]. [cited 2017 Jul 28]. Available from: <http://www.cdifense.org/node/9>
85. Vonberg R-P, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2008 May;14, Supplement 5:2–20.
86. Span P. Doctors See Gains Against “an Urgent Threat,” *C. Diff*. *The New York Times* [Internet]. 2017 Feb 10 [cited 2017 Oct 1]; Available from: <https://www.nytimes.com/2017/02/10/health/clostridium-difficile-c-diff.html>
87. “Super Bug” Linked to Antibiotic Use Kills Nearly 15,000 Annually - ABC News [Internet]. [cited 2017 Oct 1]. Available from: <http://abcnews.go.com/Health/super-bug-linked-antibiotic-kills-30000-yearly/story?id=29226704>
88. Taking heartburn medication? You may be at higher risk of recurring *C. diff* infections - National | Globalnews.ca [Internet]. [cited 2017 Oct 1]. Available from: <https://globalnews.ca/news/3343069/taking-heartburn-medication-you-may-be-at-higher-risk-of-recurring-c-diff-infections/>
89. Le microbiote fécal, un nouveau médicament plein de promesses [Internet]. [cited 2017 Oct 1]. Available from: [http://www.lemonde.fr/sciences/article/2017/06/26/le-microbiote-fecal-un-nouveau-medicament-plein-de-promesses\\_5150968\\_1650684.html](http://www.lemonde.fr/sciences/article/2017/06/26/le-microbiote-fecal-un-nouveau-medicament-plein-de-promesses_5150968_1650684.html)
90. Rubin R. Taking Prophylactic Antibiotics Before Dental Procedures Is Rarely Necessary And Can Make You Sick [Internet]. *Forbes*. [cited 2017 Oct 15]. Available from: <https://www.forbes.com/sites/ritarubin/2017/10/07/taking-prophylactic-antibiotics-before-dental-procedures-is-rarely-necessary-and-can-make-you-sick/>

**Vu, le Président du jury,**

Jean-Marie BARD

**Vu, le Directeur de thèse,**

Nathalie CAROFF

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

Virginie FERRE

---

**Nom - Prénoms : TERTRAIS Marine**

**Titre de la thèse :**

**Nouvelles options thérapeutiques et prophylactiques dans les infections à *Clostridium difficile***

---

**Résumé de la thèse :**

*Clostridium difficile* est la première cause des diarrhées post-antibiotiques nosocomiales et est responsable de 95% des colites pseudomembraneuses. Les toxines A et B sont les principales causes de sa virulence.

Un bon suivi épidémiologique des infections à *Clostridium difficile* (ICD) nécessite une standardisation des différentes définitions et un consensus scientifique au niveau mondial. La survenue des ICD chez des populations à faible risque, l'augmentation des ICD en milieu communautaire, l'augmentation du développement des formes graves, des récurrences et de la résistance aux traitements actuels ont suscité l'intérêt des politiques de santé publique de nombreux pays ainsi que des différents organismes de recherche et de l'industrie pharmaceutique.

Pour répondre à ce challenge thérapeutique et permettre une meilleure prise en charge de cette bactérie, de nouvelles méthodes de diagnostic, thérapeutiques et prophylactiques innovantes ont été développées. La transplantation fécale, pour l'instant uniquement réservée aux formes graves, fait l'objet de nombreux essais cliniques et cette approche moins conventionnelle semble être particulièrement efficace pour lutter contre les ICD.

---

**MOTS CLÉS (6 maximum en majuscules, tous les mots clefs doivent être présents dans le résumé)**

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE ; COLITE PSEUDOMEMBRANEUSE ; DIARHÉE ; NOSOCOMIALE ; ANTIBIOTIQUE ; TOXINE**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT :** Mr Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale et Clinique  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie

Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Marion PLURIEN, Pharmacien

12 rue palais grillé ; 69000 LYON

---

**Adresse de l'auteur :** Marine Tertrais

15 rue Gresset

44000 Nantes