

**Clostridium difficile dans tous ses états**

## Sommaire

<b>Epidémiologie</b> Bruno COIGNARD (InVS)	<u>2</u>
<b>Virulence des souches</b> Anne COLLIGNON (Bondy)	<u>4</u>
<b>Analyse critique des tests diagnostiques</b> Frédéric BARBUT (Paris)	<u>5</u>
<b>Facteurs de risque</b> Jean-Pierre BRU (Annecy)	<u>7</u>
<b>Conduite à tenir devant une épidémie</b> Karine BLANKAERT (Lille)	<u>8</u>
<b>Anciennes et nouvelles approches thérapeutiques</b> Rémy GAUZIT (Paris)	<u>Non parvenu</u>
<b>Prise en charge des formes graves de colites</b> Gérard Nitenberg (Villejuif)	<u>10</u>
<b>Prévention et traitement des rechutes</b> Jean-Ralph ZAHAR (Paris)	<u>12</u>

# Epidémiologie des infections à *Clostridium difficile* en France

**B. COIGNARD (1), C. ECKERT (2), JM. THIOLET (1), I. POUJOL (1), F. BARBUT (2)**

**1. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice (94)**

**2. Laboratoire *C. difficile* associé au CNR Anaérobies, Université Pierre et Marie Curie, Paris (75)**

Jusqu'en 2006, les infections à *Clostridium difficile* (ICD) en France étaient un problème de santé publique mal estimé. Leur description clinique, leur incidence et les caractéristiques des souches responsables d'infection n'étaient connues qu'au travers de quelques études. A partir de 2006, suite à l'émergence du clone épidémique de PCR-ribotype 027, la surveillance des ICD a été renforcée en France, d'abord par le signalement et la création d'un laboratoire associé *C. difficile* associé au CNR Anaérobies, puis par la réalisation en 2009, sous l'égide de l'Institut de veille sanitaire et de ce laboratoire associé, d'une étude prospective, multicentrique et nationale (ICD-Raisin) permettant d'estimer l'incidence des ICD, leurs caractéristiques et la distribution géographique des souches responsables d'ICD.

La surveillance et le signalement des ICD ont fait l'objet en 2006 de recommandations du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), reprises et complétées la même année par le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) et en 2008 par le Haut Conseil de la santé publique. Selon ces recommandations, tous les cas sévères ou groupés d'ICD dans les établissements de santé doivent faire l'objet d'un signalement à l'ARS et au CClin et d'un contact avec le laboratoire associé pour expertise éventuelle des souches ; les données issues de ces signalements et du CNR font l'objet de bilans réguliers sur le site de l'InVS (<http://www.invs.sante.fr/surveillance/icd/>). L'étude ICD-Raisin a été conduite sur la base du volontariat de mars à août 2009. Les ES participants déclaraient via un site web le nombre de nouveaux cas d'ICD selon les définitions de l'ECDC, par origine ou sévérité ; les données étaient stratifiées par type de séjour. De manière optionnelle, ces ES transmettaient au CNR les souches isolées en mars et avril de patients infectés.

De janvier 2006 à juin 2010, 864 signalements d'ICD ont été reçus à l'InVS. Après un pic observé en 2006, la décroissance du nombre de signalements a été régulière à partir du second semestre 2007, le caractère classiquement saisonnier de ces infections restant toutefois perceptible. De juillet 2009 à juin 2010, 125 signalements totalisant 265 cas d'ICD étaient effectués par 83 ES, soit une moyenne mensuelle de 10 signalements. Il s'agissait de cas groupés pour 50 signalements (minimum : 2 cas, maximum : 9, médiane : 3). Ces signalements émanaient de 41 départements de 18 des 22 régions de France métropolitaine. L'Ile de France était au premier rang

en nombre de signalements (N=26, 20,8%) devant le Nord-Pas-de-Calais (N=24, 19,8%) et Champagne-Ardenne (N=10, 8,0%). L'évolution du nombre de souches transmises au CNR est similaire de 2006 à 2009. De juillet 2009 à juin 2010, le CNR a effectué le typage de 442 souches toxigènes, soit une moyenne mensuelle de 37 souches, en provenance de 131 ES différents implantés dans 19 des 22 régions de France métropolitaine. Parmi les 442 souches typées, 21,5 % appartenaient au clone épidémique de PCR-ribotype 027. Les souches de PCR-ribotype 078/126 représentaient 15,1% des souches toxigènes reçues par les laboratoires experts de Nice, Rouen et Paris.. Les souches appartenant au clone épidémique de PCR-ribotype 027 ont été identifiées dans 5 régions françaises métropolitaines (Nord-Pas de Calais, Bretagne, Ile-de-France, Picardie et Aquitaine). La région la plus concernée restait le Nord-Pas de Calais avec 65 souches soit 68,4 % des 95 souches 027 identifiées au CNR.

L'étude ICD-Raisin a concerné 125 ES qui ont participé pour leur activité de court-séjour (CS, n=105) et/ou de moyen-long séjour (MLS, n=95). En CS, 1332 cas étaient rapportés dont 66% nosocomiaux, 28% communautaires et 3% importés d'un EHPAD. Dans les 70 ES avec suivi actif des patients à 30 jours (SA), 14% des 944 cas étaient sévères et un décès lié à l'ICD était mentionné pour 4% des cas. L'incidence des ICD était de 2,28 cas pour 10000 JH (1,10 cas pour 1000 admissions). En MLS, 297 cas étaient rapportés dont 86% nosocomiaux, 3% communautaires et 6% importés d'un EHPAD. Dans les 63 ES avec SA, 3% des 223 cas étaient sévères et un décès lié à l'ICD était mentionné pour 2% des cas. L'incidence des ICD était de 1,14 cas pour 10000 JH. Le CNR a reçu 224 souches toxigènes de 53 ES : 22,3% étaient positives pour la toxine binaire et 26,3% étaient des variants toxiques. Toutes les souches étaient sensibles à la vancomycine et au métronidazole. Les principaux PCR-ribotypes étaient 014/020/077 (18,8%), 078/126 (12,1%), 015 (8,5%), 002 (8,0%) et 005 (4,9%). Sept (3,1%) souches 027 épidémiques étaient isolées dans le Pas-de-Calais et en Ile-et-Vilaine.

Les données du signalement et des souches expertisées dans ce cadre par le CNR suggèrent que l'épidémie d'ICD dans le Nord-Pas-de-Calais est aujourd'hui maîtrisée. Cependant, le clone épidémique de PCR-ribotype 027 continue à y être isolé et a diffusé dans d'autres régions où il est à l'origine de cas le plus souvent sporadiques. Globalement, les cas groupés d'ICD nosocomiales signalés en 2009 et 2010 étaient d'ampleur limitée, leur contrôle étant probablement liée à l'appropriation des recommandations diffusées en 2006. Les données de l'étude ICD-Raisin sont cohérentes avec celles du signalement. Elles confirment que l'incidence des ICD en France est moins élevée que celle rapportée ailleurs en Europe et que la diffusion du clone épidémique de PCR-ribotype 027 est limitée au nord de la France. La proportion élevée de cas d'origine communautaire identifiés en court-séjour et la présence du PCR-ribotype 078/126 sont toutefois à surveiller et nécessiteraient des études complémentaires plus ciblées.

# ***Clostridium difficile*: virulence des souches**

**Anne COLLIGNON**

**Département de microbiologie, Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud-11  
Service de microbiologie, Hôpital Jean Verdier, AP-HP**

Les infections à *C. difficile* ont un spectre d'expression très variable allant de la diarrhée simple à la colite pseudomembraneuse pouvant être mortelle. Ces infections sont la plupart du temps nosocomiales mais aussi d'origine communautaire. *C. difficile* colonise le tractus digestif le plus souvent après perturbation du microbiote intestinal par les antibiotiques. Le pouvoir pathogène de *C. difficile* repose principalement sur les toxines A et B. Cependant, la première étape du pouvoir pathogène est l'étape de colonisation digestive.

Plusieurs facteurs de colonisation ont été caractérisés. Ainsi, des adhésines ont été identifiées comme les protéines de la couche S (protéines P36 et P47), les protéines Cwp66 (Clostridial Wall Protein de 66 kDa), Fbp68 (Fibronectin binding protein de 68 kDa), GroEL (protéine de choc thermique de 58 kDa) et les protéines flagellaires FliC (flagelline) et FliD (coiffe flagellaire). Par ailleurs, toutes les souches de *C. difficile* produisent des enzymes hydrolytiques telles que la protéase Cwp84 (Clostridial Wall Protein de 84 kDa).

Les toxines TcdA et TcdB sont des toxines de haut poids moléculaires (large clostridial toxins LCTs), qui ont une activité toxique directe sur les entérocytes grâce à leur activité glucosyl-transférase, mais aussi une activité indirecte sur les cellules de la lamina propria, via la production de médiateurs proinflammatoires. TcdA et TcdB sont codées par les gènes du locus de pathogénicité (PaLoc) et leur production est régulée par de nombreux facteurs environnementaux. Certaines souches de *C. difficile* synthétisent une toxine supplémentaire la toxine binaire Cdt à activité ADP-ribosyl-transférase qui pourrait augmenter la virulence.

Les facteurs de virulence et leur régulation sont très variables selon les souches ce qui expliquerait l'émergence de souches hyper-virulentes comme la souche *C. difficile* PCR-ribotype 027. Ces souches sont responsables d'une morbidité et mortalité importante.

Cependant, à côté de la virulence des souches, la variabilité de la réponse de l'hôte est un autre facteur important dans l'évolution de l'infection. Les interactions pathogène-hôte sont encore incomplètement connus et reflètent bien la complexité du pouvoir pathogène de cette bactérie.

## **Références**

**Carter GP, Rood JI, Lyras D.** The role of toxin A and B in *Clostridium difficile*-associated disease: past and present perspectives. *Gut Microbes* 2010, 1(1): 58-64.

**Denève C, Janoir C, Poilane I, Fantinato C, Collignon A.** New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. *International J Antimicrob Agents* 2009, 33, S1: S24-S28.

**Denève C, S. Bouttier, B. Dupuy, F. Barbut, A. Collignon, C. Janoir.** Effects of Subinhibitory Concentrations of Antibiotics on Colonization Factor Expression by Moxifloxacin-Susceptible and Moxifloxacin-Resistant *Clostridium difficile* Strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53: 5155-62

**Mani N, and Dupuy B.** Regulation of toxin synthesis in *Clostridium difficile* by an alternative RNA polymerase sigma factor. *Proc Natl Acad sc USA* 2001, 98: 5844-5849.

# Analyse critique des tests diagnostiques

**Frédéric BARBUT, Valérie LALANDE et Catherine ECKERT**

**Laboratoire « Clostridium difficile » associé au CNR des bactéries anaérobies et du botulisme , Université Pierre et Marie Curie, Hôpital Saint-Antoine, Paris**

Le diagnostic microbiologique des infections à *C. difficile* (ICD) a considérablement évolué au cours de la dernière décennie. De nombreux tests sont désormais accessibles aux biologistes, mais leur interprétation n'est pas toujours aisée. Un des principes fondamentaux du diagnostic est que seules les souches toxigènes sont considérées comme pathogènes.

## **Les indications**

En 2003, les recommandations françaises pour la pratique clinique suggéraient la recherche de toxines de *C. difficile* pour toute diarrhée aiguë survenant au cours ou au décours (deux mois) d'une antibiothérapie dans les cas suivants : a) diarrhée aiguë persistante plus de 48 heures après l'arrêt de l'antibiothérapie, b) arrêt de l'antibiothérapie inductrice non envisageable c) diarrhée sévère survenant sur un terrain fragile (<http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OD-Pratiques-cliniques/RPC-examen-selles.pdf>).

Plusieurs études ont par ailleurs indiqué que *C. difficile* représente le principal entéropathogène responsable de diarrhée infectieuse nosocomiale chez l'adulte. Les recommandations actuelles préconisent la « règle des 3 jours », c'est-à-dire la recherche unique et systématique de *C. difficile* pour toutes les coprocultures de patients adultes prescrites au delà du 3<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation (diarrhée nosocomiale).

## **Les méthodes diagnostiques**

Les différentes méthodes actuellement disponibles permettent de détecter soit directement le germe (culture), soit les toxines (test de cytotoxicité, méthodes immuno-enzymatiques) ou leurs gènes (PCR en temps réel), soit des antigènes spécifiques (GDH pour glutamate déshydrogénase).

L'isolement de *C. difficile* s'effectue sur des milieux sélectifs (à base de cyclosérine (250 mg/l) et de céfoxitine (10 mg/l)). Certains auteurs préconisent une technique de sélection de spores par choc alcoolique ou choc thermique avant d'ensemencer les selles afin de faciliter l'identification de *C. difficile*. Après 48 heures d'incubation en anaérobiose à 37°C, les colonies de *C. difficile* sont facilement identifiables : elles ont un diamètre de 3-5 mm, sont circulaires à bords irréguliers, non hémolytiques. Elles présentent une fluorescence sous lumière ultra-violette mais celle-ci dépend du milieu de culture utilisé. A la loupe binoculaire, les colonies ont un aspect de verre dépoli et leur odeur est tout à fait caractéristique (crottin de cheval). L'identification définitive peut être réalisée par chromatographie en phase gazeuse (production d'acide isocaproïque) ou par l'analyse des caractères biochimiques à l'aide des galeries pour anaérobies. La culture est une méthode longue (minimum 48 heures) qui ne prédit pas le caractère toxigène des souches.

Elle doit être complétée par une recherche du pouvoir toxigène des souches isolées : on appelle cette méthode la culture toxigénique et elle est considérée par beaucoup comme une des méthodes de référence du diagnostic des ICD du fait de sa sensibilité élevée.

Pour pallier la lenteur de la culture, certains auteurs préconisent la recherche d'un antigène spécifique de *C. difficile* : la glutamate déshydrogénase (GDH). Des techniques en plaques de microtitration ou en tests unitaires sont actuellement disponibles. Elles présentent en général une excellente valeur prédictive négative (VPN), permettant d'écartier rapidement et avec certitude le diagnostic d'ICD en cas de résultat négatif.

Le test de cytotoxicité est toujours considéré comme une méthode de référence (« gold standard ») de détection des toxines. Il consiste à mettre en évidence, après inoculation du filtrat de selles sur culture cellulaire, un effet cytopathique (ECP) caractéristique. Cette méthode présente une bonne sensibilité (seuil de détection de la toxine B de l'ordre du picogramme) et excellente spécificité à condition de neutraliser l'ECP observé par un antisérum spécifique. Elle se heurte néanmoins à différents écueils : réalisation longue (24-48 heures), absence de standardisation, infrastructure lourde, difficulté d'approvisionnement en antisérum.

A partir des années 1995, de nombreux **tests immuno-enzymatiques** ont été commercialisés. Les premiers tests dépistaient uniquement la toxine A par méthode ELISA [enzyme-linked immunosorbent assay] en microplaques de titration 96-puits alors que les tests de dernière génération sont des tests unitaires dépistant en moins de 15-20 minutes les deux toxines simultanément. La spécificité de ces tests est excellente (> 95 %) mais leur sensibilité varie, selon les études, de 50 % à plus de 90 %. Il n'est pas recommandé d'utiliser les tests immuno-enzymatiques comme seule méthode de diagnostic du fait de leur faible VPN.

Depuis 2009, des méthodes de **PCR** en temps réel détectant le gène de la toxine B directement à partir des selles ont été commercialisées en France. Leurs performances analytiques semblent supérieures à celles des tests immuno-enzymatiques. Ces tests sont néanmoins coûteux et leur place au sein de l'arsenal diagnostique doit être précisée.

### **Les stratégies diagnostiques**

De nombreux experts préconisent des algorithmes diagnostiques en 2 (voire 3) étapes : la première étape consisterait, par exemple, à « screener » les selles à l'aide d'une méthode ayant une excellente valeur prédictive négative (par exemple recherche de la GDH) et la seconde étape consisterait à confirmer les résultats positifs à l'aide d'une méthode plus spécifique (méthode EIA, test de cytotoxicité, ou PCR). L'isolement de la bactérie en culture reste important pour la caractérisation des souches (émergence de nouveaux clones) et le suivi de leur sensibilité aux antibiotiques.

### **Références**

Barbut F, Leluan P, Antoniotti G, Collignon A, Sedallian A, Petit JC. Value of routine stool cultures in hospitalized patients with diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(4):346-9.

Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ.

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009 Dec;15(12):1053-66.

Delmee M, Van Broeck J, Simon A, Janssens M, Avesani V. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a plea for culture. *J Med Microbiol* 2005;54(Pt 2):187-91.

Planche, T., A. Aghaizu, R. Holliman, P. Riley, J. Poloniecki, A. Breathnach, and S. Krishna. 2008. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 8:777-784

# Facteurs de risque des infections à *Clostridium difficile*

**Jean-Pierre BRU**  
**Service des Maladies Infectieuses**  
**Annecy**

Les principaux facteurs de risque des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) sont l'âge, l'hospitalisation et l'antibiothérapie.

Les traitements antibactériens jouent un rôle central dans la survenue des infections à CD. Leur responsabilité est admise dans la survenue de DACD au niveau individuel, et dans la survenue de situations épidémiques.

Si tous les antibiotiques ont été associés à des diarrhées à *Clostridium difficile*, la clindamycine et les C3G sont historiquement identifiées comme principales responsables. Les fluoroquinolones émergent plus récemment.

Le mécanisme invoqué à l'origine des DACD, est un déséquilibre de la flore digestive, en particulier anaérobie, qui faciliterait la colonisation par les spores de CD ingérés, et autoriserait sa croissance et la production de ses exotoxines. Si cette hypothèse reste à démontrer, elle n'en est pas moins crédible.

Peu de choses cependant sont connues concernant les modifications des flores anaérobies digestives provoquées par les antibiotiques, singulièrement clindamycine, C3G ou fluoroquinolones. Un certain nombre d'arguments sont cependant disponibles qui indiquent un risque d'autant plus élevé que l'atteinte des flores anérobies est conséquente.

*Certains travaux suggèrent également que le niveau d'activité ou de résistance sur CD, et la capacité à stimuler la production de toxine, influenceraient la capacité de certains antibiotiques à provoquer des DACD.*

Quel lien y a-t-il entre résistance et épidémie ?

Le risque de DACD est clairement plus élevé chez les patients recevant de la clindamycine, s'ils hébergent une souche résistante. Cette résistance a probablement favorisé l'installation d'une situation épidémique.

Pour les fluoroquinolones, les très nombreuses publications concernant les épidémies récentes de CD ribotype 027, rapportent toutes une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones. Trois de ces études montrent clairement que la souche épidémique a un haut niveau de résistance, alors que les souches non épidémiques, historiques ou persistantes concomitamment à l'épidémie, sont moins fréquemment résistantes aux fluoroquinolones.

L'avantage sélectif fourni au clone 027 par sa résistance aux fluoroquinolones est donc très vraisemblablement le facteur important du potentiel épidémique de la situation actuelle, associé aux modifications de la flore digestive.

Les restrictions d'utilisation de la clindamycine, des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et de façon plus limitée des fluoroquinolones, ont été associées à une diminution de DACD.

La maladie DACD, avatar de l'utilisation des antibiotiques, convoque les enjeux de l'écologie et renvoie à leur bon usage.

# Conduite à tenir devant une épidémie d'infection à *C. Difficile*

**Karine BLANCKAERT**

*CHRU de LILLE - Service de Gestion du Risque Infectieux*

*Hôpital Calmette - pavillon Christiaens, av Pr Leclercq - 59037 Lille Cedex*

En 2006, une épidémie d'infection à *C. Difficile* (ICD) a touché les régions Nord Pas de Calais et Picardie. Au total, 639 cas d'ICD dont 281 (44%) de type 027 ont été diagnostiqués entre janvier 2006 et novembre 2007. Les incidences d'ICD sur la période d'épidémie durant l'année 2006 variaient de 2,12 à 3,18 cas d'ICD pour 10000 journées d'hospitalisation et de 18,09 à 24,44 cas d'ICD pour 10000 admissions. Une première série de mesures de prévention a été mise en place dans ces hôpitaux et une alerte nationale a été diffusée par le RAISIN relayée par les 5 CCLIN. Des recommandations nationales sur les mesures de prévention ont été émises par le CTINILS et appliquées dans tous les établissements touchés sous contrôle des autorités sanitaires, avec l'aide du CCLIN Paris-Nord et de son antenne régionale. A partir d'octobre 2006, la courbe épidémique s'infléchit et l'incidence diminue jusqu'à atteindre des taux plus habituels. Les cas d'ICD étaient majoritairement d'origine nosocomiale acquise sous forme de diarrhées d'évolution bénigne. La proportion de décès chez les patients infectés était de 31%. L'imputabilité clinique des ICD dans la létalité des patients était estimée à 16,4% selon une revue de morbi-mortalité non exhaustive. La répartition géographique des hôpitaux touchés différencie deux foyers épidémiques. Ces foyers se caractérisent par une forte densité hospitalière et montrent une diffusion interrégionale du *C.difficile* 027.

L'épidémie du nord Pas de Calais s'inscrit dans un contexte international de diffusion de la souche de *C.difficile* 027. Depuis 2003, les réseaux de surveillances canadiens et américains ont constaté une augmentation de la fréquence des ICD. Au Québec, l'incidence dans la population de plus de 65 ans a été multipliée par 8 en 10 ans et 2 en 7 ans aux Etats-Unis. Cette évolution est associée à la diffusion d'un nouveau clone de *C.difficile* particulièrement pathogène et communément appelé 027 en référence à son profil par PCR-ribotypage. Ce clone représente plus de 80% des souches isolées dans une étude canadienne et jusqu'à 50% dans une étude américaine. La souche 027 a été impliquée dans d'importantes épidémies au Royaume-Uni, en Belgique, aux Pays Bas.



➤ **Les actions entreprises :**

Les signalements externes par les ES de la survenue de cas groupés d'ICD aux autorités sanitaires (DDASS) et au CCLIN Paris-Nord ont permis le déclenchement précoce d'une alerte nationale. Les systèmes de surveillance régionaux (coordination par le CCLIN Paris-Nord et leurs antennes) et nationaux (CTINILS et l'InVS dans le cadre du RAISIN) en place ont permis une réactivité dans la prise en charge de l'épidémie et la maîtrise de la diffusion du *C.difficile* 027. L'application des recommandations a eu un impact direct sur l'épidémie avec une diminution du taux d'attaque. L'évaluation des pratiques en hygiène a montré que malgré les difficultés de mise en œuvre, les recommandations concernant le lavage des mains et le bionettoyage semblaient respectées. Les baisses d'incidence des ICD dans les ES les plus touchés ont souvent été initiées par l'installation des unités de « cohorting ». Ces unités avaient pour objectif d'isoler géographiquement les cas d'ICD et ont favorisés l'application des mesures d'isolement technique.

Au cours de cette épidémie, l'ensemble des acteurs du système de santé se sont mobilisés. En première ligne, les EOH des hôpitaux touchés ont appliqué les recommandations nationales appuyés par les autorités sanitaires.

➤ **Difficultés rencontrées lors des épidémies :**

Au début de l'épidémie, les laboratoires de microbiologie ne recherchaient que les toxines dans les selles sans réaliser par la suite la culture sélective de *C.difficile*. Il en résultait un retard de l'isolement du *C.difficile*, et de l'envoi au CNR pour le ribotypage, aboutissant à une sous évaluation du nombre d'ICD 027. L'affectation de personnel dédié et la perte d'activité inhérente aux unités de regroupement des patients a provoqué un surcoût et une désorganisation des soins considérables à l'origine de la difficulté de leur installation par les établissements. L'ouverture de ces unités et leur bon fonctionnement étaient proportionnels aux capacités d'adaptation des établissements. La consommation des quinolones ne semblent pas avoir diminués, alors que des consignes de particulière vigilance avaient été émises.

➤ **Les questions en suspens:**

Le *C.difficile* 027 est à l'origine d'un changement de l'épidémiologie des ICD. Les perspectives de recherche sont nombreuses, en particulier sur les nouvelles thérapeutiques ou sur la prise en charge des récidives. La proportion de porteurs sains de *C.difficile* 027 dans la population est inconnue à l'heure actuelle. Ce réservoir occulte pourrait être à l'origine d'une réémergence d'infections. Enfin, la place de nouveaux biocides plus efficaces permettrait de faciliter l'entretien de l'environnement proche du malade.

**Références :**

1) Birgand G, Blanckaert K, Carbonne A, Coignard B, Barbut F, Eckert C, Grandbastien B, Kadi Z, Astagneau P. Investigation of a large outbreak of Clostridium difficile PCR-ribotype 027 infections in northern France, 2006-2007 and associated clusters in 2008-2009. Euro Surveill. 2010 ; 24 ;15.

2) Birgand G, Miliani K, Carbonne A, Astagneau P. Is high consumption of antibiotics associated with Clostridium difficile polymerase chain reaction-ribotype 027 infections in France? Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 ; 31:302-5

# Prise en charge des formes graves de colites à *C. difficile*

**Gérard NITENBERG**  
**IGR-Villejuif**

Les infections à *Clostridium difficile* (ICD) constituent une cause de plus en plus fréquente de morbi-mortalité chez les patients hospitalisés, en particulier chez les sujets âgés. De 3 à 8% des patients souffrant d'ICD développent des formes de colite aiguë voire fulminante. Celles-ci sont caractérisées par la survenue de perforation intestinale, d'iléus sévère secondaire à un mégacolon toxique, de septicémie avec choc septique. Un nombre non négligeable de patients nécessitent le recours à la colectomie d'urgence, dont le pronostic reste médiocre.

Il n'existe pas de véritables facteurs de risque d'ICD sévère. Cependant, la fréquence des formes graves semble plus élevée lors de la prise de fluoroquinolones, chez les patients hospitalisés en milieu chirurgical et spécialement chez ceux ayant eu une chirurgie récente, ainsi (mais cela est discuté) qu'en cas d'immunodépression sévère et de transplantation d'organe ou de moelle.

Les formes graves d'ICD sont caractérisées par la survenue d'un syndrome inflammatoire systémique associé de façon variable à des douleurs abdominales intenses avec ou sans diarrhée (celle-ci peut être complètement absente dans certaines formes fulminantes), une fièvre élevée avec hyperleucocytose et un état de choc. Il est notable que les complications les plus graves peuvent se développer en dépit d'une prise en charge adaptée et précoce. Plusieurs études ont permis d'individualiser des facteurs de décès relativement constants : l'âge des patients (très peu de décès avant 50 ans et 100% de décès au-delà de 80 ans en cas de colectomie), une hyperleucocytose > 20 000 PNN/mm<sup>3</sup>, une insuffisance rénale aiguë anurique et un état de choc avec recours prolongé aux catécholamines (note de l'auteur : c'est logique !).

Tout patient hospitalisé avec un abdomen aigu inexpliqué, surtout un sujet âgé et/ou ayant reçu un traitement antibiotique récent, doit être considéré comme suspect d'ICD à forme grave et requiert une attention clinique et une méfiance soutenue. Dans ces situations, en dehors de la recherche des critères de diagnostic d'ICD, discutés ailleurs, il ne faut pas hésiter à demander un TDM abdominal, qui montre le plus souvent les signes d'un mégacolon toxique : dilatation colique majeure, épaississement pariétal segmentaire ou étendu, ascite. La colonoscopie (risquée) montre des fausses membranes dans près de 90% des cas, sauf en cas de neutropénie, mais peut être faussement rassurante dans les atteintes coliques droites exclusives.

Le traitement associe l'arrêt des antibiotiques, la prise en charge éventuelle du sepsis sévère et une antibiothérapie immédiate (y compris en cas de suspicion forte, avant confirmation diagnostique) par vancomycine orale (pratiquement non absorbée), ou en cas de besoin par voie entérale ou par lavement. Elle doit être préférée d'emblée au métronidazole dans ces situations, et permet un taux de succès est de l'ordre de 90-100%. Les doses recommandées sont de 125-500 mg 4 fois par jour. On rappelle que la vancomycine IV est inefficace dans ces situations. Des alternatives thérapeutiques (vaccination, immunothérapie, probiotiques) sont en cours de développement, avec comme objectif le rétablissement d'une flore de barrière normale.

En cas d'échec du traitement médical, initial ou secondaire après rechutes précoces, l'aggravation des signes de choc et/ou des images au scanner et a fortiori lorsque survient une péritonite, la colectomie ne doit pas être différée, tout retard à l'intervention se traduisant par une aggravation du pronostic vital. A l'intervention, tous les tableaux sont possibles, du simple oedème diffus à la nécrose intestinale totale avec perforations multiples : dans tous les cas de figure, il n'y a pas de corrélation entre l'aspect externe et les lésions internes, si bien que la colectomie totale avec iléostomie terminale est de plus en plus souvent pratiquée : les résections segmentaires avec ou sans iléostomie de décharge exposent au risque fréquent de réintervention en urgence, dont les résultats sont en règle catastrophiques. Seules les atteintes coliques droites exclusives semblent bénéficier d'une hémicolectomie droite. La mortalité des colites fulminantes à CD reste élevée, oscillant suivant les séries entre 30 et 80 % chez les patients opérés ... et reste de 100% en cas de traitement médical.

En définitive, l'incidence et la gravité des ICD est en constante augmentation, de façon moins nette cependant en Europe que sur le continent nord-américain. Le diagnostic de d'ICD fulminante reste porté trop tard voire méconnu, en raison de la difficulté d'interprétation des tableaux cliniques, souvent aspécifiques ou abâtardis chez des patients multi-pathologiques, mais aussi en raison du manque d'attention et de méfiance des praticiens Or, la précocité du diagnostic et du traitement, médical d'abord puis chirurgical en cas d'échec avéré en 48-72h, dont les clés d'un possible succès. La colectomie totale avec iléostomie terminale reste le traitement chirurgical de choix, mais n'empêche que le taux de mortalité des ICD correctement traitées reste élevé.

### **Références essentielles abrégées**

- Alam HB et al N Engl J Med 2009; 361:1487-96
- Bobak D et al Bone Marrow Transplantation 2008; 42: 705–713
- Hasley J Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65:705-15
- Henrich TJ et al Emerg Infect Dis • www.cdc.gov/eid 2009; 15 (3)
- Lowi I et al N Engl J Med 2010; 362:197-205.
- Marra AR et al BMC Infectious Diseases 2007; 7:42
- Raffat-Jaber et al. Am J Gastroenterol 2008;103: 3195-3203
- Sailhamer EA et al Arch Surg. 2009;144: 433-439

# Infections à *Clostridium difficile* : prévention et traitement des rechutes

**Jean-Ralph Zahar**

**Equipe Opérationnelle d'hygiène**

**Service de microbiologie, CHU Necker – Enfants Malades**

**Université Paris Descartes**

*Clostridium difficile* est une bactérie anaérobie à Gram-positif sporulée. Elle colonise 3 à 5% des adultes et prolifère dans le colon des patients traités par antibiotique. Cet agent pathogène est la première cause de diarrhées nosocomiales. L'apparition d'épidémies liées à une souche hypervirulente, responsable d'épisodes infectieux sévères, de rechutes fréquentes et d'une surmortalité est à l'origine d'un regain d'intérêt pour cette pathologie.

Après un premier épisode d'infection, une récurrence survient chez 20 à 30% des patients. De plus ce risque atteint 45% dans les suites d'une première récurrence et certains patients souffrent de plusieurs épisodes, qui souvent répondent aux différents traitements proposés, qui surviennent quelques jours à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. La récurrence doit être différenciée de l'échec lié au traitement dans la mesure où les causes sont différentes. Les raisons de cette récurrence ne sont pas claires. Deux hypothèses semblent plausibles ; la première « immunitaire » et la seconde liée à la persistance de facteurs déclenchants. Dans la mesure où l'antibiothérapie joue un rôle majeur dans les modifications de la flore normale du colon, il paraît important de souligner que la persistance de ces modifications semble être l'un des facteurs pour expliquer la récurrence. En effet la comparaison de la flore des patients admis pour premier épisode de diarrhées à *Clostridium difficile* à la flore de patients admis pour une récurrence, a permis de mettre en évidence des différences majeures avec dans la seconde situation une diversité moindre. Les bactéries anaérobies semblent jouer un rôle dans la « résistance » à la récurrence. Ainsi la prescription d'antibiotique ayant une action anti anaérobie (y compris le métronidazole et la vancomycine) participerait à l'amplification du phénomène.

L'hypothèse immunitaire repose sur la constatation que les patients présentant un seul épisode ont des taux plasmatiques d'IgM anti toxine A supérieurs à ceux qui présentent une récurrence. De plus des études récentes suggèrent le caractère protecteur de l'association d'anti corps monoclonaux anti toxine aux antibiotiques en cas de diarrhées à *Clostridium difficile*.

Avant d'évoquer les thérapeutiques possibles, il nous paraît important d'identifier les patients exposés au risque potentiel de récurrence. Dans une méta-analyse des 48 études qui se sont intéressées à ce sujet, les auteurs suggéraient que : la persistance de l'antibiothérapie initiale (OR :4.23, IC 95% : 2.10 – 8.55, p<0.001), la prescription concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (OR : 2.15 ; IC 95% : 1.13 – 4.08 ; p=0.019) et l'âge (OR : 1.62 ; IC 95% 1.11 – 2 ;36 ; p=0 ;0012) étaient associés à un risque accru de récurrence.

Le traitement des rechutes est basé sur les données physiopathologiques et cliniques précédemment citées. En cas de premier épisode les auteurs s'accordent à prescrire le traitement qui avait permis initialement d'obtenir une guérison lors du premier épisode. Toutefois il est important de souligner la nécessité d'interrompre les causes qui participent au maintien du phénomène (antibiothérapie, inhibiteurs de la pompe à proton). Les choses semblent plus complexes en cas de deuxième (ou plus) épisode de récurrence. Dans cette situation, plusieurs thérapeutiques sont proposées certaines préventives d'autres curatives.

En préventif certains auteurs ont proposé l'association de probiotiques aux antibiotiques. Deux probiotiques ont été largement étudiés dans la littérature *Sacharomyces boulardii* et *Lactobacillus*, les résultats des différentes études ne permettent pas de mettre en évidence un rôle protecteur dans la survenue de la récurrence.

En thérapeutique plusieurs pistes sont à l'étude : (1) médicamenteuse avec l'utilisation de protocole de décroissance progressive ou de nouvelles molécules tel que la rifamixine et nitazoxanide, (2) immunitaire basée sur l'utilisation d'immunoglobuline polyvalente ou monoclonale anti toxine A et B, (3) la greffe de flore fécale qui se base sur la nécessité de rétablir un équilibre de la flore anaérobie. Toutes ces possibilités thérapeutiques ne peuvent être proposées actuellement qu'en cas de récurrences multiples. En effet même si leur efficacité semble parfois démontrée (Immunoglobulines et greffe de flore fécale), les études sont rares et ne permettent pas à ce jour de privilégier une thérapeutique à une autre.

Enfin il nous paraît important de souligner que 40% des récurrences, lorsque l'on compare les souches isolées en biologie moléculaire, semblent plutôt être des ré – infections. D'où l'importance de concentrer nos efforts sur les règles d'hygiène afin d'éviter notamment en milieu hospitalier ou en long séjour des épisodes récurrents dont nous savons aujourd'hui toute la difficulté à éradiquer.

## Références :

Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD Jr, Leney M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. N Engl J Med. 2010 Jan

Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect. 2008 Dec;70(4):298-304.

Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, Kuijper EJ, Wilcox MH. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol Rev. 2010 Jul;23(3):529-49.

Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev. 2005 Apr;18(2):247-63..

Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. J Infect. 2009 Jun;58(6):403-10.