

# Colite à *Clostridium difficile* : quelle prise en charge en 2019 ?

➔ **Philippe Seksik**

(✉) Service de Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital St-Antoine, 184 rue du Faubourg St-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France

E-mail : philippe.seksik@sat.aphp.fr

## Objectifs pédagogiques

- Connaître les facteurs favorisant la survenue d'une colite à *Clostridium difficile*
- Connaître les modalités et critères du diagnostic microbiologique
- Connaître les signes de gravité de la colite à *Clostridium difficile*
- Connaître les modalités thérapeutiques actuelles de la première infection et des récurrences
- Connaître les modalités de surveillance et de prévention de récurrence

## Conflit d'intérêt

Aucun avec le thème de l'article

## Conseil et interventions

Biocodex, Abbott, Merck-MSD, Ferring, Mayoly Spindler, Astellas

## Financement de projet

Merck-MSD, Biocodex, Janssen

## Prise en charge financière de participation à des congrès

Abbott, Takeda, Merck-MSD

## Mots-clés

Colite, *Clostridium difficile*, antibiotiques

## Introduction

*Clostridium difficile*, reclassée depuis 2013 comme *Peptoclostridium difficile*, est une bactérie gram positive, anaérobie stricte, responsable de colites dont le modèle est la colite pseudo-membraneuse survenant à l'occasion d'une antibiothérapie. La colite à *C. difficile* (CCD) reste la principale cause de diarrhée nosocomiale, mais on observe une augmentation de cas communautaires. La prise en charge thérapeutique repose sur la sévérité de la colite, le nombre d'épisodes d'infection à *C. difficile* et les facteurs de risques de récurrences. Nous décrivons ici les principaux aspects de l'épidémiologie et de physiopathologie des CCD ainsi que les stratégies diagnostiques, de prise en charge et de prévention.

## Épidémiologie des colites à *Clostridium difficile*

### Une infection nosocomiale

*Clostridium difficile* représente le principal entéropathogène responsable de diarrhée infectieuse nosocomiale chez l'adulte<sup>1</sup>. En Europe, on estime que l'incidence des CCD nosocomiales est d'environ 120 000 cas par an<sup>2</sup>. Il existe de grandes variations de ces taux entre les pays et les hôpitaux. En effet, une enquête récente réalisée dans 14 pays européens et 37 hôpitaux différents montre des taux d'incidence allant de 0,6 à 18,5 pour 10 000 patients-années<sup>3</sup>. Si l'incidence du ribotype 027 (nouveau variant hyper-virulent) est élevée, elle semble en diminution

dans certains pays témoignant de l'efficacité des actions de prévention. La transmission par des spores de *Clostridium difficile* présents dans l'environnement et chez certains animaux fait que les humains sont de plus en plus colonisés. Une méta-analyse a révélé une augmentation des taux de colonisation asymptomatique par des isolats toxigènes chez les patients au moment de l'admission à l'hôpital (> 8 % des admissions)<sup>4</sup>. Il convient de rappeler que les patients admis à l'hôpital sont généralement beaucoup plus colonisés que les sujets non admis, du fait de l'exposition à un environnement hospitalier, une antibiothérapie, et des comorbidités. Les principaux facteurs de risque de CCD sont l'administration d'antibiotiques, certains étant plus pourvoyeurs que d'autres (Tableau 1), l'âge supérieur à 65 ans, les antécédents d'hospitalisations, la présence d'une maladie inflammatoire chronique intestinale et les procédures modifiant l'écosystème intestinal (laxatifs, inhibiteurs de la sécrétions acides, ralentisseurs du transit, etc.).

### Une infection communautaire

On observe depuis quelques années une augmentation des cas communautaires<sup>3</sup>. On estime que l'incidence des CCD communautaires est de l'ordre de 30 à 120 pour 100 000 personnes-années aux États-Unis d'Amérique et de 390 à 780 pour 100 000 personnes-années aux Pays-Bas<sup>2</sup>. Ces chiffres sont équivalents à ceux des infections à *Campylobacter spp.* et au-dessus de ceux des infections à *Salmonella spp.*<sup>5</sup>. Il est important de noter que dans plus de 30 % des cas de CCD communautaires, on ne retrouve pas les facteurs de risque classiques que sont une prise d'antibiotique et/ou une hospitalisation récente.

**Tableau 1 : Classes d'antibiotiques et leur association aux CCD**

Classe d'antibiotiques	Association avec une CCD
Ampicilline, Amoxicilline Céphalosporines Clindamycines Fluoroquinolones	Fréquente
Autres pénicillines Sulfamides Triméthoprim Triméthoprim-sulfaméthoxazole Macrolides	Assez fréquente
Tétracyclines Vancomycine Métronidazole Bacitracine Chloramphénicol Aminosides Teicoplanine Rifampicine Daptomycine Carbapénèmes	Rare

### En France

En France, l'incidence des CCD dans les établissements de santé est estimée à 2,3 cas pour 10 000 patients-jours<sup>6</sup>. D'après la base nationale de données PMSI constituée des fichiers transmis et validés par les établissements de santé ayant une activité d'hospitalisation en médecine, chirurgie, obstétrique, le nombre de séjours pour CCD a plus que doublé entre 2010 et 2015, passant de 3 300 à 6 800 environ (Figure 1A).

### Mortalité

La mortalité au cours d'une diarrhée simple attribué à *Clostridium difficile* est inférieure à 1 %<sup>2</sup>. Néanmoins, en dehors des ribotypes responsables d'épidémie, la mortalité des CCD est de l'ordre de 15 à 20 % avec dans la moitié des cas une mortalité directement attribuable. Des comorbidités chez les patients atteints de CCD sont fréquemment observées et contribuent largement à la mortalité. En cas d'infection sévère (méga-côlon toxique), la mortalité peut atteindre jusqu'à 50 % des cas. D'après les données du CépiDc (INSERM), le nombre de décès liés à une CCD en France métropolitaine varie entre 254 et 311 par an pour la période 2007-2013 (Figure 1B).

## Mécanismes conduisant à la colite à *Clostridium difficile*

### Colonisation de *Clostridium difficile* dans le tube digestif

Cette bactérie se transmet par voie oro-fécale, soit directement par manu-portage soit à partir de l'environnement contaminé par l'homme ou certains hôtes animaux (porcs). Les spores de *Clostridium difficile* sont très résistantes et sont les véhicules des formes végétatives qui, elles, ne résistent ni à l'oxygène de l'environnement ni à l'acidité gastrique. Dans le tube digestif, la capacité des spores à croître et à coloniser l'intestin est fortement influencée par le microbiote et son activité métabolique. Par exemple, les changements induits par une prise d'antibiotique dans la structure du microbiote peuvent générer un environnement propice à cette colonisation. L'adhésion des spores est suivie d'une germination et d'une colonisation des espèces végétatives. La germination des spores en formes végétatives est dépendante de facteurs d'hôtes, tels que les acides biliaires primaires (acide taurocholate). La colonisation est dépendante elle aussi de facteur d'hôtes, tels que certains récepteurs de l'immunité innée : les Toll-like Receptors (TLR) TLR-4 et 5, MyD88 et NOD1 dont l'expression est induite par le peptidoglycane, la flagelline et d'autres molécules

de surface de *Clostridium difficile*<sup>2</sup>. Ces formes végétatives ayant ainsi colonisé le tube digestif vont ensuite exprimer leurs facteurs de virulence dont la production de toxines. La sporulation des formes végétatives aura lieu dans le côlon avant l'élimination dans l'environnement pour un nouveau cycle de colonisation (Figure 2).

### Pathogénicité

Seules les souches de *Clostridium difficile* toxinogènes sont pathogènes. Il existe sur le génome des souches pathogènes un locus codant pour des toxines : TcdA pour la toxine A, TcdB pour la toxine B, et 3 gènes de régulations dont TcdC, gène répresseur de l'expression des toxines A et B<sup>1</sup>. Il existe un autre locus codant pour les gènes d'une toxine binaire. Les souches épidémiques hyper-virulentes de ribotype 027 (nouveau variant) possèdent une mutation dans le gène TcdC entraînant une production non régulée de toxines A et B<sup>7</sup>. La production des toxines est dépendante des souches mais également de nombreux facteurs d'environnement liés à l'hôte qui influencent l'expression de ces toxines. Une fois sécrétées, les toxines A et B se lient, puis pénètrent dans les cellules de l'épithélium colique et entraînent une cascade d'évènement conduisant à la synthèse de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires, au recrutement de neutrophiles, à la rupture des jonctions serrées, la sécrétion hydro-électrolytique et *in fine* à la mort cellulaire par apoptose et par nécrose. La nécrose est habituellement associée aux CCD sévères. La toxine B est donc capable à elle seule de rendre compte de la pathogénèse des CCD<sup>2</sup>.

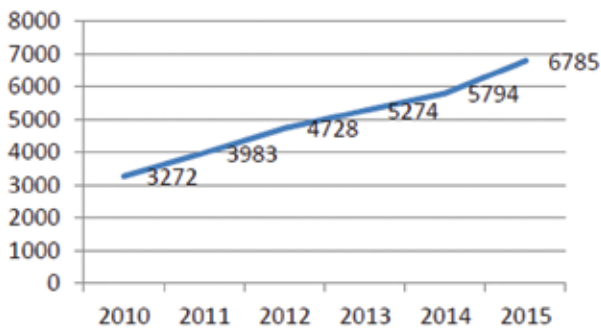
## Présentation clinique

### Le portage asymptomatique

Environ 3 % des adultes sont porteurs sains de *Clostridium difficile*<sup>1</sup>. Exceptionnellement (< 1 %), les toxines de *Clostridium difficile* peuvent être mises en évidence dans les selles de patients adultes asymptomatiques. En revanche, le portage asymptomatique de souches toxinogènes est beaucoup plus fréquent chez les nourrissons et chez les patients hospitalisés<sup>4</sup>.

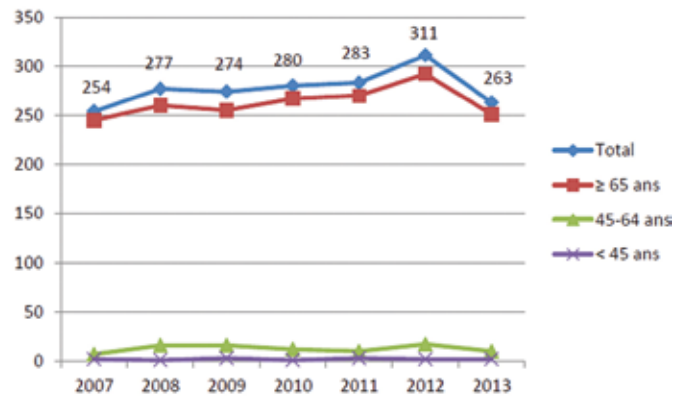
**Figure 1 : incidence et mortalité des infection à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé en France**

**A. Nombre de séjours pour colite à *Clostridium difficile***



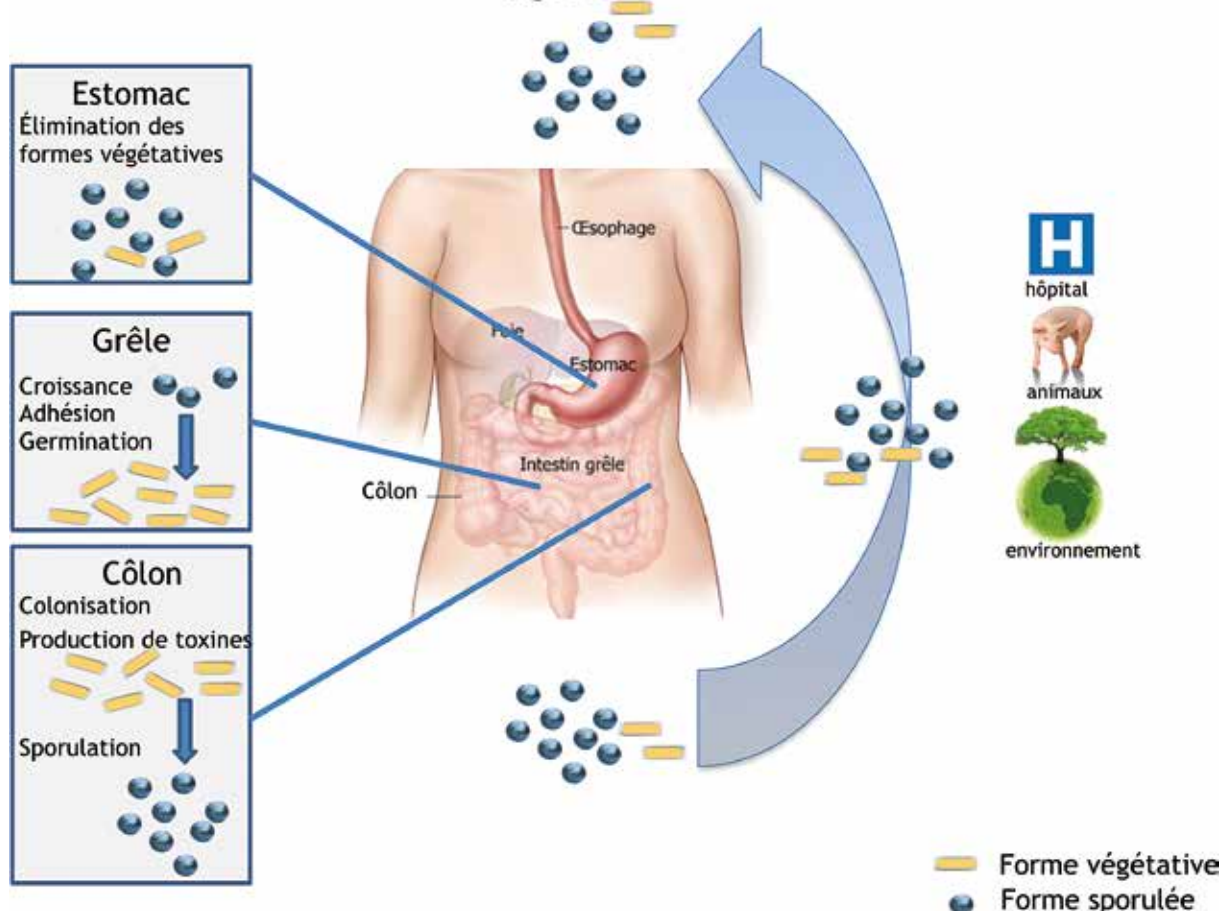
D'après les données du PMSI des établissements de santé ayant une activité d'hospitalisation en médecine, chirurgie et obstétrique.

**B. Nombre de décès liés à une infection à *Clostridium difficile***



D'après les données du CépiDc (INSERM)

**Figure 2 : Colonisation de *Clostridium difficile* dans le tube digestif**





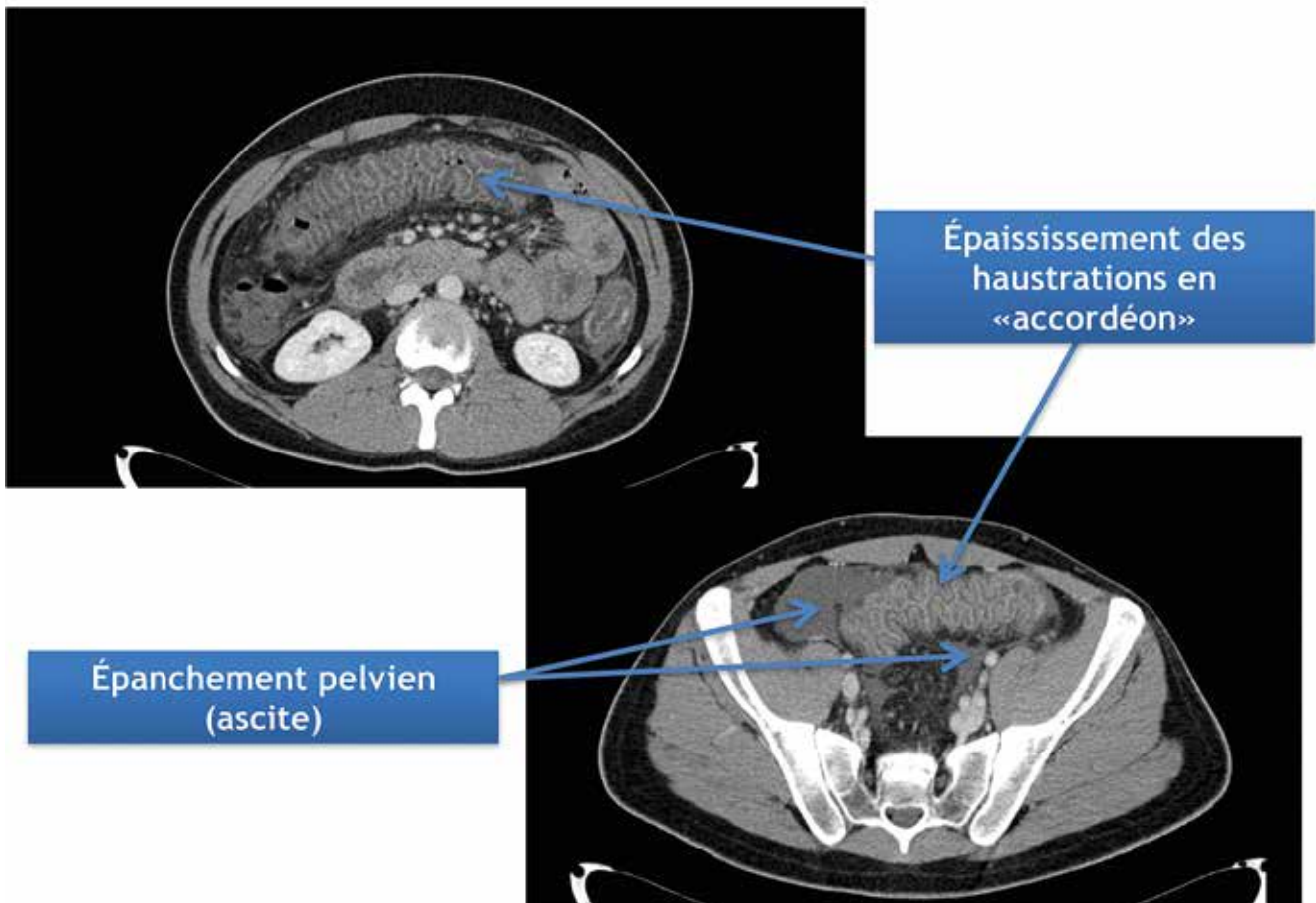
**Figure 3 : aspect endoscopique d'une colite pseudomembraneuse**



muqueuse colique recouverte de plaques surélevées jaunâtres (pseudomembranes)

*Clichés fournis aimablement par le Pr. X. Dray*

**Figure 4 : Coupes axiales de scanner abdominal au cours d'une colite à *Clostridium difficile***



## Les différentes manifestations digestives

Il existe 2 groupes distincts : la diarrhée post-antibiotiques (de sévérité relative) et la colite pseudomembraneuse.

### La diarrhée post-antibiotique « simple » sans colite avérée

Le tableau clinique consiste en une diarrhée fécale (au moins 3 selles non formées par jour, sans glaires ni sang visibles). Une fièvre modérée est possible, mais il n'y a pas d'altération marquée de l'état général. Si une endoscopie colique était pratiquée (elle n'est pas nécessaire dans ce contexte clinique), elle mettrait en évidence une muqueuse d'aspect normal ou au plus un érythème, sans pseudomembrane ni ulcération.

### La colite pseudomembraneuse

La présentation clinique de la colite pseudomembraneuse est plus bruyant<sup>8</sup> : elle débute par une diarrhée liquide abondante (> 7 selles/jour), faite de selles hétérogènes en général non sanglantes. Elle est souvent accompagnée de fièvre (> 65 %) et de douleurs abdominales (70 %). Une hyperleucocytose et un syndrome biologique inflammatoire (élévation nette du taux sérique de la protéine C réactive) sont habituels. La radiographie de l'abdomen sans préparation peut montrer une aérocolie diffuse. À l'endoscopie, la muqueuse colique est recouverte de plaques surélevées jaunâtres (pseudomembranes) éparses ou confluentes selon le stade de la maladie (Figure 3). Elles sont constituées de débris cellulaires, de mucus, de fibrine et de leucocytes. Dans plus de deux tiers des cas, les lésions intéressent notamment le rectum et peuvent donc être visualisées aussi bien par une simple rectoscopie au tube rigide que par une coloscopie courte.

### Les formes graves

Les principales complications de la colite pseudomembraneuse sont la colite fulminante et le mégacolon toxique qui doivent faire l'objet d'une prise en charge médico-chirurgicale. Un âge supérieur à 70 ans, des rechutes et la présence d'au moins 2 co-morbidités sont des facteurs associés de manière significative à une forme grave d'infection. Les manifestations systémiques comprennent une altération profonde de l'état général avec diarrhée

profuse et déshydratation pouvant évoluer secondairement vers le choc hypovolémique. L'abdomen est douloureux et tendu. Une polynucléose supérieure à 20 000/mm<sup>3</sup> est fréquente. Lorsque le diamètre du colon transverse dépasse 6 cm sur le cliché de l'abdomen sans préparation ou à l'examen tomodynamométrique, on parle de mégacolon toxique. Dans ce cas, la diarrhée peut être absente. Au cours des formes sévères de CCD, le scanner abdominal contribue de façon importante à la prise en charge. Il constitue tout d'abord une aide diagnostique en montrant un épaississement des haustrations en « accordéon » dans 7 à 15 % des cas (Figure 4). Il permet également de diagnostiquer la présence d'une ascite, qui est un bon marqueur de sévérité de la colite, en association en général avec une hypoalbuminémie marquée<sup>9</sup>. Enfin, le scanner abdomino-pelvien, qui visualise constamment les pneumopéritoines, même minimales, permet de déceler les perforations coliques en péritoine libre, qui constituent une indication chirurgicale formelle de colectomie subtotalaire en urgence<sup>9</sup>.

### Les récurrences

Les CCD sont caractérisées par un risque élevé de rechute pouvant atteindre 20 % après le premier épisode, 40 % après un deuxième épisode et 60 % après trois épisodes<sup>10</sup>. La récurrence est définie par la réapparition des symptômes dans les 8 semaines suivant un épisode documenté et résolutif après un traitement bien conduit. Dans 77 % des cas, les rechutes sont liées à la persistance de la souche initiale sous formes sporulées (récurrence vraie) et pour les 23 % de cas restants, à l'acquisition d'une nouvelle souche (réinfection), le plus souvent au cours d'une hospitalisation<sup>11</sup>.

## Diagnostic

### Diagnostic positif d'ICD

Pour poser le diagnostic de CCD, la société européenne de microbiologie, retient l'association d'un tableau clinique compatible et la preuve microbiologique de la présence d'une souche de *Clostridium difficile* productrice de toxines dans les selles, sans autre cause de colite.

### Les tests disponibles

Pour faire la preuve d'une souche de *Clostridium difficile* productrice de toxines dans les selles plusieurs tests sont disponibles<sup>12</sup>.

#### Test de cytotoxicité

Ce test est considéré comme la méthode de référence de détection des toxines et de leur toxicité sur des cellules en culture. Cette méthode est assez longue (24 à 48 h) et « lourde ». Elle est très spécifique mais peu sensible. En cas de positivité, elle signe la présence de la maladie.

#### La culture toxigénique

Elle consiste en une culture sur milieux sélectifs pour isoler les colonies de *Clostridium difficile* puis la détection *in vitro* des toxines par quelque technique que ce soit.

#### La détection de la glutamate déshydrogénase (GDH) dans les selles

Il s'agit d'un test immuno-enzymatique permettant de mettre en évidence dans les selles cette enzyme caractéristique de *Clostridium difficile*. Cette enzyme est produite aussi bien par les souches toxigènes que par les souches non toxigènes. En cas de positivité, ce test doit donc ensuite être couplé à la recherche de toxines pour s'assurer qu'il s'agit bien d'une souche pathogène.

#### La mise en évidence des toxines libres dans les selles

Elle se fait également à l'aide de tests immuno-enzymatiques (résultat pouvant être obtenu en 30 minutes) qui permettent de détecter la toxine A ou les toxines A et B simultanément.

#### Les TAANs : techniques d'amplification des acides nucléiques de *Clostridium difficile*

Le test le plus couramment utilisé est la PCR en temps réel qui permet la détection qualitative d'ADN de *Clostridium difficile*. Elle cible le plus souvent les gènes qui codent les toxines A et B ou le gène *tcdC* (répresseur de la production des toxines). La positivité d'un TAAN signifie la présence de *Clostridium difficile* potentiellement toxigène (c'est-à-dire ayant la capacité de produire des toxines) mais ne donne pas d'information vis-à-vis de la production effective, *in vivo*, de toxines. Les TAANs peuvent donc être à l'origine d'un sur-diagnostic.

## Traitement d'une CDD

### Mesures générales

Le traitement est guidé par le nombre d'épisode, la clinique (sévérité) et les co-morbidités<sup>14</sup>. Il n'y a pas d'indication à traiter les porteurs asymptomatiques. De façon générale, le traitement des CCD comprend l'arrêt de tout agent ralentisseur du transit, la rééquilibration hydro-électrolytique quand elle est nécessaire et, si possible, l'interruption du ou des antibiotique(s) inducteur(s) ou leur modification pour un antibiotique à faible risque. En cas de CCD une antibiothérapie spécifique est nécessaire.

### Traitement d'un premier épisode de CCD

L'analyse poolée de 2 essais randomisés contrôlés a montré la supériorité de la vancomycine par rapport au métronidazole dans cette situation<sup>15</sup>. La vancomycine par voie orale est dorénavant le traitement de première ligne recommandé par la plupart des sociétés savantes notamment la société américaine de maladies infectieuses<sup>15</sup>. La dose dépend de l'évaluation clinique : en cas de forme non sévère 125 mg x 4 par jour pendant 10 jours sera recommandé alors qu'en cas de colite fulminante 2 g par jour seront généralement nécessaires. Administrée *per os*, la vancomycine n'est pratiquement pas absorbée par la muqueuse digestive et n'induit pas les effets secondaires oto-toxiques et néphrotoxiques observés lors d'un traitement intra-veineux. La vancomycine peut être donnée par voie intra-colique (lavement, sonde nasogastrique, iléostomie).

La fidaxomicine est un antibiotique de type macrolide très peu absorbé ayant reçu une AMM en 2012 pour le traitement des CCD. En effet, la fidaxomicine (200 mg x 2/j pendant 10 j) a montré une efficacité comparable à la vancomycine (125 mg x 4/j pendant 10 j) à travers deux essais randomisés contrôlés. Un autre essai a montré une meilleure prévention des rechutes par la fidaxomicine que par la vancomycine (15,3 % versus 25,3 % respectivement)<sup>16</sup>. La fidaxomicine peut donc être utilisée en traitement de première ligne en cas de premier épisode de CCD. Néanmoins, son coût élevé rend son utilisation plus limitée dans cette indication.

Figure 5 A : algorithme diagnostique en 2 étapes d'une infection à *Clostridium difficile*

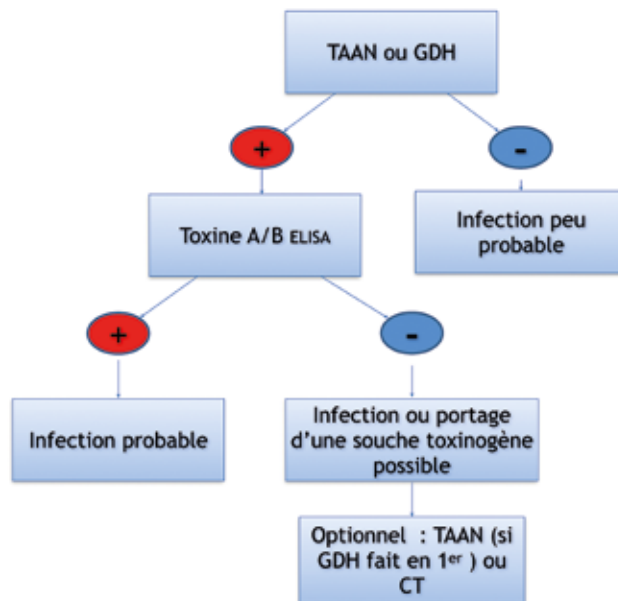
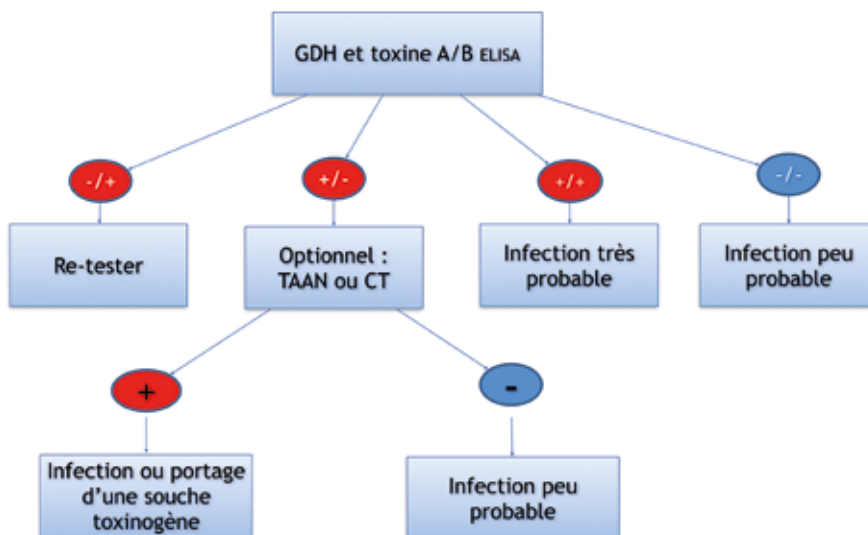


Figure 5 B : algorithme diagnostique en 1 étape d'une infection à *Clostridium difficile*



### Stratégie diagnostique

Le diagnostic microbiologique de CDD repose sur la recherche de la preuve conjointe du germe (GDH ou culture) et des toxines ou de ses gènes, en une ou deux étapes<sup>13</sup>. Deux algorithmes peuvent être proposés (Figures 5A et 5B). En attendant un meilleur niveau de preuve sur la valeur des TAANs, il semble raisonnable de

privilégier une stratégie en 2 temps (Figure 5A) avec, dans un premier temps la recherche de la GDH, et, en cas de positivité, la réalisation d'un ELISA des toxines. En cas de GDH négatif mais de forte suspicion d'infection à *Clostridium difficile*, on propose de débiter un traitement en attendant les résultats des tests des toxines, voire des tests de référence.



Le métronidazole oral 500 mg x 4 par jour pendant 10 jours, largement utilisé en première ligne auparavant, est dorénavant relégué en cas de contre-indication à la vancomycine ou à la fidaxomicine. Il peut être également utilisé par voie intra-veineuse (500 mg/6 heures) lorsqu'une administration *per os* est difficile ou impossible (vomissements ou chirurgie abdominale récente, iléus). Il est ainsi recommandé en association avec la vancomycine en cas de colite fulminante. Le métronidazole peut être administré en IV<sup>17</sup>. Le métronidazole peut être responsable d'effets secondaires (nausées, vomissements, goût métallique, éruption ou rash cutané, effet antabuse lors de prise d'alcool, neuropathie périphérique en cas de traitement prolongé).

### Traitement chirurgical

En cas de perforation, de mégacolon toxique, de péritonite avec défaillance organique ou d'échec du traitement médical, le traitement chirurgical de sauvetage consiste en une colectomie subtotal avec double stomie (iléostomie et sigmoïdostomie), indispensable pour éviter l'issue spontanée habituellement fatale d'une colite grave à *Clostridium difficile*<sup>18</sup>. Néanmoins, la mortalité péri-opératoire de cette chirurgie de sauvetage sur un terrain très débilite reste élevée, allant jusqu'à 50 %<sup>19</sup>. Certains auteurs ont rapporté l'intérêt d'une chirurgie conservatrice de type Malone ou iléostomie afin d'instiller la vancomycine en intra-colique<sup>20</sup>. La place de cette procédure reste à définir<sup>21</sup>.

### Traitement de la première récurrence

On dispose de peu de données dans cette indication<sup>14</sup>. Il est généralement recommandé d'utiliser un traitement n'ayant pas été employé lors du premier épisode. Étant donné sa

bonne tolérance et sa supériorité pour prévenir les rechutes, la fidaxomicine est donc potentiellement indiquée dans ce cas<sup>16</sup>. Un protocole de vancomycine à dose décroissante (pleine dose pendant 2 semaines, puis diminution de 250 mg par semaine) peut être utilisé également<sup>22</sup>.

### Traitement alternatifs

D'autres traitements semblent efficaces pour traiter une CCD. Certains antibiotiques à spectre plus étroit sont en développement (le ridinilazole et la surotomycine)<sup>23</sup>. L'administration de spores de *Clostridium difficile* non toxigène ou d'une centaine de firmicutes (SER-109) sont 2 stratégies faisant l'objet d'essais randomisés<sup>24</sup>. L'immunisation passive par l'administration d'anticorps monoclonaux anti-toxine B a montré son efficacité à travers 2 essais randomisés de phase 3 publiés dans le *New England Journal of Medicine*<sup>25</sup>. Ce traitement a reçu une autorisation d'utilisation par la FDA en cas de CCD récidivantes. Les anticorps monoclonaux anti-toxine A semblent moins efficaces et pourraient être utilisés en synergie avec le Bezlotoxumab. Enfin, la transplantation de microbiote fécal (TMF) de sauvetage ou la perfusion d'immunoglobulines n'ont à ce jour qu'une place anecdotique dans le traitement d'une CCD<sup>26</sup>.

## Surveillance de l'efficacité des traitements

### Critère de guérison

L'efficacité d'un traitement repose sur des critères cliniques (amélioration de la symptomatologie digestive) et biologiques (diminution très précoce en cas d'efficacité thérapeutique du

taux sérique de protéine C réactive). Dans le cadre d'une colite sévère, compte tenu des enjeux évolutifs, les lignes thérapeutiques doivent s'envisager par périodes de 48 h. En cas de non-réponse à la vancomycine associée au métronidazole IV, l'administration de vancomycine par iléostomie peut être discutée avec l'équipe chirurgicale avant la réalisation d'une colectomie sub-totale. Dans tous les cas, la réalisation d'une coproculture de contrôle à l'issue du traitement n'est pas recommandée<sup>27</sup> et c'est le retour au transit initial qui signe la guérison et la levée de l'isolement.

### Prévention

L'acquisition nosocomiale de *Clostridium difficile* reste très fréquente ; ainsi, la prévention de l'acquisition de *Clostridium difficile* est un temps essentiel de la prise en charge de cette d'infection<sup>27</sup>. Le tableau 2 rappelle les actions de prévention préconisées par les experts (Haut conseil de la santé publique, 2008).

### Prévention des récurrences

Concernant le cas particulier des récurrences, le Groupe Français de Transplantation de microbiote Fécal (GFTF) relayé par un consensus européen a récemment émis des recommandations<sup>28</sup>. En effet, la transplantation de microbiote fécale (TMF) est indiquée en prévention des CCD récidivantes à partir de la seconde récurrence (soit le 3<sup>e</sup> épisode) et après échec au minimum d'un traitement bien conduit par vancomycine ou fidaxomicine. Cette procédure donne des taux de succès supérieurs à 85 %<sup>29</sup>. En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de situation contre-indiquant la TMF<sup>30</sup>. La séquence thérapeutique comporte trois étapes : (i) une antibiothérapie

Tableau 2 : Prévention de l'acquisition de *Clostridium difficile*

Action de prévention de l'acquisition de <i>Clostridium difficile</i>
- Prescription raisonnée d'antibiotique
- Réduction de prescription de certains antibiotiques (céphalosporines, clindamycine, macrolides, l'association amoxicilline + acide clavulanique, fluoroquinolones)
- Réalisation rapide du diagnostic
- Isolement géographique des patients infectés en chambre individuelle
- Regroupement des patients infectés dans le même secteur (levée 48-72 h après la fin des symptômes)
- Des précautions « contact » (ne s'appliquant qu'aux patients symptomatiques)
- Renforcement du port de gants
- Renforcement de l'hygiène des mains (seule l'action mécanique du lavage semble efficace pour éliminer la présence de la bactérie Sporulée sur les mains des soignants)
- Désinfection des locaux et surfaces avec de l'eau de javel (hypochlorite de sodium à 0,5 % de chlore actif)

par vancomycine, (ii) une préparation colique et (iii) l'administration du microbiote qui peut se faire par lavement, au cours d'une coloscopie ou par une sonde naso-duodénale. Les critères de sélection du donneur et les procédures ont été proposés par le GFTF et sont accessibles sur le site <http://www.gftf.fr/>.

---

## Conclusion

---

Si *Clostridium difficile* est reconnu comme un entéropathogène majeur, principalement isolé lors de diarrhées post-antibiotiques et des diarrhées nosocomiales, des cas communautaires émergent. Le traitement des CCD a changé ces dernières années, la vancomycine étant actuellement recommandée en première intention. Il changera encore dans les années à venir du fait de l'apparition de nouveaux antibiotiques plus ciblés et de stratégies alternatives permettant de mieux prévenir les récurrences. La sensibilisation des cliniciens aux nouveaux outils diagnostiques, aux traitements et aux nouvelles procédures de traitement des récurrences sont des points essentiels pour la bonne prise en charge de cette infection. Cette pathologie doit être considérée comme un désordre écologique et, à ce titre, la prévention de l'acquisition de ce germe doit rester un objectif primordial. La prévention des CCD repose avant tout sur une politique du bon usage des antibiotiques.

---

## Références

---

1. Leffler, D. A. & Lamont, J. T. *Clostridium difficile* Infection. *N. Engl. J. Med.* 372, 1539-1548 (2015).
2. Smits, W. K., Lyras, D., Lacy, D. B., Wilcox, M. H. & Kuijper, E. J. *Clostridium difficile* infection. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2, 16020 (2016).
3. Freeman, J. *et al.* The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 529-549 (2010).
4. Zacharioudakis, I. M., Zervou, F. N., Pliakos, E. E., Ziakas, P. D. & Mylonakis, E. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 110, 381-390; quiz 391 (2015).
5. Lessa, F. C., Winston, L. G., McDonald, L. C. & Emerging Infections Program *C. difficile* Surveillance Team. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N. Engl. J. Med.* 372, 2369-2370 (2015).
6. Eckert, C. *et al.* Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: The ICD-RAISIN 2009 national survey. *Médecine Mal. Infect.* 43, 67-74 (2013).
7. Couturier, J., Davies, K., Gateau, C. & Barbut, F. Ribotypes and New Virulent Strains Across Europe. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1050, 45-58 (2018).
8. Larson, H. E., Price, A. B., Honour, P. & Borriello, S. P. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet Lond. Engl.* 1, 1063-1066 (1978).
9. Riddle, D. J. & Dubberke, E. R. *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 23, 727-743 (2009).
10. Kelly, C. P. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18 Suppl 6, 21-27 (2012).
11. Durovic, A., Widmer, A. F. & Tschudin-Sutter, S. New insights into transmission of *Clostridium difficile* infection—narrative review. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, 483-492 (2018).
12. Daniels, L. M. & Kufel, W. D. Clinical review of *Clostridium difficile* infection: an update on treatment and prevention. *Expert Opin. Pharmacother.* 1-11 (2018). doi:10.1080/14656566.2018.1524872.
13. Fang, F. C., Polage, C. R. & Wilcox, M. H. Point-Counterpoint: What Is the Optimal Approach for Detection of *Clostridium difficile* Infection? *J. Clin. Microbiol.* 55, 670-680 (2017).
14. Gupta, A., Cifu, A. S. & Khanna, S. Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *JAMA* 320, 1031-1032 (2018).
15. McDonald, L. C. *et al.* Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 66, 987-994 (2018).
16. Louie, T. J. *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 364, 422-431 (2011).
17. Rokas, K. E. E. *et al.* The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 61, 934-941 (2015).
18. Seltman, A. K. Surgical Management of *Clostridium difficile* Colitis. *Clin. Colon Rectal Surg.* 25, 204-209 (2012).
19. Halabi, W. J. *et al.* *Clostridium difficile* colitis in the United States: a decade of trends, outcomes, risk factors for colectomy, and mortality after colectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 217, 802-812 (2013).
20. Ferrada, P. *et al.* Loop ileostomy versus total colectomy as surgical treatment for *Clostridium difficile*-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. *J. Trauma Acute Care Surg.* 83, 36-40 (2017).
21. Brown, C. J., Boutros, M., Morris, A., Divino, C. M. & CAGS/ACS Evidence Based Reviews in Surgery Group. CAGS and ACS evidence based reviews in surgery. Is a diverting loop ileostomy and colonic lavage an alternative to colectomy for the treatment of severe *Clostridium difficile*-associated disease? *Can. J. Surg. J. Can. Chir.* 57, 214-216 (2014).
22. Sirbu, B. D. *et al.* Vancomycin Taper and Pulse Regimen With Careful Follow-up for Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 65, 1396-1399 (2017).
23. Chai, J. & Lee, C. Management of Primary and Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Update. *Antibiotics* 7, 54 (2018).
24. Khanna, S. *et al.* A Novel Microbiome Therapeutic Increases Gut Microbial Diversity and Prevents Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J. Infect. Dis.* 214, 173-181 (2016).
25. Wilcox, M. H. *et al.* Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N. Engl. J. Med.* 376, 305-317 (2017).
26. Quraishi, M. N. *et al.* Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 46, 479-493 (2017).
27. Tschudin-Sutter, S. *et al.* Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24, 1051-1054 (2018).
28. Cammarota, G. *et al.* European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 66, 569-580 (2017).
29. van Nood, E. *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 368, 407-415 (2013).
30. Kelly, C. R., Kim, A. M., Laine, L. & Wu, G. D. The AGA's Fecal Microbiota Transplantation National Registry: An Important Step Toward Understanding Risks and Benefits of Microbiota Therapeutics. *Gastroenterology* 152, 681-684 (2017).



## LES CINQ POINTS FORTS

Le traitement de première ligne de la colite à *Clostridium difficile* actuellement recommandé est la vancomycine *per os*.

Des précautions « contact » doivent être prises pour les patients infectés.

Après le traitement, un contrôle par coproculture n'est pas recommandé.

Pour les formes sévères résistantes au traitement médical, une colectomie sub-totale de sauvetage doit être discutée.

La transplantation de microbiote fécal est très efficace pour le traitement et la prévention des formes récidivantes.

### Questions à choix unique

#### Question 1

Concernant le traitement d'une colite à *Clostridium difficile* post-antibiotique, quelle est la réponse exacte ?

- A. Est indépendant de la gravité
- B. Nécessite une coproculture de contrôle pour s'assurer de la guérison
- C. S'associe à la poursuite de l'antibiotique
- D. Doit prendre en compte la résistance des souches
- E. Doit prendre en compte le nombre d'épisodes

#### Question 2

Pour le traitement d'un premier épisode non sévère de colite à *Clostridium difficile*, quel est actuellement le traitement de 1<sup>er</sup> intention recommandé ?

- A. le métronidazole par voie IV 500 mg x 3/j pendant 10 jours
- B. La vancomycine 125 mg x 4/j par voie orale pendant 10 jours
- C. le métronidazole par voie orale 500 mg x 3/j pendant 10 jours
- D. La Fidaxomicine par voie orale 200 mg x 2/jour pendant 10 jours
- E. Le Bezlotoxumab 10 mg/kg en une perfusion unique

#### Question 3

Parmi les moyens mis en œuvre pour lutter contre la transmission de *Clostridium difficile* lequel n'est pas nécessaire ?

- A. La prescription raisonnée d'antibiotique
- B. La déclaration obligatoire des cas
- C. L'isolement géographique des patients infectés en chambre individuelle
- D. Le renforcement de l'hygiène des mains des soignants par lavage des mains au savon
- E. Pour un patient hospitalisé, la désinfection quotidienne des chambres et des surfaces à l'eau de javel (0,5 % de chlore actif)

---

## Notes

---