

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 253

LES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Imane Sara EL ASSAL
Née le 10 Janvier 1991 à Rabat
Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Epidémiologie – Facteurs de virulence – Diagnostic –
Traitement et prévention.

JURY

Mr. M. ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. M. CHADLI
Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL
Professeur de Biochimie

}

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSADID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAQUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Said*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BIIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

*A la mémoire de ma grand-mère et ma bienaimée ZAHRA
LAMSAOURI*

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tout l'amour que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie, ta bienveillance nous manquent ma très chère.

Ta présence en ce jour m'aurait été d'un grand honneur et d'une joie immense. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Que la clémence de dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme.

*A Mes très chers parents BOUAZZA EL ASSAL et FATIMA
AMMARI*

Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir mon parcours, et de me faire ressentir l'affection parentale.

Aucun merci ne saurait exprimer mon amour, et ma forte reconnaissance!

Vous faites certainement partie de ce travail!

Que Dieu vous protège!

A mes très chères sœurs SAFÆ et ZINEB EL ASSAL

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite dans votre vie professionnelle et privée.

A la mémoire de mon grand-père LAKBIR AMMARI

Tu es partie très tôt mais on garde toujours ton image de grand papa aimable et souriant. Tu nous as bien manqué dans nos jours précieux et j'aurais bien aimée que tu sois parmi nous en ce jour mémorable. Que la clémence de dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme.

A ma très chère grand-mère FATNA EL MEGNOUNI

Ta présence dans la famille est le secret de notre bonheur...

Que dieu te procure santé et joie pour le restant de ta vie...

*A mes tantes et sœurs SABAH AMMARI et NAIMA EL
ASSAL*

*Je vous remercie vivement pour votre soutien, vos encouragements
et vos conseils précieux.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma
gratitude et mon grand attachement.*

A mes oncles et frères AZIZ, SAID et HICHAM AMMARI

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez
accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces
années*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère.*

A la mémoire de mon oncle SIMOHAMED EL MEGNOUNI

Ta gentillesse et ton sourire nous ont toujours marqué. J'espérais te voir en ce jour parmi nous. Reposes en paix.

A mon fiancé YOUNES LEFQIH et sa famille

En témoignage de ma grande considération et de ma profonde affection,

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mes cousines AHLAM EL MEGNOUNI, SALIMA EL MEGNOUNI, YASMINE HITANE, OUMAIMA AMMARI, SALMA AMMARI et MALAK AMMARI

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

*A mes cousins MEHDI EL MEGNOUNI, MOHAMED
HITANE, ABDELKIBIR BERRADA, BILAL AMMARI,
YOUSSEF AMMARI et RAYANE AMMARI*

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

A Monsieur ADNANE CHIHABI

*Merci pour votre soutien Monsieur. Je n'oublierais jamais votre
bienveillance.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon
affection la plus sincère.*

*A tous mes maitres de l'enseignement primaire, de l'enseignement
secondaire et de l'enseignement supérieur*

En témoignage de mon affection et respect

*A mes amies du parcours KAOUTAR ELOUARDIGHI,
FARAH ZIDANE et INTISSAR AJHOUN*

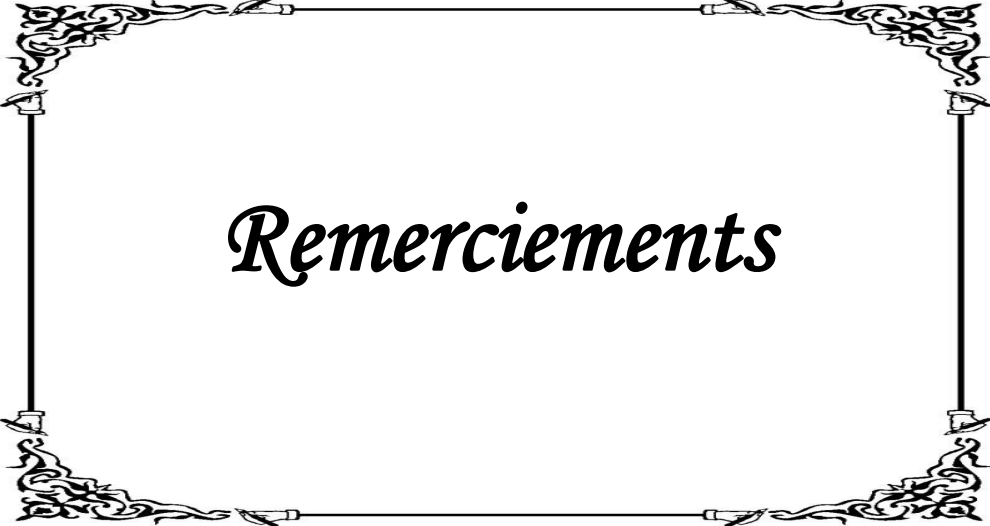
Je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite

*A toute la famille EL ASSAL, à toute la famille AMMARI et
à toute la famille LAMSAOURI*

*Aux internes de la promotion 2013 et tous les internes de
l'AMIR*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail.*

Et à tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.



Remerciements

A Notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur ZOUHDI MIMOUN

*Professeur de Microbiologie et Chef de service du laboratoire de
bactériologie CHU Ibn Sina-Rabat*

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites
en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités
humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre
admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère
reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*

A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Monsieur le professeur SEKHSOKH YASSINE

*Professeur de Microbiologie et Chef de service du laboratoire de
recherche et de biosécurité*

H.M.I. Med V Rabat

*Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout
au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension,
flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au
cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos
élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été
un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.*

*Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et
l'expression de notre profonde reconnaissance.*

A Notre Maître et juge de thèse

Professeur SAIDA TELLAL

*Professeur de Biochimie et Chef de service de la formation
continue*

H.M.I. Med V Rabat

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury
de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités
humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle
reconnaissance.*

A Notre Maître et juge de thèse
Professeur MARIAMA CHADLI
Professeur de Microbiologie
H.M.I. Med V Rabat

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer au jury de notre thèse et très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours accueillis.

Puisse ce travail être pour nous, l'occasion de vous exprimer notre profond respect et notre gratitude la plus sincère.

Liste des abréviations :

ICD : infection à Clostridium difficile

ATB : antibiotique

CPM : colite pseudomembraneuse

IPP : inhibiteurs de la pompe à proton

FQ : fluoroquinolone

RAISIN : réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

CTINILS : comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins

ES : établissement de santé

JH : journées d'hospitalisation

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

InVS : institut de veille sanitaire

CNR : centre national de référence

SARM : staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

PCR : réaction en chaîne par polymérase

Kda : kilodalton

Kb : kilobase

Pd : palludium

PM : poids moléculaire

HeLa : cellules humaines épithéliales tumorales utérines

Hep-2 : cellules de carcinome laryngé humain

Vero : cellules épithéliales de rein de singe

CHO : cellules issue d'ovaire de hamster de chine

MRC5 : cellules de types fibroblastes embryonnaires humaines

Cwp66 : clostridial wall protéine de 66 Kda

Cwp84 : clostridial protéine de 84 Kda

Fbp68 : fibronectine protéine de 68 Kda

Tox A : toxine A

Tox B : toxine B

GTP : guanine triphosphate

UDP-glucose : uridine diphosphate-glucose

TNF : tumor necrosis factor

IL : interleukine

MIP : macrophage inflammatory protein

PN : polynucléaires neutrophiles

SP : substance P

CGRP : calcitonine gene-related peptide

Paloc : locus de pathogénicité

ADP : adénosine diphosphate

Ig : immunoglobuline

SHEA : society of healthcare and epidemiology of America

IDSA: infections diseases society of America

ESCMID: European society for clinical microbiology and infections diseases

IEA: test immuno-enzymatique

CTA: test de cytotoxicité des selles

FDA : food and drug administration

RTCA : real time cell analysis

CT : culture toxigénique

GDH : glutamate déshydrogénase

LAMP : loop-mediated isothermal DNA amplification

Genes nim: métronidazole résistance determinants

CMI: concentration minimale inhibitrice des antibiotiques

CMI90 : la plus faible concentration d'antibiotique inhibant en 18-24 heures la multiplication de 90% des bactéries

Lipid II : amphipathic peptidoglycan precursor molecule involved in the synthesis of the cell wall of bacteria

REP 3123: inhibiteur du methionyl ARNt synthétase pour le traitement des ICD

CB-183, 315 : lipopeptide antibiotique pour le traitement des ICD

SSR : hôpitaux de soins de suite et réadaptation

Liste des Tableaux :

Tableau 1: Définition de la sévérité des infections à C difficile (ICD) selon les recommandations américaines de l’Infectious Diseases Society of America (IDSA)/Society of Healthcare and Epidemiology of America (SHEA) et européennes de l’European Socie.....	47
Tableau 2: Méthodes de diagnostic des infections à C difficile. Avantages et inconvénients..	62
Tableau 3: Traitements en cours d’évaluation enregistrés au niveau du US Institute of Health (http : // clinicaltrials. Gov / ct 2/ results ? term = clostridium + difficile& pg = 2)......	78
Tableau 4: Résultats des essais multicentriques, double insu randomisés, 003 (Amérique du Nord) et 004 (Europe) de lafidaxomicine : comparaison des taux de guérison clinique (amélioration de la diarrhée), de récides et de guérison globale (= guériso	78
Tableau 5: Résultats des essais randomisés de traitements d’ICD avec l’acide fusidique, la ramoplanine et le nitazoxanide.....	79
Tableau 6: Taux de récides d’infection à C difficile(ICD) dans les groupes de patients recevant le placebo ou les anticorps monoclonaux en association avec un traitement standard	85
Tableau 7: Recommandations sur la surveillance, le traitement et la prévention des infections nosocomiales à C difficile (d’après 55).....	94

Liste des Figure:

Figure 1: Bacilles du C difficile (Photo courtesy of JA Hobot University of Wales College of Medicine UK).....	8
Figure 2: Colonies de C difficile sur gélose au sang.....	8
Figure 3: Spores du C difficile (science photolibrary)	9
Figure 4: organisation génétique du fragment de 37 Kb (souche 630)	31
Figure 5: Mécanismes de la colonisation par C difficile	31
Figure 6: Structure des toxines A et B de C difficile, le domaine catalytique porte l'activité glucosyltransférase des toxines, la région hydrophobe fait partie du domaine transmembranaire	33
Figure 7: Mécanisme d'action des toxines	36
Figure 8: Organisation génétique du Paloc.....	38
Figure 9: Pseudomembranes à l'examen endoscopique.....	44
Figure 10: Aspect de C difficile en culture. Cliché D.....	54
Figure 11: C difficile à la coloration de Gram.....	55
Figure 12: Algorithme de diagnostic des infections à C difficile. (VPP : valeur prédictive positive. VPN : valeur prédictive négative).....	64
Figure 13: Figure 13 : Traitement d'un premier épisode ou d'une première récurrence d'infection à C difficile (selon les recommandations européennes).	81
Figure 14: Figure 14 : Traitement des récurrences multiples (supérieures ou égales à 2) d'infection à C difficile.....	86

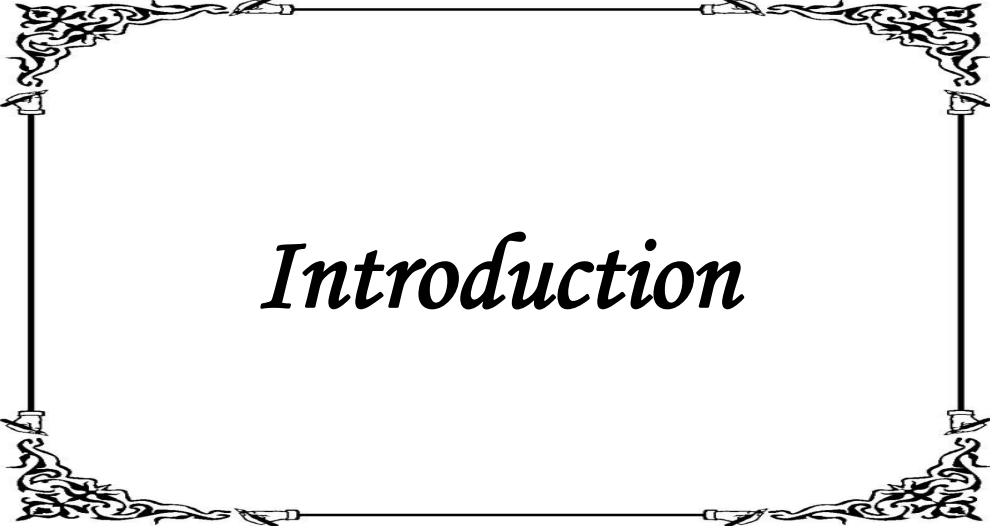


Sommaire

Introduction	1
Epidémiologie	5
1. Caractéristiques bactériologiques :	6
2. Réservoir du germe :	9
3. Voies de transmission :	10
4. Facteurs de risque :	11
4.1. Antibiotiques et autres médicaments :	11
4.2. Facteurs liés à l'hôte :	13
4.3. Facteurs liés à l'environnement :	13
5. Aspects épidémiologiques :	14
5.1. Situation épidémiologique : le nouveau visage de <i>C difficile</i> :	14
5.2. Incidence d'ICD à l'hôpital :	15
5.3. ICD communautaire, ICD chez des populations spécifiques :	20
5.4. Emergence des nouvelles souches en milieu communautaire :	21
5.5. Mortalité :	22
5.6. Coût des ICD :	24
Facteurs de virulence et pathogénèse	25
1. Facteurs de colonisation :	26
1.1. Protéines à rôle d'adhésine :	26
1.1.1. Protéines de la « couche S » :	26
1.1.2. Adhésine Cwp66 (clostridial Wall Protein de 66 KDA) :	27
1.1.3. Protéine de liaison à la fibronectine Fbp68 :	27
1.1.4. Protéine de choc thermique GroEL :	28
1.1.5. Flagelles :	29
1.2. Autres facteurs de colonisation :	29
2. Toxines de Clostridium difficile :	32
2.1. Toxines A et B :	32
2.1.1. Structure :	32
2.1.2. Effets physiologiques :	33
2.1.3. Mécanisme d'action :	34

2.1.4.	Organisation génétique et transcription de l'élément toxigénique :	37
2.1.5.	Influence de l'environnement :	38
2.1.6.	Sécrétion des toxines :	39
2.2.	La toxine binaire :	39
Présentations cliniques		41
1.	Portage asymptomatique (ou colonisation) :	42
2.	Diarrhées simples :	42
3.	Colites pseudomembraneuses:.....	43
4.	Formes sévères :	44
5.	Récidives :	46
Diagnostic biologique		48
1.	Prélèvement :	49
2.	Méthodes de diagnostic disponibles au laboratoire et caractéristiques :	51
2.1	Méthodes de référence (gold standards) :	52
2.1.1	Test de cytotoxicité des selles(CTA) :	52
2.1.2	Culture toxigénique :	53
2.2	Glutamate déshydrogénase (GDH) :	57
2.3	Méthodes immuno-enzymatiques :	58
2.4	Méthodes moléculaires :	59
2.4.1	Techniques de PCR en temps réel :	59
2.4.2	Technologie LAMP :	60
2.5	Sérologie :	62
3.	Algorithmes :	63
Traitement		65
1.	Mesures de base :	66
2.	Premier épisode :	67
2.1	Traitements « standards » :	67
2.2	Métronidazole :	68
2.3	Vancomycine :	70
2.4	Autres traitements antibiotiques :	72

2.5	Perspectives thérapeutiques :	73
2.6	Recommandations:	79
3.	Première récurrence et récurrences multiples à <i>C difficile</i> :	81
3.1	Antibiothérapie prolongée à doses décroissantes puis intermittentes de vancomycine:	82
3.2	Combinaison de vancomycine et de rifampicine :	82
3.3	Probiotiques (<i>Lactobacillus GG</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>) :	83
3.4	Anticorps monoclonaux anti-toxines A et B :	84
3.5	Transplantation de flore :	85
3.6	Vaccination:	87
Prévention		88
1.	Prévention des diarrhées à <i>C difficile</i> :	89
2.	Prévention de la transmission croisée :	89
2.1	Précautions « Contact » :	90
2.1.1	Isolement géographique :	90
2.1.2	Renforcement de l'hygiène des mains :	90
2.1.3	Port de surblouses :	92
2.1.4	Petit matériel de soins :	92
2.2	Entretien des locaux :	92
2.3	Levée des mesures :	93
Conclusion		95
Résumés		98
Référence		102



Introduction

Depuis leur apparition en thérapeutique, les antibiotiques ont toujours été incriminés dans la survenue de diarrhées et/ou de colites iatrogènes dont la fréquence varie, selon les études, de 1 à 30 %.

À partir des années cinquante, le chloramphénicol et les tétracyclines ont été rendus responsables d'une atteinte très particulière de la muqueuse digestive, la colite pseudomembraneuse (CPM) dont la fréquence a significativement augmenté avec l'introduction de la clindamycine dans les années soixante-dix. À cette époque, on pensait que *Staphylococcus aureus* était l'agent responsable de ces troubles digestifs qui s'amélioraient sous vancomycine per os.

Le rôle de *Clostridium difficile* (bactérie anaérobie découverte en 1935 par Hall et O'Toole) dans les diarrhées post-antibiotiques ne fut reconnu qu'à la fin des années soixante-dix, lorsque deux équipes montrèrent l'existence d'une activité cytotoxique et la présence de *C difficile* dans les selles de patients souffrant de CPM post-antibiotique. Ces travaux suscitèrent l'intérêt de la communauté médicale et, quelques années plus tard, les toxines de *C difficile* furent identifiées et caractérisées.

L'augmentation constante de la consommation des antibiotiques a renforcé le rôle de *C difficile* qui s'est imposé comme un entéropathogène de première importance, responsable de plus de 95 % des cas de CPM et de 10 à 25 % des diarrhées post-antibiotiques. Il est aujourd'hui considéré comme la principale cause infectieuse de diarrhées nosocomiales chez les patients adultes.

La mortalité imputable aux infections à *C difficile* (ICD) varie habituellement de 0,6 à 1,5 % mais peut aussi atteindre de 35 à 50 % en cas de complications (choc septique, mégacôlon toxique, perforation colique).

Aujourd'hui, plus de 650 publications scientifiques sont consacrées chaque année à *C difficile*. Elles ont permis de mieux cerner l'épidémiologie des ICD, de mieux en comprendre la physiopathologie et de proposer des traitements adaptés.

Les deux principaux facteurs de risque d'ICD sont l'âge supérieur à 65 ans et l'antibiothérapie.

Par leur action sur la flore de barrière, les antibiotiques facilitent l'implantation de *C difficile* dans le tube digestif et/ou son émergence. Tous les antibiotiques ont été incriminés dans la survenue d'ICD, mais les plus à risques sont ceux qui ont une activité sur les germes anaérobies de la flore de barrière (amoxicilline associée à l'acide clavulanique, céphalosporines, lincosamides en particulier).

La virulence des souches de *C difficile* est liée à la sécrétion de deux toxines protéiques : la toxine A (TcdA) et la toxine B (TcdB). Elles sont codées respectivement par les gènes *tcdA* et *tcdB* qui forment avec trois gènes accessoires (*tcdC*, *tcdE*, *tcdR*) un locus de pathogénicité de 19,6 kB connu sous le nom de PaLoc. Les toxines A et B, ont à la fois, des propriétés cytotoxiques et entérotoxiques. Les souches non toxinogènes ne sont pas pathogènes.

La contamination par *C difficile* a lieu par voie féco-orale et sa transmission de personne à personne s'effectue directement par manuportage ou, à partir d'un environnement contaminé.

Le rôle de l'environnement, bien que difficilement quantifiable, semble important dans le cadre de *C difficile*. En effet, la contamination environnementale d'un patient atteint d'ICD est remarquablement élevée,

pouvant atteindre plus de 50 %. De plus, les spores de *C difficile* sont résistantes à de nombreux désinfectants et peuvent persister pendant plusieurs semaines dans l'environnement du patient infecté.

Les ICD diagnostiquées à l'hôpital sont d'origine nosocomiale dans environ 70 % des cas. Elles surviennent volontiers sous forme d'épidémies, notamment dans les services de réanimation, de maladies infectieuses, d'hématologie et de gériatrie.

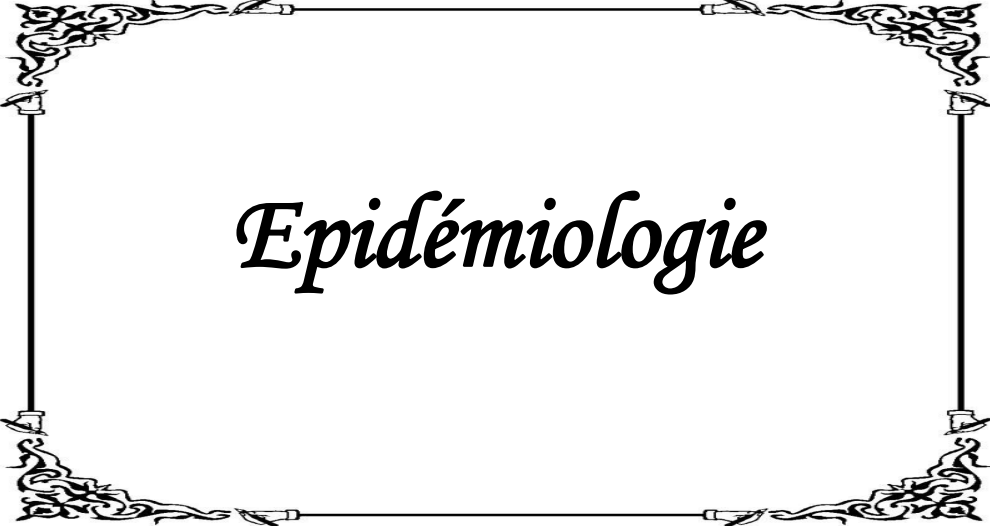
Jusqu'au début des années 1990, le diagnostic des ICD reposait exclusivement sur le test de cytotoxicité, méthode qui est considérée encore aujourd'hui comme le « gold standard ».

D'un point de vue thérapeutique, le simple retrait de l'antibiotique inducteur suffit, dans 25 % des cas, à améliorer les symptômes. Les succès thérapeutiques des traitements par métronidazole ou vancomycine sont équivalents, dépassant en général 85 %.

Le problème majeur des ICD est les rechutes qui surviennent chez environ 20 % des patients dans les deux mois qui suivent l'épisode initial.

L'intérêt de notre travail est de :

- comprendre le mécanisme physiopathologique des ICD,
- mettre le point sur ses nouveaux aspects épidémiologiques,
- reconnaître l'actualité en moyens de diagnostic microbiologique du *C difficile*
- ainsi que ses nouvelles perspectives thérapeutiques et préventives.



Epidémiologie

1. Caractéristiques bactériologiques :

C difficile est un pathogène opportuniste anaérobie stricte. Il s'agit d'un bacille de 0,5 à 1,9 µm de diamètre sur 3 à 16,8 µm de longueur à Gram positif non hémolytique caractérisé par la formation des colonies rhizoïdes sur gélose au sang et ayant une odeur caractéristique de crottin de cheval.

Il peut se regrouper en chaînettes de 2 à 6 cellules, généralement mobiles grâce à une ciliature péritriche.

La température optimale de croissance est comprise entre 30 et 37 °C mais la culture est également obtenue à 25 et à 45 °C.

Après 24 à 48 heures d'incubation, les colonies sont circulaires ou à contour irrégulier, elles sont plates ou légèrement convexes, opaques, blanchâtres ou grisâtres avec un aspect en verre brisé à la loupe binoculaire.

Les colonies obtenues sur gélose enrichie (hémine, vitamine K) présentent une fluorescence vert pâle sous lumière ultraviolette.

Cette bactérie hydrolyse l'esculine et la gélatine (généralement), et acidifie le cellobiose (réaction faiblement positive), le fructose et le glucose alors que l'acidification du mannitol, du mannose et du mélézitose (ou melecitose) est variable selon les souches.

Pour les tests de réduction des nitrates, de la production d'indole, de lécithinase, de lipase, d'hydrolyse et d'acidification de l'amidon, de l'amygdaline, de l'arabinose, du galactose, du glycogène, de l'inositol, de l'inuline, du lactose, du maltose, du mélibiose, du raffinose, du rhamnose, du ribose, du saccharose, de la salicine (réponse parfois faiblement positive), du sorbitol (réponse parfois faiblement positive), du tréhalose (réponse parfois

faiblement positive) et du xylose (réponse parfois faiblement positive) la réponse est négative.(Figure 1,Figure 2, Figure 3)

Cette bactérie est capable de sporuler afin de survivre à des conditions qui lui sont défavorables.

Les spores sont thermorésistantes, subterminales (parfois terminales), ovales et déformantes et peuvent persister sur un support inerte pendant des mois [9].

Des protocoles de purification des spores de *C difficile* (souche CD630) ont été développés et ont permis d'étudier leur composition et leur infectiosité [10].

Des milieux d'enrichissement à base de cholate ont permis une amélioration de la germination de l'ordre de 100 à 1000 fois par rapport à une infusion coeur-cerveau, une observation qui a eu des implications pour la recherche de *C difficile* en clinique et dans l'environnement. La dose infectieuse dans l'environnement chez des souris a été estimée à 7 spores/cm² [9].

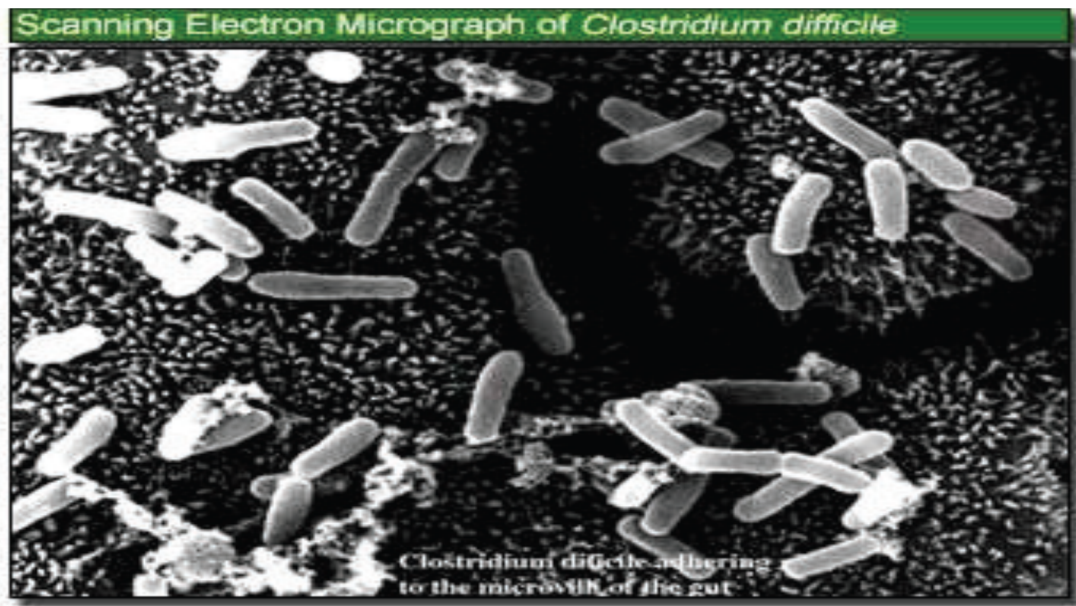


Figure 1: Bacilles du C difficile (Photo courtesy of JA Hobot University of Wales College of Medicine UK)



Figure 2: Colonies de C difficile sur gélose au sang



Figure 3: Spores du *C difficile* (science photolibrary)

2. Réservoir du germe :

C difficile est un germe ubiquitaire largement répandu dans la nature. Il se trouve dans l'eau et le sol (forme sporulée) ainsi que dans le tube digestif de l'homme et de nombreuses espèces animales [1].

Chez l'homme, *C difficile* est retrouvé dans les matières fécales des nouveau-nés avec une fréquence pouvant aller jusqu'à 70 % [2,3].

C difficile a été détecté dans les selles de 10 à 40% de la plupart des espèces animales, y compris les bovins, les chevaux, les chameaux, les ânes, les serpents, les phoques, les chiens et les chats [4,5].

La présence du *C difficile* a été décrite sur des légumes potentiellement irrigués par de l'eau contaminée [6,7].

La présence de cette bactérie dans l'environnement et chez des animaux peut constituer un important réservoir et une source de contamination [8].

Le patient symptomatique constitue le principal réservoir pour la transmission croisée. En effet, il présente un très grand nombre de micro-organismes dans les selles et sur la peau (creux inguinal, thorax, avant-bras et mains) [17]. Sa chambre se contamine massivement dans les 24 heures suivant sa mise en chambre individuelle [18].

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

Des études ont établi que la prévalence de la colonisation asymptomatique par *C difficile* était de 7 à 26 % chez les adultes hospitalisés en court séjour [19,20], et de 5 à 7 % chez les patients âgés hospitalisés en long séjour [21,22].

Néanmoins, d'autres études indiquaient que la prévalence de la colonisation asymptomatique pourrait être davantage de l'ordre de 20 à 50%, ce qui peut être évocateur d'une immunité naturelle [23-28].

Le risque de colonisation augmente à un rythme constant pendant l'hospitalisation, ce qui suggère un risque journalier cumulatif d'exposition à des spores de *C difficile* en milieu hospitalier [24,28].

3. Voies de transmission :

La transmission se fait par contact, qu'il soit direct ou indirect. La transmission par contact indirect est la plus fréquente et s'opère via les mains

des soignants, l'environnement (sol, salle de bains, toilette...) et le matériel contaminé (thermomètre, tensiomètre, panne de lit, sonnette...) [11,12].

Des mesures importantes comme : le remplacement d'un thermomètre classique par un thermomètre auriculaire ou par un dispositif à usage unique, l'utilisation des gants, la désinfection de l'environnement et la formation du personnel... ont montré leur efficacité pour diminuer le risque de contamination croisée [13-16].

4. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque d'infections à *C difficile* sont nombreux. De façon générale, se sont des facteurs en relation avec la prise de médicaments et plus particulièrement d'antibiotiques, et/ou des facteurs liés à l'hôte et à son environnement.

4.1. Antibiotiques et autres médicaments :

Les infections à *C difficile* sont des infections nosocomiales qui surviennent, en général, après un traitement antibiotique. Le microbiote digestif de barrière serait rompu sous l'action des antimicrobiens, ce qui favoriserait l'implantation et la prolifération de *C difficile*.

En cas de colonisation par une souche toxigène, la production de toxines est à l'origine des lésions associées. Les traitements antibiotiques constituent un risque majeur d'ICD.

Dans les années 70, la clindamycine représentait le plus haut facteur de risque pour les infections à *C difficile*; mais la diminution de la fréquence de son utilisation par la suite a permis de minimiser les risques d'infections qui lui étaient associés.

Puis à la fin des années 80 et au début des années 90, les bêta-lactamines et les céphalosporines surtout celles de la 3ème génération sont devenues les antibiotiques les plus à risque.

Plus récemment, se sont les fluoroquinolones à large spectre qui ont été associées aux risques d'infection à *C difficile*. De manière générale, presque tous les antibiotiques peuvent induire des infections à *C difficile*, même la vancomycine et le métronidazole qui sont les deux antibiotiques de choix pour le traitement des ICD [29,30].

La durée du traitement antibiotique, ainsi que l'association de différents antibiotiques, semblent toutefois jouer un rôle important [31].

Le risque d'infection à *C difficile* est également accentué par un traitement aux antiacides, plus particulièrement les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [32,33]. Ce risque est évalué à 2,5 fois plus chez des patients traités par des IPP que chez des patients non traités. Un tel risque est encore plus important quand le traitement par IPP est associé à une antibiothérapie ou à une chimiothérapie avec 43,2 fois plus de risque [34].

De la même façon, Dial et coll. ont également démontré une augmentation du risque d'ICD suite à la prise d'IPP (2,9 fois plus d'infections) et suite à la prise d'antihistaminiques H2 (2,1 fois plus d'infections). Ils rapportent, de plus, un taux non négligeable d'infections liées à la prise de médicaments anti inflammatoires non-stéroïdiens [35].

Andrés et coll. ont décrit un cas de colite à *C difficile* associée à un traitement par un anti-herpétique, le valacyclovir [36].

4.2. Facteurs liés à l'hôte :

Les personnes âgées, de plus de 65 ans, sont considérées comme une population à risque d'ICD. Cette prédisposition pourrait être due à la diminution de la réponse immunitaire, à des pathologies sous-jacentes plus sévères, des traitements antibiotiques fréquents, des hospitalisations fréquentes ou encore à la modification de l'écosystème digestif.

La mortalité liée à l'infection par *C difficile* est dépendante de l'âge. En effet, des patients de 61-70 ans, 71-80 ans et des patients de plus de 80 ans présentent respectivement 4,3 %, 9,4 % et 13,5 % de risque de mortalité, contre 2,5 % de risque pour des patients de moins de 60 ans [37]. Ces taux peuvent être plus ou moins biaisés par le risque de mort naturelle vu l'âge avancé de ces personnes, mais ils reflètent néanmoins une importante augmentation du risque lié à l'ICD.

D'autres facteurs de risque d'ICD liés à l'hôte ont été également décrits comme la gravité de la pathologie sous-jacente, les antécédents de chirurgie digestive ou de maladies inflammatoires intestinales, les transplantations et la chimiothérapie [38-44].

4.3. Facteurs liés à l'environnement :

L'acquisition de *C difficile* est favorisée par la promiscuité avec des patients porteurs ou par contact avec le personnel soignant ou l'environnement hospitalier.

Des hospitalisations prolongées ou répétées, l'admission dans certains services hospitaliers ou les soins intensifs sont autant de facteurs qui peuvent augmenter le risque d'infection [45,46]. Cela est probablement dû à la

dissémination et la persistance des spores de *C difficile*, en plus de la fragilité des personnes hospitalisées et le recours fréquent aux antibiotiques.

L'hygiène des mains, des locaux et du matériel est alors sans doute le meilleur moyen pour prévenir les ICD.

5. Aspects épidémiologiques :

5.1. Situation épidémiologique : le nouveau visage de *C difficile* :

Depuis le début des années 2000, *C difficile* a bénéficié d'un regain d'intérêt suite à un changement dramatique d'ICD à travers le monde. Une augmentation des cas est constatée tant en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier ; cette évolution est liée à la pression de sélection par les ATB et à l'émergence et la diffusion rapide d'un nouveau clone particulièrement virulent. Ce clone représente plus de 80% des souches isolées dans une étude canadienne et jusqu'à 50 % dans une étude américaine [47,48]. Cette souche particulière de *C difficile*, dite ribotype 027 toxinotype III est en outre, caractérisée par sa résistance à l'érythromycine et aux nouvelles FQ (moxifloxacine, lévofloxacine). Elle présente la particularité de produire, in vitro, respectivement 16 et 23 fois plus de toxines A et B que les souches de *C difficile* de toxinotype 0 [47,49].

De plus, l'évolution épidémiologique se faisait vers une résistance croissante au traitement avec échecs thérapeutiques et formes récidivantes [50]. Entre 2003 et 2006, la souche 027 a été responsable d'épidémies d'ICD sévères en Amérique du Nord et en Europe. Dès 2006, face à l'émergence et à la dissémination de la souche 027, la surveillance et le signalement des ICD ont fait l'objet des recommandations du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) [51]. Ces recommandations

ont été reprises et complétées par le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) en septembre 2006 [52] et le Haut Conseil de la Santé Publique en juin 2008 [52]. Elles ont également été accompagnées d'une sensibilisation des établissements de santé (ES) la même année. Cette surveillance des ICD repose sur un signalement externe des cas sévères et/ ou groupés. La souche 027 a été isolée pour la première fois en France en mars 2006 et a été responsable d'une épidémie dans le Nord – Pas de Calais (529 cas d'ICD ont été signalés par 38 ES) [48, 53,54].

5.2. Incidence d'ICD à l'hôpital :

Le taux d'incidence est très variable entre pays, régions, hôpitaux et services d'hospitalisation. Il dépend de plusieurs paramètres : le type de service, la pression antibiotique, l'importance des contacts entre patients (mesures d'isolement), et la sensibilisation des médecins à demander la recherche de *C difficile* chez les patients présentant une diarrhée post-antibiotique.

Dans l'étude de *Shears et al.*, par exemple, ce taux était de 28 cas pour 10 000 journées d'hospitalisation (JH) en hématologie, de 11 pour 10 000 JH en médecine générale et de 7 pour 10 000 JH en gériatrie [55].

Les patients hospitalisés, dans des établissements de long séjour sont à fort risque d'ICD parce qu'il s'agit des patients âgés généralement hospitalisés, souvent pour des longues périodes, et fréquemment exposés aux ATB [56].

Des variations saisonnières de diarrhée à *C difficile*, avec une incidence plus élevée pendant les mois d'hiver, ont été rapportées. Cette association pourrait être liée à l'augmentation de l'utilisation d'ATB pour traiter les infections respiratoires [57,58]. Dans une étude récente, les variations

temporelles de l'incidence d'ICD ont été associées à celles de deux virus respiratoires les plus fréquents (virus de la grippe et le virus respiratoire syncytial) indépendamment de l'exposition aux FQ et aux macrolides. Cette association observée à un niveau agrégé, peut être liée à d'autres phénomènes encore inconnus [59].

En France, l'incidence des ICD dans les ES reste assez mal connue. Selon les données de la littérature disponibles, elle varie de 1 à 10 cas pour 1 000 admissions ou de 0,5 à 3,0 cas pour 10 000 JH. En 2009, seules quelques études sporadiques en milieu hospitalier étaient disponibles [60]. L'étude rétrospective menée à l'hôpital Saint-Antoine (Paris) sur une période de 5 ans (entre 2000 et 2004) a montré une densité d'incidence de 1,4 pour 10 000 JH [60]. Les analyses de données de la mortalité et du PMSI conduites par l'InVS sur la période 1999-2004 suggéraient une augmentation d'environ 30% des séjours hospitaliers avec diagnostic, principalement chez les plus de 65 ans [61]. Lors d'une enquête réalisée par le RAISIN, elle était de 1,0 cas pour 10 000 JH en 2005 et de 1,3 en 2006. Au regard des chiffres d'hospitalisations en 2008, il y aurait 24 350 cas d'ICD par an dont 3409 formes sévères (14%) et 974 décès (4%) [62].

En 2009, une étude nationale prospective multicentrique de 6 mois, organisée par l'InVS associé au Centre National de Référence (CNR) des bactéries anaérobies et du botulisme, a permis de calculer une incidence globale de 1,15 pour 10 000 JH dans les ES de court séjour et de 2,28 cas pour 10 000 JH dans les ES de long et moyen séjour [63]. Cette incidence est inférieure à la moyenne d'incidence rapportée par l'étude multicentrique européenne (4,1 pour 10 000 JH) mais reste corrélée à l'incidence moyenne des ES français qui

avaient participé à cette étude [64]. Elle est aussi beaucoup plus faible que celle rapportée au Canada (8,92 cas pour 10 000 JH, en 2009) [65] ou aux Etats-Unis où l'incidence d'ICD dans certains ES, est supérieure à l'incidence de *S aureus* résistant à la méthicilline (SARM) [66]. Ces résultats sont néanmoins cohérents avec ceux de l'étude ICD-Raisin, qui 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 [63,67]. Cela peut être expliqué par l'impact positif des recommandations de contrôle de 2006 et/ou à la sous déclaration d'ICD étant donné que celle-ci n'est pas obligatoire mais plutôt basée sur le volontariat des ES.

Les stratégies de diagnostic utilisées par les laboratoires et le diagnostic basé le plus souvent sur la prescription faite par le clinicien sont aussi des facteurs qui peuvent avoir un impact sur le nombre d'ICD diagnostiquées.

L'épidémiologie de *C difficile* est très dynamique et des modifications importantes peuvent se produire d'une année à l'autre.

Au Québec, une augmentation de la fréquence et de la gravité de l'ICD a été observée au début des années 2000 [47,68]. En 2003, une étude rétrospective a montré que l'incidence a quadruplé alors qu'elle était stable de 1991 à 2002 (passage de 22,2 à 25,2 pour 100 000 personnes à 92,2 pour 100 000 personnes) [69], avec une importante augmentation de 10 fois pour les individus de plus de 65 ans [70]. En milieu hospitalier, l'incidence est passée de 3 à 12 pour 1 000 personnes (1991-2002) à 25 à 43 pour 1 000 personnes (2003-2004) avec des cas particulièrement graves et réfractaires au traitement. 10% des cas ont

nécessité une admission en soins intensifs, 2,5% ont subi une colectomie, et le taux de mortalité a été de 16% [68].

En 2007, l'incidence est passée à 10,79 pour 10 000 patient-jours alors qu'elle était de 7,01 pour 10 000 patient-jours entre 2002 [65, 71, 72]. Les dernières données du « *Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales* » montrent qu'en 2011, l'incidence d'ICD était de 16,3 pour 10 000 patient-jours au Québec et de 6,3 pour 10 000 patient-jours au Canada. L'incidence d'ICD nosocomiale s'est stabilisée entre 10 et 13 cas pour 10 000 patient-jours entre 2010 et 2012 [73].

Aux Etats-Unis, le nombre de sorties en court séjour présentant une ICD au titre de diagnostic principal ou secondaire, est passé de 31 pour 100 000 habitants en 1996 à 61 pour 100 000 habitants en 2003 et 84 pour 100 000 habitants en 2005 [69, 74]. Le nombre d'ICD annuel est estimé à 330 000 cas et 145 000 cas de récurrences avec une mortalité de 1 à 2,5% [75,76]. Le «*National Hospital Discharge Survey*» a rapporté une augmentation d'ICD de 3,82 pour 1 000 sorties de séjour en 2000 à 8,75 pour 1 000 sorties de séjour en 2008, en particulier chez les plus de 65 ans [77,78]. En 2009, une baisse de 2,5% a été constatée, avec un taux de 8,53 pour 1 000 sorties de séjour et un taux de mortalité directement ou indirectement imputables à l'ICD de 9,1% [77].

En Europe, une étude prospective conduite en 2008 dans 34 pays, avait estimé que l'incidence était en moyenne de 4,1 cas pour 10 000 patient-jours. L'incidence d'ICD nosocomiale était très variable entre les différents pays participant ; elle variait de 0 (Luxembourg et Turquie) à 19,1 (Finlande) cas pour 10 000 patients-jours [64].

En Angleterre et aux Pays des Galles, 975 décès liés aux ICD ont été répertoriés en 1999, 6 480 en 2006 et 8 324 en 2007 [79]. Suite à la mise en place d'un système de surveillance avec une notification obligatoire de tous les cas d'ICD, ce taux avait diminué de 70,5% [80]. Cette diminution a été aussi accompagnée d'une baisse de nombre de cas liés à la souche 027 (55%, 36%, et 21% respectivement en 2007 - 2008, 2008 -2009, et 2009 - 2010) [80]. Bien que l'incidence avait diminué ces dernières années, il y avait encore plus de 18 000 cas signalés en 2012 [81]. Le dernier rapport de la « *Health Protection Agency* », montre que l'incidence est passée de 111,3 pour 100 000 habitants en 2007-2008 à 35,4 pour 100 000 habitants en 2011-2012 [79].

Le CNR autrichien de *C difficile* avait enregistré entre 2003 et 2007 un nombre annuel d'ICD nosocomiale estimé à 7 907 cas avec 1 279 décès liés à l'infection [83].

Aux Pays-Bas, l'incidence en milieu hospitalier est estimée à 18 cas pour 10 000 admissions avec un taux de mortalité de 6% [84].

Depuis 2007, le taux d'ICD s'est stabilisé en Belgique (44,7 ; 45,2 et 44,3 entre 2007 et 2009) après avoir triplé entre 1997 et 2007 (respectivement 16,9 et 44,7 pour 100 000 patients) [85].

En Allemagne, une étude multicentrique avait montré que la densité d'incidence d'ICD nosocomiale était 2 fois plus élevée que celle du SARM (respectivement 0,47 et 0,20 pour 1 000 patients-jours) [86].

En Espagne, l'incidence est passée de 3,9 à 12,2 pour 10 000 patients hospitalisés entre 1999 et 2007 [87].

5.3. ICD communautaire, ICD chez des populations spécifiques :

Les données nord-américaines et européennes indiquent qu'environ 20 à 27% des cas d'ICD sont d'origine communautaire, avec une incidence moyenne de 20-40 cas pour 100 000 habitants [88,89]. L'incidence d'ICD communautaire n'a pas cessé d'augmenter depuis sa première description dans les années 90 [87, 90, 91]. L'incidence d'ICD communautaire postATB a été estimée à 2 700 cas pour 100 000 traitements ATB par an en France [92]. De nombreuses études ont suggéré une augmentation de l'incidence d'ICD communautaire chez des populations précédemment considérées à faible risque d'infection [93, 94]. A l'hôpital, la fréquence de cas d'origine communautaire varie entre 25 et 40% [95, 96]. L'étude nationale de 2009, indiquait que 28% des cas d'ICD signalés étaient d'origine communautaire [63]. Une exposition aux ATB dans les 3 derniers mois, a été observée chez seulement 40-61% des cas d'origine communautaire [88, 94, 97,99]. Ces cas communautaires ont été surtout observés chez des personnes jeunes en bonne santé [94, 98]. Il a été démontré, que les ICD peuvent également affecter des femmes enceintes en bonne santé [100, 101].

Aux États-Unis, le taux d'ICD chez ces femmes est passé respectivement de 0,04 à 0,07 pour 1 000 admissions entre 2004 et 2007 [102]. Le facteur de risque le plus documenté d'ICD communautaire est l'hospitalisation récente avec un délai pouvant s'étendre jusqu'à 12 semaines après la sortie d'hôpital [103]. La durée médiane d'incubation de *C difficile* est 2-3 jours [104]. Une hospitalisation peut aussi augmenter le risque d'acquisition d'une souche toxigène en communauté [105].

Des études ont montré que les ICD peuvent également affecter des nourrissons et des enfants [106,107]. Le taux d'incidence dans la population de 0-18 ans, a été multiplié par un facteur de 12,5 entre 1991 et 2009. Ce taux standardisé est passé de 2,6 à 32,6 par 100 000 personnes avec 75% des cas d'origine communautaire [108]. En pédiatrie, le taux d'hospitalisation pour ICD avait augmenté de 0,72 à 1,28 par 1 000 hospitalisations entre 1997 et 2006. L'incidence la plus élevée a été observée chez les enfants entre un et quatre ans. Compte tenu du taux élevé (~ 70%) de colonisation chez les nourrissons (<1 an), il est difficile de déterminer si les hospitalisations pour ce groupe d'âge représentent une véritable ICD ou il s'agit simplement d'une colonisation [109]. Les recommandations actuelles ne préconisent pas de rechercher systématiquement la présence de *C difficile* chez les nourrissons. Bien que l'épidémiologie d'ICD en pédiatrie soit peu connue, des études récentes ont suggéré que les enfants de ≥ 1 an avec certaines comorbidités telles que le cancer, la transplantation d'organes solides, la gastrostomie ou la jéjunostomie, sont à risque d'ICD [110,111]. Des études semblent nécessaires pour examiner la possibilité de développer une ICD dans cette population jeune.

5.4. Emergence des nouvelles souches en milieu communautaire :

Depuis 2005, la fréquence du ribotype 078 (souche prédominante chez les porcs et les veaux) a augmenté dans la communauté mais aussi au niveau des hôpitaux européens [64, 112]. En comparaison aux patients infectés par la souche 027, les patients infectés par ce ribotype ont tendance à être plus jeunes et présentent moins de comorbidités. L'infection est plutôt d'origine communautaire avec une exposition précédente (semblable à la souche 027) aux FQ [113]. Cependant, une forte proportion des cas d'origine communautaire

semble ne pas être exposée aux ATB dans les dernières semaines précédant le début de symptômes ce qui suggère l'existence d'un mécanisme de sélection encore inconnu qui favorise l'émergence de ces souches en milieu communautaire [88, 112]. La transmission directe de *C difficile* depuis les animaux, la nourriture ou l'environnement à l'homme n'a pas été prouvée, bien que des ribotypes similaires ont été décrits.

A l'heure actuelle, aucune épidémie d'ICD communautaire n'a été décrite; les facteurs de l'hôte qui accroissent la vulnérabilité à l'ICD, plus que l'exposition au *C difficile*, pourraient expliquer ce phénomène [87]. Par contre, la forte fréquence de la souche 078 chez certains animaux ainsi que dans leur environnement immédiat peut être associée à une potentielle source zoonotique [114]

5.5. Mortalité :

La morbidité et la mortalité associées à l'ICD sont variables, mais ont toujours été cliniquement significatives. Depuis l'émergence de la souche épidémique 027, la mortalité chez les patients ayant une ICD a fait l'objet de nombreuses publications [115]. La plupart ont été conduites en situation d'épidémies ou chez certaines populations hospitalières [47, 116, 117].

Entre 1999 et 2006, le taux de mortalité toute cause confondue avait augmenté d'au moins 4 fois [115]. Le décès lié à l'ICD reste difficile à déterminer en raison d'autres facteurs tels que les pathologies sous-jacentes et l'âge qui sont aussi des facteurs de risque d'acquisition d'ICD [118]. La mortalité imputable peut atteindre 35 à 50 % en cas de complications [92]. Cependant, les incertitudes sur les critères d'inclusion d'ICD dans le certificat de décès rendent difficile la comparaison entre les différentes études [119].

En Amérique du Nord et dans un contexte d'épidémie, un taux de mortalité attribuable de 7 à 33% a été rapporté [47, 68, 71, 120]. A partir du second semestre 2002 et jusqu'en 2006, des épisodes d'ICD d'origine nosocomiale, très sévères et récidivants, ont été enregistrés dans des hôpitaux du Québec avec une mortalité à J30 directement imputable aux ICD de 6,9 %.

Toutefois, il semblerait que les ICD aient indirectement contribué à 7,5 % de décès supplémentaires [47, 68, 70]. Dans une large étude québécoise ce taux de mortalité dans les 30 jours après le diagnostic était de 23%, bien que la plupart des cas ont été causés par le ribotype 027 [68]. Dans une autre étude canadienne ce taux était de 15%, toutefois tous les patients n'ont pas été suivis jusqu'à 30 jours [71].

En Europe, la mortalité à J30 liée à l'ICD varie entre 2% en France et 42% au Royaume-Uni. Ces différences peuvent être expliquées par une prévalence des ribotypes différente entre les pays, en particulier la forte présence du clone 027 au Royaume-Uni; la difficulté d'évaluer l'imputabilité d'ICD comme cause de décès ainsi que l'hétérogénéité méthodologique des études [121].

En France, les données les plus récentes montrent un taux de 4% de décès liés à l'ICD avec l'ICD comme cause principale de décès dans 1% des cas. Ces taux restent inférieurs à ceux rapportés dans l'étude européenne de 2008 mais le temps de suivi était différent entre les deux études (à 3 mois de suivi : le taux de décès lié à l'ICD était de 7% avec l'ICD comme cause principale de décès dans 2% des cas) [63, 64].

La baisse d'incidence en Angleterre, s'est accompagnée aussi d'une diminution du nombre des certificats de décès mentionnant l'ICD comme cause de mortalité. Ce nombre est passé de 7 916 à 2 335 (-70,5%) [79]. Des tendances similaires ont été observées dans le Nord de la France [15] et aux Pays-Bas [122].

5.6. Coût des ICD :

L'augmentation de l'incidence et de la sévérité d'ICD suite à l'émergence du clone épidémique 027 a été accompagnée par une augmentation des coûts des soins [71, 123]. Selon les estimations, le coût des traitements associés aux ICD aux Etats-Unis, s'élève à trois milliards de dollars par an (près de 2,5 milliards d'euros) avec des projections similaires pour le Canada et l'Europe [76, 124,126, 128].

Les données américaines estiment que le coût lié à un cas d'ICD varie entre 10 212 et 13 675 \$ avec une augmentation moyenne de 3 à 6,4 jours de la durée de séjour [124, 125, 127].

Dans une étude récente, un cas d'ICD nosocomial présente un risque de 4,5% de décès durant le séjour et de 7,6% de réadmission pour complications ou de décès après la sortie avec une augmentation moyenne de 2,3 jours de la durée de séjour et un surcoût de 6 000 \$ [129].

En Europe, selon les données disponibles, le coût lié à un cas d'ICD a été estimé à 5 400€ en Irlande; à 8 200 € en Angleterre et à 10 400€ en Allemagne [121]. En France, le surcoût varie de 1 666 à 5 867 € par cas d'ICD [92].

*Facteurs de virulence et
pathogénèse*

1. Facteurs de colonisation :

1.1. Protéines à rôle d'adhésine :

1.1.1. Protéines de la « couche S » :

De nombreuses bactéries possèdent à leur surface une couche cristalline en deux dimensions appelée « couche S », composée de protéines ou de glycoprotéines, et qui recouvre entièrement la cellule. Les couches S sont importantes pour de nombreuses fonctions biologiques comme l'adhésion cellulaire, un tamis moléculaire, la protection contre la phagocytose, les propriétés antigéniques. Toutes les souches de *C difficile*, toxigène ou non, présentent une couche S, composé de deux couches protéiques superposées, constituée chacune d'une protéine particulière. Ces deux protéines sont exposées à la surface de la bactérie, où elles constituent les protéines les plus abondantes [130]. La couche la plus externe, fine, est constituée par la protéine P36, de poids moléculaire moyen 36 KDa, et la couche interne, épaisse, est constituée par la protéine glycosylée de 47 KDa (poids moléculaire moyen), appelée P47 [130]. Ces deux protéines dérivent d'un précurseur commun codé par le gène *slpA* [131]. La protéine P47 correspond à la partie N-terminale du précurseur. Elle est relativement conservée entre les souches et possède une activité de peptidoglycane hydrolase [131]. La protéine P36 correspond à la partie N-terminale du précurseur. Elle est très variable et immunodominante [130, 131]. Le rôle des protéines de la couche S dans l'adhésion de *C difficile* aux tissus hôtes a été étudié. La perte de ces protéines à la suite d'un traitement chimique diminue l'adhésion de la bactérie aux cellules HeLa en culture [132]. Les protéines natives ou recombinantes se lient fortement aux cellules Hep-2, particulièrement la protéine P47 et des anticorps anti-P47 inhibent partiellement

cette liaison [133]. Par ailleurs, le précurseur et la protéine P47 se lient fortement et spécifiquement à l'épithélium de la muqueuse digestive humaine, ainsi qu'à la lamina propria sous-jacente, à tous les niveaux du tractus digestif [133]. Au niveau de l'épithélium, la liaison ferait intervenir un composant de la bordure en brosse. La liaison à la lamina propria semble se faire via l'intermédiaire de composants de la matrice extracellulaire, et in vitro, ces deux protéines se lient au collagène de type I, à la thrombospondine ainsi qu'à la vitronectine de manière plus faible, mais pas au collagène IV, à la laminine et à la fibronectine [133].

1.1.2. Adhésine Cwp66 (clostridial Wall Protein de 66 KDA) :

C'est une protéine de surface de *C difficile* associée à la paroi de la bactérie, qui présente une structure en trois domaines : un peptide signal, la partie N-terminale, et la partie C-terminale, très variable, exposée à la surface de la bactérie [134]. Des anticorps dirigés contre les parties N- et C- terminales inhibent partiellement l'adhésion de *C difficile* aux cellules Vero en culture, lorsque les bactéries ont subi un choc thermique, de même que les protéines N-ter et C-ter purifiées par un mécanisme de compétition.

1.1.3. Protéine de liaison à la fibronectine Fbp68 :

Cette protéine, qui présente des homologies significatives avec d'autres protéines bactériennes de liaison à la fibronectine, est associée à la surface bactérienne. Elle est capable de se lier à la fibronectine soluble ou immobilisée, et cette liaison est partiellement inhibée par des anticorps anti-Fbp68. Par ailleurs, ces anticorps inhibent partiellement l'attachement de *C difficile* à la fibronectine et aux cellules Vero recouvertes de cette molécule.

La protéine Fbp68 a donc probablement un rôle dans l'adhésion et la colonisation des tissus par *C difficile*, puisque la fibronectine est présente à la surface de nombreuses cellules eucaryotes et sous forme soluble dans les fluides ; la liaison à cette dernière pourrait faciliter l'échappement au système immunitaire de l'hôte.

Par ailleurs, Fbp68 est capable de se lier in vitro à d'autres protéines de la matrice extracellulaire, le fibrinogène et, à un moindre degré, la vitronectine.

Elle est codée par un gène unique *fbp68* qui est hautement conservé [135].

1.1.4. Protéine de choc thermique GroEL :

La protéine GroEL a un poids moléculaire de 58 KDA.

Après un choc thermique à 48°C, GroEL est retrouvée à la surface de la bactérie et dans le milieu extracellulaire ; cette protéine serait donc libérée dans le milieu extracellulaire puis associée à la surface bactérienne.

Des anticorps dirigés spécifiquement contre GroEL inhibent partiellement l'adhésion de *C difficile*, de même que la protéine purifiée [136].

Le gène *groEL*, présent en une seule copie, est très conservé parmi les souches de *C difficile*. L'expression de GroEL est par ailleurs induite par des contacts cellulaires, sans choc thermique [137].

De plus, différents stress mimant les conditions physiologiques rencontrées par *C difficile* dans le tube digestif (déplétion en fer, osmolarité élevée, choc acide et antibiotique) augmentent la transcription du gène *groEL* et, d'une manière plus au moins importante, l'expression de la protéine correspondante.

Tous ces résultats suggèrent que GroEL peut jouer un rôle dans l'adhésion de *C difficile* aux cellules hôtes.

1.1.5. Flagelles :

Les gènes *fliC*, codant pour la flagelline, et *fliD* codant pour la coiffe du flagelle sont présents et exprimés chez presque toutes les souches, même parmi les souches non flagellées.

Les protéines recombinantes FliC et FliD, de même qu'une préparation de flagelles, se lient de manière spécifique au mucus caecal murin, mais seule la protéine de coiffe FliD adhère fortement aux cellules Vero.

Les flagelles, lorsqu'ils sont présents, jouent probablement un rôle dans l'attachement au mucus, première barrière rencontrée lors de la colonisation ; cet attachement pourrait faciliter l'établissement de la bactérie dans l'intestin [138].

Par ailleurs, dans un modèle animal de souris, les souches dépourvues de flagelles adhèrent 10 fois moins au tissu caecal murin que les souches flagellées, bien qu'aucune différence significative dans le taux de *C difficile* dans les fèces ne soit observée [139].

Comme chez la plupart des bactéries, l'adhésion de *C difficile* aux tissus cibles serait donc multifactorielle et ferait intervenir de nombreuses structures de surface.

1.2. Autres facteurs de colonisation :

Toutes les souches de *C difficile*, virulentes ou non, produisent un certain nombre d'enzymes hydrolytiques telles qu'une hyaluronidase, une chondroïtine-4-sulphatase, une gélatinase. Le rôle de ces enzymes dans la physiopathologie de l'infection à *C difficile* n'est pas connu, mais elles pourraient conférer à la

bactérie un avantage écologique en facilitant son maintien dans le tube digestif [140].

C difficile présente par ailleurs une activité protéolytique de surface [141]. Là encore, bien qu'il n'existe pas de relation apparente entre le statut toxigénique et l'expression de la protéase, les souches les plus virulentes dans les modèles animaux sont les plus protéolytiques [140].

Cwp84 est une protéine codée par le gène *cwp84*, situé immédiatement en aval du gène *cwp66* (*figure4*), et qui présente la même structure en trois domaines un peptide signal, la partie N-terminale à la fonction protéolytique (vraisemblablement une cystéine protéase) et la partie C-terminale d'ancrage à la paroi. Le gène *cwp84*, très conservé au sein de l'espèce, est transcrit de manière importante en début de phase exponentielle [142].

Par ailleurs, les souches de *C difficile* toxigènes hautement virulentes adhèrent mieux à la muqueuse intestinale que les souches toxigènes peu virulentes et les souches non toxigènes avirulentes [143] ; ce défaut d'adhérence est corrigé par l'administration de toxines simultanément à la souche non toxigène.

Des résultats similaires ont été retrouvés par la suite [139], ce qui suggérerait que les toxines A et B puissent jouer un rôle dans l'implantation de *C difficile* au niveau du tractus digestif, par exemple en démasquant des sites de liaison pour des adhésines.

La figure 5 représente un modèle hypothétique de colonisation par *C difficile*.

A la suite de l'implantation de *C difficile* au niveau du tractus digestif, l'expression de son pouvoir pathogène repose in fine sur la sécrétion des toxines A et B [144].

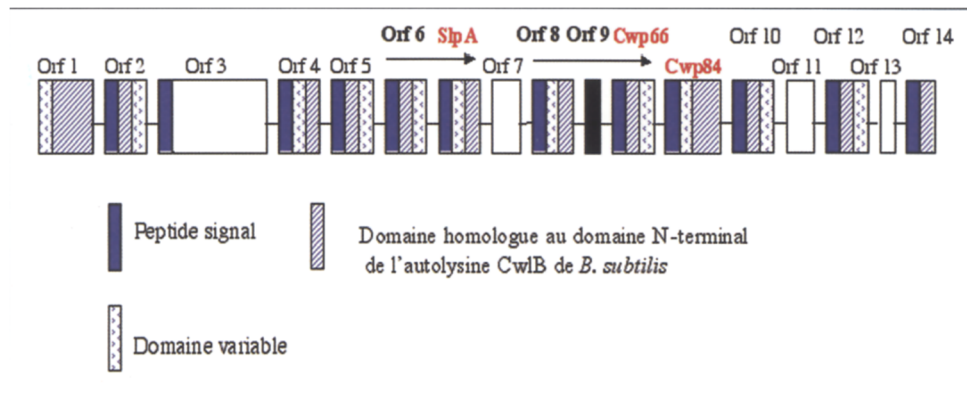


Figure 4: organisation génétique du fragment de 37 Kb (souche 630)

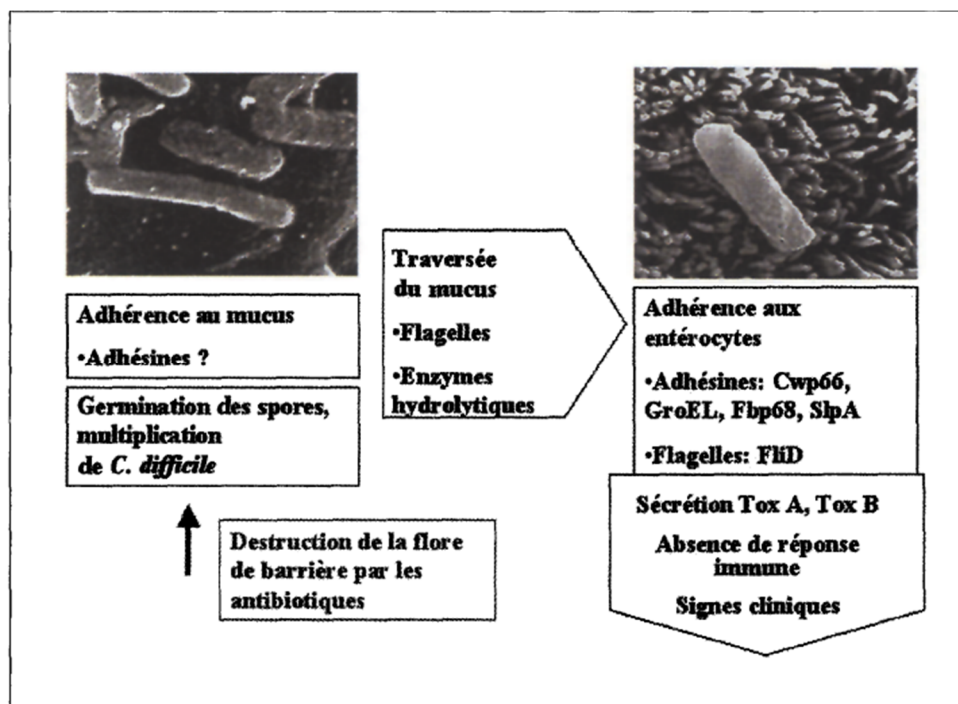


Figure 5: Mécanismes de la colonisation par *C difficile*

2. Toxines de Clostridium difficile :

2.1. Toxines A et B :

2.1.1. Structure :

La toxine A (ToxA) et la toxine B (ToxB) sont des polypeptides de grande taille, respectivement 308 et 270 KDa.

Ces deux toxines ont une structure primaire similaire ; elles sont constituées de trois domaines : le domaine N-terminal responsable de l'activité enzymatique toxique (550 acides aminés N-terminaux), le domaine C-terminal de liaison aux cellules cibles, et un domaine intermédiaire comprenant un domaine transmembranaire qui pourrait intervenir dans la translocation des toxines dans le cytosol [145] (figure 6). Tox A et Tox B partagent 49% d'identité, principalement dans la région N-terminale.

La région C-terminale de ces deux toxines est constituée d'éléments répétitifs, responsables de la liaison aux récepteurs membranaires. La toxine A se lie aux cellules épithéliales intestinales de lapins et de hamsters au niveau de sites contenant des résidus galactoses ($\text{Gal}\alpha 1\text{-3Gal}\beta 1\text{-4GlcNac}$). Ce trissaccharide existe sur les cellules de différents mammifères, mais n'est pas présent chez l'homme où le motif semble être la structure minimale de liaison de la toxine A. Le récepteur cellulaire de la toxine B n'a pas encore été identifié [146].

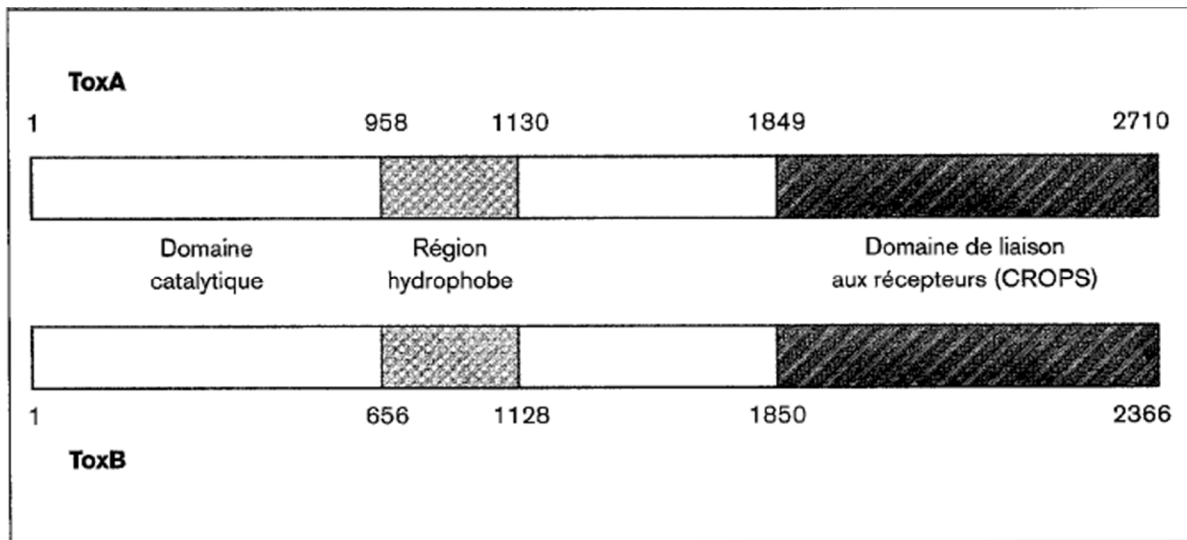


Figure 6: Structure des toxines A et B de C difficile, le domaine catalytique porte l'activité glucosyltransférase des toxines, la région hydrophobe fait partie du domaine transmembranaire

2.1.2. Effets physiologiques :

La toxine A est une entérotoxine, létale et cytotoxique. Elle induit une inflammation importante avec infiltration massive de la muqueuse intestinale par des polynucléaires et des cellules monocucléées, une nécrose de l'épithélium intestinal et une accumulation de fluide dans le tractus digestif.

La toxine B est une cytotoxine environ 1000 fois plus puissante que la toxine A. Elle provoque sur les cellules traitées un arrondissement et une rétraction cellulaires avec des extensions cytoplasmiques et persistance des points d'ancrage au support donnant un aspect actinimorphe [146]. Récemment, une activité entérotoxique inflammatoire sur explant intestinal humain a été associée à cette toxine [147].

Sur des cellules en culture, les deux toxines induisent des modifications au niveau du cytosquelette et un changement dans l'organisation des filaments d'actine, signe visible le plus précoce de l'atteinte cellulaire.

2.1.3. Mécanisme d'action :

Les toxines A et B possèdent deux modes d'action : elles exercent une activité toxique directe sur les entérocytes grâce à leur activité glucosyl-transférase, mais elles ont aussi une activité indirecte sur les cellules de la lamina propria, principalement la toxine A, via la production de médiateurs pro-inflammatoires, qui mettent en jeu des cascades complexes (figure 7) [146].

Activité catalytique: Les deux toxines ont un mécanisme d'action similaire, elles inactivent par glucosylation la fonction des petites protéines liant le GTP appartenant à la superfamille Rho. Les toxines se lient à leurs récepteurs, basés à la surface apicale des entérocytes, puis sont internalisées par endocytose dans le cytosol. La toxine A se retrouve rapidement dans un compartiment mitochondrial, dont la fonction est altérée avant même que ne s'exerce l'effet enzymatique de la toxine. Les deux toxines doivent passer, pour être actives, dans un compartiment intracellulaire acide ; elles subissent une activation, soit par maturation dans le compartiment acide, soit par clivage protéolytique [146]. Elles catalysent alors le transfert d'une molécule de glucose (à partir d'un UDP-glucose) sur la thréonine 37 de la protéine RhoA et sur la thréonine 35 des protéines Rac et Cdc42, rendant ces protéines de signalisation non fonctionnelles [148, 149]. Etant donné le rôle fondamental de ces protéines sur la régulation de la croissance cellulaire, de la formation du cytosquelette d'actine, du trafic cellulaire et des jonctions intercellulaires, leur inhibition entraîne une désorganisation du cytosquelette cellulaire [145, 146, 150]. Ceci est à l'origine de leur effet cytopathique et de la modification de l'organisation des jonctions serrées des cellules épithéliales avec augmentation de la perméabilité para-cellulaire, responsable de la diarrhée aqueuse. Cette augmentation est

associée à la désorganisation du réseau d'actine au niveau basal et apical. Les toxines A et B provoquent une diminution de l'association de l'actine avec ZO-1, protéine de la plaque cytoplasmique des jonctions serrées [151]. La désorganisation dans des jonctions serrées favorise le passage de ces grosses molécules vers la lamina propria, où elles exercent d'autres effets délétères de type pro-inflammatoires.

Action indirecte des toxines : Les toxines A et B induisent la production de différentes cytokines par différentes cellules : TNF α et interleukines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et l'IL-6 par les monocytes en culture [152], MIP-2 et IL-8 par les entérocytes (sans doute à la suite des altérations mitochondriales) et les macrophages de la lamina propria. La sécrétion de ces molécules attractrices de polynucléaires neutrophiles (PN) pourrait s'expliquer par l'augmentation de la transcription de leurs gènes. Le phénomène central de la physiopathologie semble être l'infiltration massive aux niveaux des sites infectés de PN activés, responsables de la nécrose des cellules coliques. En effet, le blocage de ces phénomènes réduit de manière considérable la sécrétion de fluide et l'inflammation.

Un autre phénomène important est la réponse des terminaisons nerveuses présentes dans l'épithélium colique à la toxine A. la sécrétion de certains neuropeptides, la substance P (SP) et le CGRP (*calcitonine gene-related peptide*) est augmentée de même que l'expression de leurs récepteurs de haute affinité dans les macrophages de la lamina propria. La liaison de ces peptides à leurs récepteurs entraîne la sécrétion de TNF α ; la SP serait aussi responsable de la dégranulation des mastocytes [146, 153].

Enfin, les deux toxines entraînent l'apoptose de certaines cellules intestinales, mais les mécanismes mis en jeu sont différents. La toxine B est un inducteur de l'apoptose par son action sur les protéines Rho qui jouent un rôle de régulation de l'apoptose dans les conditions normales.

La toxine A semble entraîner l'apoptose cellulaire à la suite de l'inhibition de l'adhérence des cellules à la membrane basale [153, 154].

Tous ces effets conjugués de ces toxines entraînent une inflammation sévère avec destruction des cryptes intestinales et d'importantes lésions épithéliales.

Les pseudomembranes observées dans les colites pseudomembraneuses sont constituées de polynucléaires, de fibrine et de débris cellulaires.

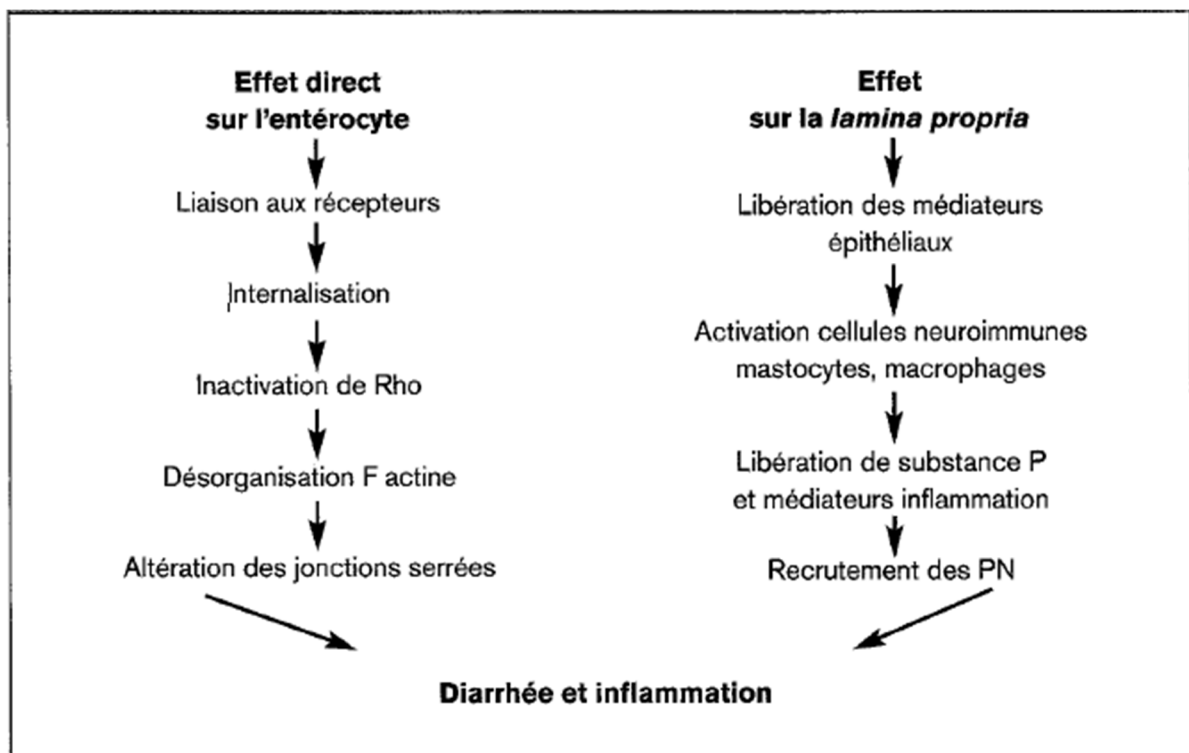


Figure 7: Mécanisme d'action des toxines

2.1.4. Organisation génétique et transcription de l'élément toxigénique :

Les toxines A et B sont codées par les gènes *tcdA* (8133pb) et *tcdB* (7098pb). Ces deux gènes appartiennent à un locus de 19,6 kb, appelé locus de pathogénicité (PaLoc) ou élément toxigénique. Cet élément toxigénique contient trois gènes supplémentaires : *tcdD* et *tcdE*, orientés dans le même sens que les gènes des toxines, et *tcdC*, orienté en sens opposé (figure 8) [155].

Cet élément toxigénique est chromosomique, unique, toujours orienté dans le même sens et conservé chez les souches toxigéniques. Un unique fragment d'une centaine de paires de bases, ayant les caractéristiques d'une séquence d'insertion, occupe chez les souches non toxigéniques la même place sur le chromosome que l'élément toxigénique [155-157].

Les gènes *tcdA*, *tcdB*, *tcdR* et *tcdE* peuvent être transcrits à la fois sous forme d'un ARNm polycistronique de grande taille (17,5kb) et sous forme d'ARNm monocistroniques en utilisant leur propre promoteur [158, 159]. Durant la phase tardive de croissance exponentielle et la phase stationnaire, les gènes de deux toxines sont transcrits principalement à partir de leurs propres promoteurs. Ce sont principalement les ARNm monocistroniques qui servent de matrice à la synthèse des toxines durant cette période. L'existence de différents promoteurs permet une production de fortes quantités de toxine A et de toxine B [158, 160].

Une forte concentration de transcrits de *tcdC* est observée uniquement au début de la phase exponentielle de croissance, alors que la transcription des quatre autres gènes est faible. Le produit du gène *tcdC* pourrait donc être un régulateur négatif de l'expression des toxines [161].

La protéine basique, codée par le gène *tcdD* est au contraire un transrégulateur qui contrôle de façon positive la production des toxines A et B à partir de leurs propres promoteurs [162]. Cette protéine présente également des similitudes avec des facteurs sigma d'ARN-polymérase et est donc considéré comme un facteur sigma alternatif [163]. Sa synthèse est positivement autorégulée et est fonction des conditions environnementales.

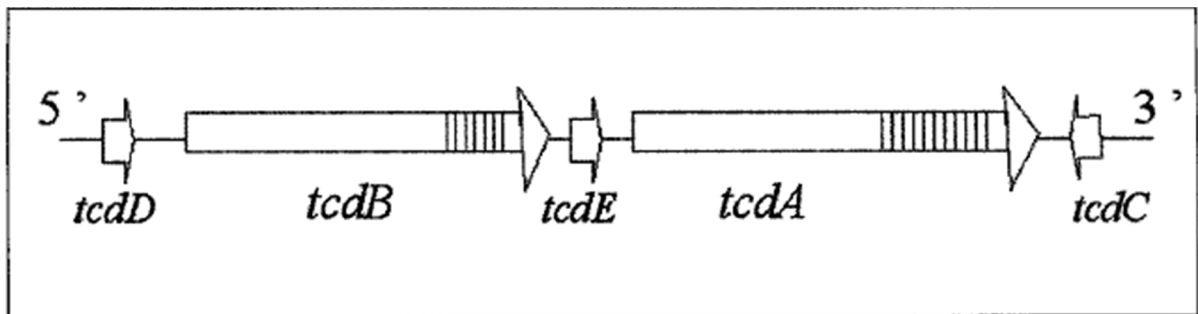


Figure 8: Organisation génétique du Paloc

2.1.5. Influence de l'environnement :

La transcription des gènes des *tcdA* et *tcdB* est soumise à une régulation par l'environnement. Elle est maximale à 37°C (27). Elle est diminuée en présence de glucose ou de sources de carbone rapidement métabolisables par la bactérie.

La présence de glucose ne modifie pas la cinétique de transcription mais uniquement le niveau de celle-ci. De la même façon, la transcription de *tcdD* est réprimée par le glucose. Au contraire, l'absence de sources de carbone rapidement métabolisables (lorsque *C difficile* entre en phase stationnaire) conduit à une augmentation de la synthèse de la protéine basique qui active alors

la transcription des gènes *tcdA* et *tcdB* en permettant à l'ARN-polymérase de lier les promoteurs *tox* [158].

De même, la présence de certains acides aminés dans le milieu de culture peut entraîner une diminution de l'expression des toxines. Ceci indique que la forte expression des toxines en phase stationnaire peut être considérée comme une réponse aux taux limités en acides aminés alors présents dans le milieu, et que les gènes des toxines répondent à des régulateurs impliqués dans le manque ou le métabolisme des acides aminés [165].

2.1.6. Sécrétion des toxines :

Les toxines A et B sont dépourvues de peptide signal de sécrétion extracellulaire. La protéine TcdE, synthétisée sans doute en même temps que les toxines, en phase stationnaire, présente de nombreuses similitudes structurales avec les protéines holines de bactériophages. TcdE pourrait donc agir comme une protéine de lyse, créant ainsi des lésions dans la membrane de la bactérie permettant la libération des toxines dans le milieu extracellulaire [166].

2.2. La toxine binaire :

Certaines souches de *C difficile* synthétisent un autre type de toxine, toxine binaire à activité d'ADP-ribosylation actine-spécifique provoquant une dépolymérisation de l'actine suivie d'une ballonnisation des cellules. Cette toxine est constituée de deux protéines codées par les gènes *cdtA* et *cdtB* organisés en opéron. Une étude récente a retrouvé cette toxine chez quelques souches ToxA ToxB isolées de patients symptomatiques, mais leur faible nombre ne permet pas de conclure sur le rôle de cette toxine dans la virulence de ces souches particulières [157].

C difficile colonise le tractus digestif le plus souvent après perturbation de la flore de barrière digestive par les antibiotiques.

L'étape de colonisation met en jeu de nombreux facteurs, tels que les enzymes hydrolytiques et adhésines dont certaines sont en cours d'identification.

Les toxines A et B représentent les facteurs de virulence majeurs à l'origine des signes cliniques.

Cependant, les infections à *C difficile* ne se développent que chez les sujets ayant un taux faible d'anticorps antitoxines et une immunisation par des toxines inactivées s'est avérée protectrice.

La variabilité de la réponse de l'hôte associée à la variabilité des facteurs de colonisation, des toxines A et B, la présence dans certaines souches de la toxine binaire reflètent bien la complexité du pouvoir pathogène de cette bactérie.



Présentations cliniques

Les ICD sont habituellement classées en deux groupes distincts selon leur sévérité : les diarrhées simples post-antibiotiques et les CPM [167, 168].

Leur diagnostic doit être évoqué devant la présence de toute diarrhée post-antibiotique, mais aussi en cas d'iléus accompagné de fièvre, de douleurs abdominales et d'hyperleucocytose, particulièrement chez les patients âgés avec antécédents de traitement antibiotique.

C difficile étant un germe non invasif, les formes systémiques sont exceptionnelles et les formes graves rares.

Toutefois, des abcès pancréatiques, spléniques ou intra-abdominaux ont été décrits [180].

De même, quelques observations d'arthrite réactionnelle secondaire à une infection à *C difficile* ont été rapportées [181].

1. Portage asymptomatique (ou colonisation) [167,168] :

Environ 3% des adultes sont porteurs asymptomatiques de *C difficile*.

Les souches isolées sont le plus souvent des souches non toxigènes. Exceptionnellement (<1%), les toxines de *C difficile* peuvent être mises en évidence dans les selles de patients adultes asymptomatiques.

Chez le nourrisson, le portage asymptomatique de souches toxigènes est beaucoup plus fréquent (5 à 70%) mais demeure, encore aujourd'hui, inexpliqué.

2. Diarrhées simples [167,168] :

Dans les formes simples, la diarrhée est en général modérée et les signes généraux sont souvent absents.

L'examen endoscopique révèle une muqueuse normale ou érosive. L'arrêt du (des) antibiotique(s) prescrit(s) entraîne une amélioration clinique en 2 à 3 jours.

La poursuite de l'antibiothérapie est un facteur de prolongation, voire de rechute malgré le traitement.

3. Colites pseudomembraneuses [171] :

La présentation clinique des CPM débute par une diarrhée liquide abondante (plus de sept selles par 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 de la CRP) 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 9) qui, en les mobilisant, laissent apparaître des ulcérations de la muqueuse.

L'analyse histologique des biopsies de ces pseudomembranes met en évidence une nécrose superficielle de la muqueuse, un exsudat fibrinoleucocytaire, une accumulation de débris tissulaires et de mucus.

Dans plus de deux tiers des cas, les lésions intéressent notamment le rectum et peuvent donc être vues aussi bien par une simple rectoscopie au tube rigide que par une coloscopie.



Figure 9: Pseudomembranes à l'examen endoscopique.

4. Formes sévères :

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

Plusieurs études ont suggéré qu'un âge supérieur à 70 ans, les rechutes, la présence d'au moins deux comorbidités, une hyperleucocytose supérieure à 20 000/mm³, une hypo-albuminémie inférieure à 25 g/L, une augmentation de la créatinémie, un iléus ou une inflammation colorectale au scanner étaient des facteurs associés de manière significative à une forme sévère d'infection [172, 173].

Greenstein et al. ont montré, au cours d'une analyse multivariée, que les facteurs prédictifs de colite fulminante (nécessitant une prise en charge

chirurgicale) étaient, au moment du diagnostic, une numération leucocytaire supérieure à 16 000/mm³, des antécédents de chirurgie dans les 30 j, l'administration d'Ig polyvalentes ou le fait d'être atteint de maladies inflammatoires du tube digestif [174].

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.

Lorsque le diamètre du côlon transverse dépasse 6 cm sur le cliché de l'abdomen sans préparation ou à l'examen tomodensitométrique, on parle de mégacôlon toxique [175].

Dans ce cas, la diarrhée peut être absente. Le scanner abdominal montre un épaississement des haustrations en « accordéon » dans 7 à 15 % des cas [176]. 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 (< 15 g/L) [177, 178].

Enfin, le scanner, qui visualise constamment les pneumopéritonées, même minimes, permet de déceler les perforations coliques en péritoine libre, qui constituent une indication chirurgicale formelle de colectomie subtotale en urgence.

La classification des ICD en fonction des critères de sévérité est essentielle pour (i) une prise en charge optimale des patients, (ii) une catégorisation uniforme des patients lors des études cliniques, (iii) une comparaison internationale des données épidémiologiques. À ce jour, il n'y a pas de

consensus international et les définitions américaines de « cas sévères » diffèrent des définitions européennes (Tableau 1). Par ailleurs, un score simple à calculer, si possible au lit du malade au moment du diagnostic et prédictif d'une évolution sévère, permettrait d'ajuster les traitements et diminuerait le risque de mortalité ou d'évolution vers des formes compliquées. Des propositions de score sont en cours de validation [179]. De plus, le délai entre l'apparition des symptômes et la confirmation du diagnostic d'ICD peut être de plusieurs jours et le retard d'un traitement approprié peut conduire à une détérioration de l'état du patient.

5. Récidives : [169,170].

Les récurrences d'ICD surviennent dans environ 20% des cas dans les 2 mois qui suivent un épisode initial.

Un patient qui présente une première récurrence a d'avantage de risque de faire des récurrences ultérieures et multiples.

Dans environ 50 % des cas, elles sont liées à la persistance, malgré un traitement efficace, de la souche initiale dans le tube digestif sous forme sporulée (rechutes), et dans l'autre moitié à l'acquisition d'une nouvelle souche (réinfection), le plus souvent au cours d'une hospitalisation. Rechute et réinfection sont souvent difficiles à distinguer en pratique clinique : la présence simultanée de plusieurs souches de *C difficile* dans des échantillons fécaux a été décrite dans une étude hollandaise.

Tableau 1: Définition de la sévérité des infections à C difficile (ICD) selon les recommandations américaines de l’Infectious Diseases Society of America (IDSA)/Society of Healthcare and Epidemiology of America (SHEA) et européennes de l’European Socie

IDSA/SHEA (« Consensus d’experts »)	ESCMID (« Opinions d’experts ») Critères de sévérité (au moins un parmi les suivants)
ICD de sévérité moyenne à modérée Leucocytes < 15 000/mm ³ et créatinine < 1,5 x valeur de base	Fièvre > 38,58 C
ICD sévère Leucocytes > 15 000/mm ³ ou créatinine > 1,5 x valeur de base	Frissons Instabilité hémodynamique (incluant le choc septique) Signes de péritonite
ICD compliquée Hypotension, choc, iléus ou mégacôlon	Signes d’iléus Leucocytose > 15 000/mm ³ Augmentation créatinine > 50 % de la valeur initiale Pseudomembranes à l’endoscopie Distension colique (radiologie) Épaississement paroi colique (radiologie) Densité de la graisse péricolique (radiologie) Ascite sans autre explication

Diagnostic biologique

Le diagnostic d'ICD connaît un regain d'intérêt depuis l'émergence, il y a quelques années, d'une souche épidémique hyper-virulente et épidémiogène (souche027) à l'origine de formes sévères d'infections et d'une mortalité accrue [190,191]. Dans le même temps, l'incidence des ICD a augmenté, aussi bien en Amérique du Nord qu'en Europe [192].

Un diagnostic rapide et fiable des ICD est devenu indispensable afin de prendre en charge les patients le plus précocement possible et d'interrompre la transmission croisée.

Le diagnostic d'ICD est actuellement le sujet de nombreuses publications, soulignant le manque de sensibilité des tests IEA et essayant de définir la place des nouveaux tests moléculaires récemment commercialisés.

Le choix de tests disponibles est maintenant devenu large, les cibles (toxines, gènes codant ces toxines, la bactérie en elle-même ou ses constituants) et les moyens de détection (culture cellulaire, culture sur milieux sélectifs, immuno-enzymologie, PCR classique, PCR en temps réel. . .) étant nombreux, toute la difficulté réside dans le choix le plus juste et le mieux adapté à chaque laboratoire.

1. Prélèvement :

Le prélèvement est un élément primordial du diagnostic, et ce dernier ne devrait être réalisé que sur des selles non moulées, c'est-à-dire prenant la forme du contenant [196,198].

Idéalement le prélèvement doit être analysé dans les deux heures après l'émission de la selle ou être gardé jusqu'à trois jours à +4 C. La recherche des toxines de *C difficile* peut également être réalisée à partir de liquide intestinal

prélevé sous endoscopie. Il ne faut pas oublier que la recherche de *C difficile* ne fait pas partie de la coproculture standard et se fait sur prescription spécifique du clinicien.

D'après les données de l'étude ICD-Raisin 2009 portant sur 103 établissements de court séjour, deux tiers des laboratoires réalisent encore le diagnostic d'ICD uniquement sur prescription spécifique du clinicien. Seuls 8,7 % des laboratoires recherchent systématiquement la présence de *C difficile* ou de ses toxines sur les selles correspondant à des diarrhées nosocomiales [196].

Pour pallier au manque de sensibilité de certains tests, les cliniciens demandent souvent plusieurs fois la recherche de *C difficile*; or la répétition des tests dans les sept jours suivant un premier résultat négatif est en général inutile, le gain apporté étant très limité quelle que soit la méthode utilisée [198, 211, 212].

Il est inutile de détecter les porteurs asymptomatiques [198]. Un portage asymptomatique de *C difficile* est retrouvé chez 3 % de la population et ce chiffre peut être beaucoup plus élevé chez le patient hospitalisé.

Lors d'une étude prospective, McFarland et al. ont montré que 21 % des patients hospitalisés acquièrent *C difficile* au cours de leur hospitalisation et que parmi ceux-ci, 37% seulement développent une diarrhée liée à ce germe [193].

L'acquisition nosocomiale de *C difficile* est plus fréquente que ne l'est l'infection. Ce dépistage est d'autant plus inutile qu'il a été montré que ni la vancomycine ni le métronidazole ne permettaient l'éradication du portage [213].

Il n'est pas recommandé de réaliser des tests de contrôle après traitement [198]. En effet, 40% des patients qui ont répondu cliniquement, après un

traitement bien conduit, présenteront encore des résultats positifs. La guérison est affirmée sur les seuls critères cliniques.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de méthode de diagnostic idéale capable de répondre aux besoins de tous. La solution passe probablement par la combinaison de plusieurs tests. Pour conclure, «si de nombreux tests sont recommandés pour une pathologie donnée, vous devriez en déduire que la maladie est difficile à diagnostiquer » : c'est peut-être cette phrase de Ferric C.Fang qui traduit le mieux la complexité du diagnostic d'ICD [214].

2. Méthodes de diagnostic disponibles au laboratoire et caractéristiques :

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence soit des toxines ou des gènes codant les toxines de *C difficile* directement à partir des selles diarrhéiques soit du caractère toxigène d'une souche isolée en culture [195]. En effet, seules les souches toxigènes sont pathogènes.

De nombreux tests sont disponibles (Tableau 2), certains permettent de détecter les toxines (CTA, tests IEA), d'autres permettent de détecter la bactérie (CT) ou ses composants (glutamate déshydrogénase ou GDH), enfin certains mettent en évidence les composants génétiques de la production de toxines (méthodes moléculaires). D'autres techniques comme l'endoscopie sont utilisées pour voir les effets physiopathologiques (pseudomembranes) des toxines de *C difficile*. Il existe également des marqueurs biologiques non spécifiques d'ICD comme la lactoferrine ou les leucocytes dans les selles qui témoignent d'une inflammation colique. Il est également important de rappeler qu'un diagnostic correct des ICD nécessite non seulement de disposer des tests de laboratoire

appropriés mais aussi de connaître le contexte clinique du patient [196]. Il ne faut pas oublier que de nombreux autres pathogènes peuvent être responsables de diarrhée et une coopération étroite entre le clinicien et le biologiste est donc indispensable pour une interprétation correcte des résultats.

2.1 Méthodes de référence (gold standards) :

2.1.1 Test de cytotoxicité des selles(CTA) :

Le CTA est le gold standard « historique » choisi par la Food and Drug Administration (FDA). Il est toujours considéré comme une technique de référence pour le diagnostic d'ICD [196].

Le CTA permet de mettre en évidence les effets biologiques des toxines libres dans les selles. Il repose sur l'observation d'un effet cytopathogène (caractérisé par une ballonnisation des cellules) en culture cellulaire (principalement dû à la toxine B) à partir d'un filtrat de selles. Les cellules utilisées peuvent varier (CHO, HeP2, MRC5, Vero).

Cette méthode est sensible et peu coûteuse mais comporte néanmoins de nombreux inconvénients. Elle requiert une infrastructure adaptée à la culture cellulaire et elle est longue (24 à 48 heures); elle nécessite de neutraliser l'effet cytopathogène obtenu par des anticorps afin de s'assurer de la spécificité de cet effet et enfin elle n'est pas standardisée.

Très récemment, des essais de mesure de l'effet cytopathogène ont été réalisés s'appuyant sur la technique du real time cell analysis (RTCA) (ACEA Biosciences) qui utilise la technologie de l'impédance électronique et permet de détecter des changements dans la morphologie des cellules [197].

2.1.2 Culture toxigénique :

La CT est également considérée comme un gold standard [198]. Cette technique en deux étapes consiste d'abord à isoler *C difficile* sur des milieux sélectifs, puis à déterminer le caractère toxigène in vitro de la souche isolée.

a. Culture :

Différents milieux de culture permettent l'isolement des souches de *C difficile*. Les milieux disponibles sur le marché contiennent généralement une base gélosée coeur cerveau additionnée d'antibiotiques (cyclosérine et céfoxitine). La sensibilité de la culture est de l'ordre de 2000 bactéries/g de selles. Certains milieux contiennent du taurocholate ou du lysozyme favorisant la germination des spores et qui permettent d'augmenter la sensibilité de la méthode [199].

Certains auteurs préconisent de procéder à un choc thermique ou à un choc alcoolique, favorisant la sélection des spores et ensuite d'utiliser des milieux contenant des facteurs de germination.

b. Identification d'une souche de C difficile :

Après 48 heures d'incubation à 37,8C en anaérobiose, les colonies de *C difficile* ont un aspect caractéristique en tâche de bougie (Figure 10), avec une odeur facilement reconnaissable dite de « crottin de cheval ». Les colonies présentent une fluorescence « vert chartreuse » à la lumière ultra-violette. À la coloration de Gram, des bacilles à Gram positif sporulés (spore subterminale peu déformante) sont observés (Figure 11).

L'identification de *C difficile* peut se faire par différentes techniques telles que l'analyse des caractères biochimiques (galeries pour bactéries anaérobies), l

a mise en évidence d'acides gras volatils par chromatographie en phase gazeuse (acide isocaproïque), l'utilisation de test d'agglutination avec un latex sensibilisé par un antigène de paroi commun à *C difficile*, *Clostridium sordellii* et *Clostridium bifermentans*, ou l'utilisation d'un disque de proline.



Figure 10: Aspect de *C difficile* en culture. Cliché D.



Figure 11: C difficile à la coloration de Gram.

c. Détermination du pouvoir toxinogène [200] :

Le caractère toxinogène d'une souche de *C difficile* peut être déterminé par différentes méthodes. La méthode de choix est le test de culture cellulaire à partir des colonies de *C difficile* (suspension dense de colonies ou bouillon ensemencé). Le caractère toxinogène peut également être déterminé par la réalisation de PCR ciblant les gènes des toxines A et B directement à partir des colonies (après extraction de l'ADN).

Enfin, il existe une dernière méthode (qui n'est pas toujours validée par les fabricants) qui consiste à réaliser un test IEA à partir des colonies.

Il est important dans tous les cas de prendre plusieurs colonies (en général cinq), des coinfections par des souches toxigènes et non toxigènes ayant été décrites.

La CT présente les mêmes inconvénients que la CTA à savoir la nécessité de disposer d'une infrastructure et d'une expertise appropriée, et du délai assez long (minimum 48 heures) avant d'obtenir un résultat. La sensibilité de la CT peut également varier en fonction du milieu utilisé ou de l'utilisation de procédures préalables comme le choc alcoolique ou le choc thermique pour induire la germination des spores.

Enfin, cette technique peut s'avérer «trop sensible» et détecter des patients porteurs mais non infectés. En effet la CT permet de documenter la toxigénicité des souches dans les situations où les toxines libres n'ont pas été détectées dans les selles.

L'interprétation du résultat peut s'avérer délicate sachant que le pourcentage de porteurs asymptomatiques dans la population générale est de moins de 3% mais qu'il peut atteindre 20 à 30% chez le patient hospitalisé; néanmoins, s'il est vrai que l'isolement d'une souche toxigène ne prouve pas formellement que le patient est infecté, il en demeure cependant la cause la plus probable.

Gerding et al. ont montré que 11% des patients diarrhéiques porteurs d'une souche toxigène et pour lesquels la présence de toxine dans les selles n'a pu être mise en évidence, présentent des pseudomembranes à l'endoscopie témoignant d'un réel processus infectieux.

L'étape de culture préalable permet de disposer de la souche de *C difficile* qui reste essentielle pour le typage lors d'investigation de cas groupés ou de formes sévères d'ICD.

L'intérêt de la culture de *C difficile* repose également sur la possibilité de réaliser un antibiogramme et de surveiller la résistance aux antibiotiques. La CT reste donc utile pour la validation de nouvelles méthodes diagnostiques et pour les études épidémiologiques. La résistance au métronidazole reste exceptionnelle; cependant, l'émergence de souches de sensibilité diminuée a notamment été rapportée au Royaume-Uni [194,201].

La CT reste donc utile pour la validation de nouvelles méthodes diagnostiques et pour les études épidémiologiques.

2.2 Glutamate déshydrogénase (GDH) :

La GDH est une enzyme produite par les souches de *C difficile*. La détection de cette enzyme par des tests IEA dans les selles permet de renseigner sur la présence de la bactérie.

Cette méthode est sensible (de l'ordre de 88 à 89% comparée à la culture) mais manque de spécificité [196].

En effet, la GDH est produite aussi bien par les souches toxigènes que les souches non toxigènes de *C difficile*: elle représente donc un bon marqueur de la présence de *C difficile* dans les selles mais ne permet pas de prédire le caractère pathogène de la souche qui devra être confirmé ou infirmé par un deuxième test.

La GDH représente donc une bonne méthode de dépistage avec une valeur prédictive négative excellente [202,203] ; un résultat négatif permettant

d'exclure le diagnostic d'ICD. Pourtant, il a été récemment rapporté que la sensibilité de cette méthode de détection dépendrait du type de souche.

En effet, selon le PCR-ribotype concerné, la sensibilité des algorithmes utilisant la GDH pourrait varier : elle serait significativement plus faible que celle de GeneXpert pour les PCR-ribotypes autres que 027 [204]. Ces résultats préoccupants méritent d'être confirmés par d'autres études.

2.3 Méthodes immuno-enzymatiques :

Historiquement, les tests IEA détectaient soit la toxine A soit les toxines A et B.

Ces tests ont progressivement été remplacés par les tests détectant simultanément les deux toxines. Il est en effet devenu rapidement indispensable de détecter les deux toxines A et B en raison de l'existence de souches ne produisant que la toxine B (toxine A-négative, toxine B-positive ou A - B+) dont la prévalence est variable selon les pays et qui peuvent être à l'origine d'épidémies [205,206].

Chez les souches A - B+, une partie du gène de la toxine A est manquante et les tests IEA basés sur la seule détection de la toxine A ne détectent pas ces souches car ils utilisent des anticorps reconnaissant un épitope codé par cette région manquante.

Du fait de leur simplicité d'utilisation et de leur rapidité, ces tests IEA sont largement utilisés par les laboratoires.

L'étude ICD-Raisin 2009 a montré que 95,2% des laboratoires ont recours aux tests IEA. Leur spécificité est en général élevée (> 97 %) mais leur sensibilité est faible, allant en moyenne de 72 à 82% comparée au test de

cytotoxicité et de 52 à 66% comparée à la CT [196]. Cette sensibilité varierait en fonction du type de souche et serait significativement plus faible que celle de GeneXpert pour les PCR-ribotypes 002,027 et 106 [204].

Ces tests ne représentent donc qu'une alternative suboptimale pour faire le diagnostic d'ICD et ils ne peuvent être recommandés aujourd'hui comme seule méthode de diagnostic. Pourtant, 38,8% des laboratoires français reconnaissent utiliser les tests IEA comme seul moyen de diagnostic.

2.4 Méthodes moléculaires :

2.4.1 Techniques de PCR en temps réel :

Plusieurs tests de PCR en temps réel ont été récemment commercialisés. Ils détectent les gènes codant les toxines directement à partir des selles. Ceux de BD (BDGeneOhm C diff) et Prodesse (ProGastroCd) ciblent une région conservée de *tcdB*. RIDA1GENE (R-Biopharm) est un test de PCR en temps réel qui permet la détection de fragments de gènes spécifiques de *C difficile* et de ses toxines A et B dans les selles. Enfin, le test commercialisé par Cepheid, Xpert *C difficile*, permet la détection simultanée des gènes codant la toxine B, la toxine binaire ainsi que la délétion en 117 sur le gène *tcdC*, marqueur présomptif de la souche 027. De nombreuses évaluations concernant des PCR en temps réel ont également été publiées. Ces méthodes sont à la fois sensibles (avec une sensibilité moyenne de 92% comparée au CTA et de 86% comparée à la CT), et rapides [196].

Les premières évaluations de ces méthodes sont encourageantes et elles seront probablement amenées à prendre une place prépondérante dans l'arsenal

diagnostic. Elles présentent néanmoins un certain nombre d'inconvénients à commencer par leur prix qui reste élevé.

Par ailleurs, le risque de faux négatifs suite à l'évolution des souches est à craindre (mutations, délétions au niveau des cibles) et devra être surveillé.

En ce qui concerne l'identification présomptive de la souche 027, il faut savoir que ce n'est pas la seule souche à avoir disséminé et à être responsable de formes sévères d'infections ; selon les pays, d'autres souches sont associées à des complications (PCR- ribotypes 018 et 056) [207]. Une étude récente rapporte également la faible valeur prédictive positive de ces techniques de PCR [208].

De plus, ces méthodes ne détectent pas les toxines libres dans les selles mais le gène des toxines. Comme dans le cas de la CT, l'interprétation du résultat peut s'avérer délicate; le portage asymptomatique d'une souche de *C difficile* toxinogène peut être fréquent et la diarrhée est un symptôme relativement courant, en particulier chez les personnes âgées (prise d'antibiotiques fréquente, laxatifs, exposition à certains virus comme les norovirus). La sélection appropriée des échantillons et l'histoire clinique restent primordiales, sous peine d'une interprétation erronée des résultats.

2.4.2 Technologie LAMP [208] :

La technique de l'amplification isotherme de l'ADN facilitée par boucle ou loop-mediated isothermal DNA amplification (LAMP) cible une partie conservée du gène de la toxine A présente chez les souches toxigènes y compris les souches A-B+.

Les premières données suggèrent que les performances de ce test sont comparables à celles des méthodes basées sur la PCR en temps réel (sensibilité 91,8% et spécificité 99,1% comparativement à la CT) (La landeV., 50th ICAAC, 12 à 15 septembre 2010, Boston).

Les mêmes difficultés d'interprétation que la PCR en temps réel sont retrouvées.

Cet essai a l'avantage d'être rapide et de ne pas recourir à un équipement coûteux ce qui pourrait faire de ce test une option particulièrement attractive pour les laboratoires qui ne font pas de biologie moléculaire.

Tableau 2: Méthodes de diagnostic des infections à C difficile. Avantages et inconvénients.

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

(ECP : effet cytopathogène ; VPN : valeur prédictive négative.

2.5 Sérologie :

Aucun test permettant le dosage d'anticorps sériques anti-toxines A et B n'est pour l'instant commercialisé bien que l'importance de la réponse immunitaire dans la résistance à l'infection et la protection contre les récurrences a clairement été établie [209,210].

3. Algorithmes [198] :

Il existe depuis l'émergence d'épidémies d'ICD et le développement de nouvelles technologies, un large choix de méthodes.

Malheureusement à ce jour, aucune méthode de diagnostic n'est à la fois rapide et fiable pour un coût raisonnable : la CT et le CTA sont trop longs, la détection de la GDH n'est pas assez spécifique, les tests IEA ne sont pas suffisamment sensibles et les tests de biologie moléculaire sont trop chers.

Pour pallier à cette insuffisance, des algorithmes ont été proposés afin d'optimiser au mieux la balance entre coût, sensibilité et spécificité.

Un algorithme en deux, voire trois étapes, est actuellement préconisé par les recommandations américaines et européennes pour un diagnostic optimal en termes de sensibilité, spécificité, rapidité et coût (Figure 12).

Un premier test avec une très bonne sensibilité et une valeur prédictive négative excellente telle que la détection de la GDH permettrait d'éliminer rapidement tous les négatifs et écarterait ainsi le diagnostic d'ICD. Cette étape de dépistage par la GDH réduit considérablement le nombre d'échantillons qui requièrent une évaluation avec des méthodes plus spécifiques. Les résultats positifs, du fait de la faible valeur prédictive positive du premier test, sont en revanche à confirmer mais il n'y a pas à ce jour de consensus sur le choix du deuxième test (test IEA, méthodes moléculaires ou CT).

Le choix d'un test IEA dont la valeur prédictive positive est augmentée lorsqu'il est appliqué à un échantillon de selles sélectionnées où la prévalence de l'infection est plus importante, nécessite cependant la réalisation d'un troisième test sur les selles négatives (car la valeur prédictive négative du test IEA

diminue). Seuls 5,8% des laboratoires français appliquent actuellement une telle stratégie basée sur l'utilisation de la GDH en test de screening (données ICD-Raisin 2009). La performance globale des algorithmes basés sur la GDH dépend des tests secondaires utilisés.

L'utilisation de méthodes moléculaires comme outil diagnostique semble très prometteuse mais nécessite plus de recul avant de pouvoir être recommandée en routine et reste prohibitif en raison de leur coût.

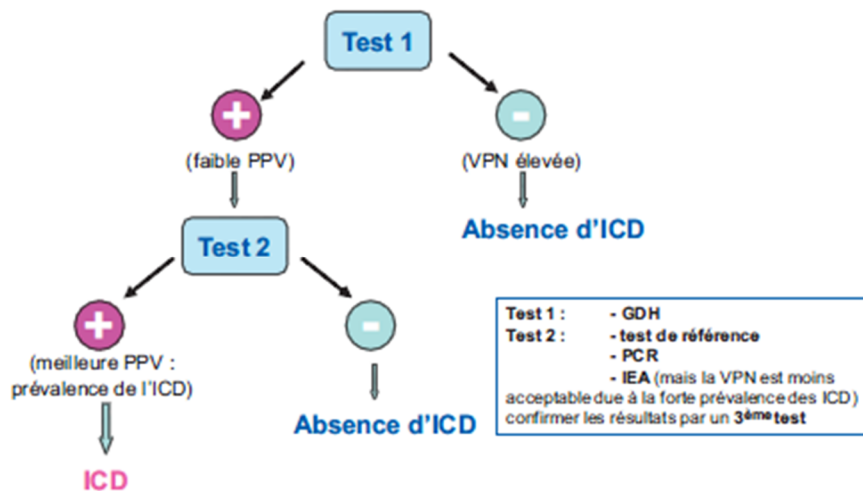
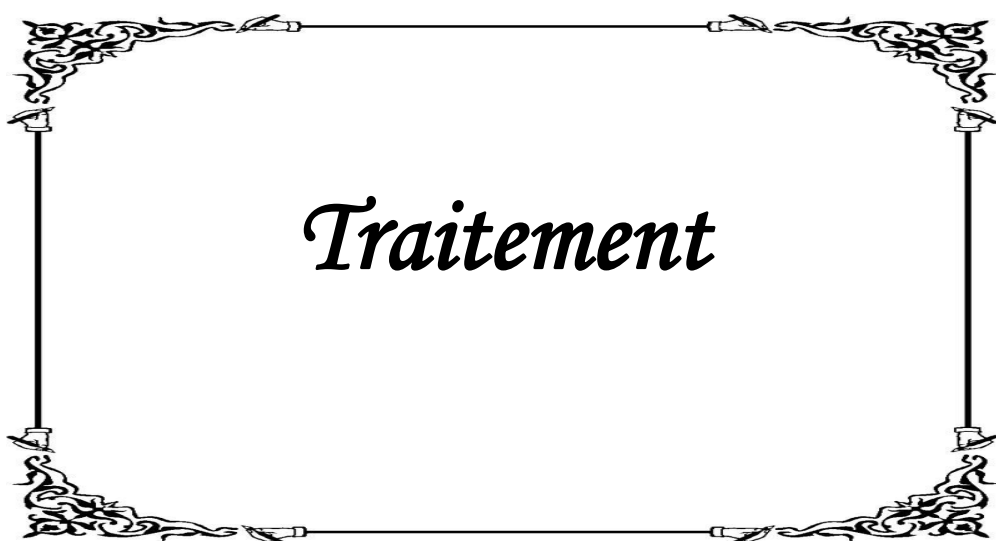


Figure 12: Algorithme de diagnostic des infections à C difficile. (VPP : valeur prédictive positive. VPN : valeur prédictive négative).



Les traitements proposés actuels ou futurs agissent à différentes étapes de la physiopathologie des ICD : soit en empêchant la colonisation (probiotiques), soit en inhibant directement *C difficile* (antibiotiques), soit en neutralisant ses toxines (chélateurs), soit encore en stimulant l'immunité spécifique anti-*C difficile* (immunothérapie passive et vaccin).

Cette partie se propose de détailler les différentes approches thérapeutiques.

1. Mesures de base :

Dès que le diagnostic d'ICD est posé, l'interruption du ou des antibiotique(s) inducteur(s) ou leur modification pour un antibiotique à moindre risque et à spectre d'action étroit doit être envisagée. La restauration rapide du microbiote intestinal est un élément clé permettant la guérison des patients. L'administration de toute antibiothérapie (y compris le métronidazole ou la vancomycine) augmente le risque de récurrences en perturbant l'écosystème digestif. Dans le cas de formes bénignes d'ICD, le simple retrait de l'antibiotique inducteur permet une amélioration clinique dans 15 à 20 % des cas et aucun traitement spécifique n'est alors nécessaire [215,216].

En pratique, le retrait de l'antibiotique n'est pas souvent possible. Il est recommandé d'arrêter tout agent antipéristaltique (lopéramide, diphénoxylate) qui peut favoriser une stase toxique et entraîner une aggravation du tableau clinique (mégacôlon). Enfin, il faut envisager la rééquilibration hydroélectrolytique quand elle est nécessaire. Il n'y a pas d'indication à traiter les porteurs asymptomatiques. D'une part, les patients porteurs de *C difficile* ne sont pas à risque plus élevé de faire une infection à *C difficile*, d'autre part, le

métronidazole et la vancomycine se sont avérés inefficaces pour éradiquer définitivement le portage [217].

Enfin, les porteurs asymptomatiques représentent une source potentielle de dissémination de spores dans l'environnement, mais beaucoup plus faible que les patients symptomatiques [218].

Tout patient symptomatique chez qui on suspecte une ICD doit être isolé (isolement contact). Quand le diagnostic d'ICD est confirmé, des mesures d'hygiène complémentaires (port de gants, désinfection de l'environnement avec un désinfectant sporicide) doivent être respectées.

2. Premier épisode :

2.1 Traitements « standards » :

Le traitement est guidé par la clinique (figure 13). L'antibiogramme présente que peu d'intérêt car les souches sont habituellement sensibles aux traitements standards.

À ce jour, aucun échec clinique n'a été relié aux rares souches de sensibilité diminuée au métronidazole ou à la vancomycine.

Dans le cas où les symptômes sont modérément sévères ou persistants ou s'ils surviennent chez un patient fragilisé (patient leucopénique, personne âgée) ou si l'interruption de l'antibiothérapie responsable n'est pas envisageable, un traitement spécifique est alors nécessaire. Celui-ci repose actuellement sur l'administration per os de métronidazole (500 mg 3x/j, 10—14 j) ou de vancomycine (125 mg 4x/j,

10—14 j)

Aux États-Unis, seule la vancomycine a une indication pour le traitement des ICD.

La littérature est riche d'essais randomisés comparant différents traitements. Néanmoins, leur interprétation doit être prudente et critique pour plusieurs raisons :

- la définition de guérison (« end point ») varie d'une étude à l'autre : les critères peuvent être cliniques ou microbiologiques ;
- la définition de guérison clinique et de récurrence diffère selon les études : par exemple il est rare que les études différencient les rechutes (même souche) des réinfections (souches différentes) ;
- le nombre d'inclusions est parfois faible ;
- les résultats des études doivent être analysés en fonction de la période où ils ont été réalisés (avant ou après l'émergence du clone épidémique) ;
- les études ne précisent pas toujours la sévérité des patients à l'inclusion ou excluent d'emblée les formes très sévères.

2.2 Métronidazole :

Jusque dans les années 2000, l'efficacité du métronidazole per os retrouvée dans les différentes études cliniques randomisées était de l'ordre de 95 % [216,221] ; cependant, les études ouvertes les plus récentes tendent à montrer que les échecs thérapeutiques avec le métronidazole sont plus fréquents qu'auparavant, sans doute en raison de la sévérité plus importante des malades infectés, en particulier depuis l'émergence et la dissémination du clone « hypervirulent 027 » [222,223].

Musher et al. [223] ont montré que les CMI du métronidazole vis-à-vis de souches isolées d'échecs cliniques n'étaient pas différentes de celles isolées des patients qui ont répondu au traitement.

L'absorption du métronidazole par la muqueuse digestive est rapide, expliquant les concentrations assez faibles, voire indétectables, retrouvées dans les fèces. Néanmoins, les concentrations de métronidazole sont plus élevées chez les patients diarrhéiques (0,8—24 mg/g) [224]. Cela pourrait résulter d'une augmentation de la vitesse de transit qui empêcherait le métronidazole d'être complètement absorbé par la muqueuse digestive.

Cette absorption est à l'origine d'effets secondaires (nausées, vomissements, goût métallique, éruption ou rash cutanés, effet antabuse lors de prise d'alcool, neuropathie périphérique en cas de traitement prolongé).

Une étude européenne réalisée en 2005 a montré que toutes les souches de *C difficile* analysées étaient inhibées par 0,5 mg/mL de métronidazole [225]. Ponctuellement, plusieurs équipes ont rapporté des souches de sensibilité diminuée ou résistantes au métronidazole [226,227].

En utilisant la méthode des disques en milieu gélosé, une équipe espagnole a montré que 6,5 % des souches isolées dans leur hôpital étaient résistantes au métronidazole [228].

Cette résistance est instable puisque les souches redeviennent sensibles après une étape de congélation-décongélation. En revanche, après une incubation prolongée, des colonies résistantes apparaissent dans la zone d'inhibition. Cette résistance dite « hétérogène » n'est pas liée aux gènes *nim* impliqués chez d'autres espèces bactériennes dans la résistance au

métronidazole. L'impact clinique de cette hétérorésistance n'apas été exploré. Des souches de sensibilité intermédiaire au métronidazole ont également été décrites en particulier chez les souches de PCR ribotype 001 et 027 [229,230].

Ces souches sont préoccupantes car une modeste élévation de la CMI pourrait suffire à rendre les faibles concentrations fécales de métronidazole inefficaces sur les formes végétatives. Les données concernant l'administration intraveineuse de métronidazole (500 mg/8 heures) pour le traitement des ICD sont assez éparées. Des concentrations allant de 6,3 à 24 mg/g ont été retrouvées dans les selles des patients [231].

L'élimination biliaire de cette molécule et son exsudation dans la lumière du côlon à partir du compartiment sanguin sont suffisantes pour atteindre des taux thérapeutiques dans la lumière colique. Aucune étude n'a comparé l'administration intraveineuse et orale de métronidazole dans le traitement des ICD.

2.3 Vancomycine :

L'administration orale de vancomycine (125 mg quatre fois par jour pendant dix à 14 jours selon les études) a montré une meilleure efficacité à la fois clinique et microbiologique.

Aucune différence n'a été observée entre un traitement par 500 mg/j et 2 g/j [232]. Par conséquent, le traitement habituel repose sur l'administration de 125 mg quatre fois par jour sauf en cas d'iléus où l'on souhaite obtenir rapidement, en administrant la vancomycine par sonde naso-gastrique, de fortes concentrations de vancomycine dans la lumière colique.

Administrée per os, la vancomycine n'est pratiquement pas absorbée par la muqueuse digestive et n'induit pas les effets secondaires ototoxiques et néphrotoxiques pouvant être observés lors d'un traitement intraveineux.

In vitro les CMI 90 de la vancomycine varient entre 0,75 et 2 mg/mL.

Une étude espagnole a retrouvé 3 % de souches avec une sensibilité diminuée à la vancomycine (CMI allant de 4 à 16 mg/mL) mais aucune corrélation n'a pu être établie avec les échecs cliniques [233].

Les concentrations de vancomycine mesurées dans les selles vont jusqu'à 3100 mg/g, suggérant que les niveaux de résistance rapportés à ce jour n'ont probablement pas de conséquences cliniques majeures.

La vancomycine a montré une efficacité supérieure au métronidazole, en particulier pour les formes sévères d'infections. Au cours d'une étude prospective randomisée double insu où la sévérité de la maladie était définie par un score établi à partir de l'âge des patients, la température, l'albuminémie et la numération leucocytaire, le taux de guérison par vancomycine était significativement supérieur à celui par métronidazole (97 % versus 76 %) [234].

Ce résultat a été confirmé par la suite au cours des essais de phase III du tolévamer comparant trois bras dont un avec vancomycine seule et un avec métronidazole seul [235]. Dans cet essai, l'efficacité de la vancomycine était équivalente à la celle du métronidazole (respectivement 85,2 % et 75,5 %) pour les formes simples à modérées d'infections mais significativement meilleure pour les formes sévères (84,8 % vs 64,9 %). Une récente revue Cochrane n'a pas retrouvé ces résultats mais les études précédemment citées n'étaient pas prises en compte dans cette revue.

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

2.4 Autres traitements antibiotiques :

2.4.1. Téricoplanine :

La téricoplanine per os (100 à 200 mg, deux fois par jour) a montré une efficacité clinique équivalente à celle de la vancomycine pour le traitement des ICD (> 90 %).

De Lalla et al. [236] ont retrouvé un taux de récurrences plus faible avec la téricoplanine qu'avec la vancomycine (7,7 % vs 20 %) mais ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude multicentrique suédoise. Une récente revue Cochrane concluait que la téricoplanine représentait le traitement le plus efficace pour les ICD modérées à sévères.

2.4.2. Bacitracine :

La bacitracine présente une bonne activité in vitro sur *C difficile* et est faiblement absorbée par la muqueuse digestive. Cependant, les résultats des études cliniques ont montré une efficacité de l'ordre de 83 % et surtout un taux de récurrences supérieur à 34 %. En outre, les patients sous bacitracine ont souvent des taux de portage de *C difficile* dans les selles assez élevés à l'issue du traitement. Le goût de la bacitracine est assez désagréable.

2.4.3. Acide fusidique :

L'acide fusidique per os (0,5 à 1 g/j, pendant sept à dix jours) a été utilisé avec succès pour traiter certains cas de diarrhées ou colites à *C difficile* [221,237] mais l'expérience clinique reste limitée. Au cours d'une étude

européenne comparant plusieurs molécules pour le traitement d'ICD, l'acide fusidique semblait entraîner davantage de récurrences (30 %) et d'effets secondaires (31 %). Sur les 20 patients traités par l'acide fusidique et qui avaient toujours des selles positives en culture à l'issue du traitement, 11 (55 %) avaient une souche devenue résistante à cet antibiotique [238].

2.4.4. Tigécycline :

La tigécycline intraveineuse a été utilisée avec succès chez quatre patients souffrant d'ICD sévère et réfractaire à un traitement par métronidazole et vancomycine. Les observations sont très peu nombreuses et des essais cliniques seraient souhaitables pour mieux définir cette option thérapeutique dans les cas d'ICD sévères.

2.5 Perspectives thérapeutiques :

2.5.1 Fidaxomicine :

La fidaxomicine est un macrocycle à 18 atomes de carbone qui présente un spectre d'activité étroit (bactéries à Gram positif) et une faible absorption digestive (même en cas d'inflammation colique) (tableau 3).

Elle agit en inhibant la transcription (en agissant sur l'ARN polymérase) et possède une activité bactéricide et un effet post-antibiotique plus marqué que celui de la vancomycine [239].

Les CMI de la fidaxomicine varient de 0,015 à 0,25 mg/mL avec une CMI₉₀ de 0,125 mg/mL [240]. Les concentrations fécales de fidaxomicine après administration orale de 200 mg deux fois par jour sont de 1225-759 mg/g selles. Les concentrations sanguines sont négligeables (< 161 ng/mL) après dix jours de traitement chez le volontaire sain.

Aucune souche résistante à cet antibiotique n'a été à ce jour publiée. Deux études internationales randomisées double insu de phase III comparant un traitement par fidaxomicine à la vancomycine (125 mg 4x/j, 10 j) ont abouti à des résultats semblables [241]. L'efficacité clinique de la fidaxomicine à la fin du traitement est équivalente à celle de la vancomycine (tableau 4). En revanche, le traitement par fidaxomicine entraîne significativement moins de récurrences à 28 jours. Par ailleurs, le temps de résolution de la diarrhée est plus court et la sélection d'entérocoques résistants à la vancomycine est moins fréquente par rapport à la vancomycine.

Son positionnement futur au sein de l'arsenal thérapeutique des ICD (indication en première intention ou en cas de formes sévères) n'est pas encore déterminé.

2.5.2 Ramoplanine :

La ramoplanine (tableau 5) est un nouveau glycolipodepsipeptide qui agit en bloquant la synthèse du peptidoglycane de la paroi. Le mécanisme d'action de la ramoplanine est différent de celui des glycopeptides et, par conséquent, il n'y a pas de résistance croisée. Son spectre d'activité est étroit : la ramoplanine exerce son activité bactéricide vis-à-vis des bactéries à Gram positif aérobies et anaérobies dont le *C difficile* (CMI₅₀ = 0,25 mg/mL et CMI₉₀ = 0,5 mg/mL). Son efficacité s'est avérée comparable à celle de la vancomycine sur le modèle de colite du hamster mais les spores de *C difficile* ont été isolées plus fréquemment dans le contenu cæcal des hamsters des animaux traités par vancomycine que par ramoplanine. Cette observation suggère que la ramoplanine pourrait réduire le risque de rechutes ultérieures en éliminant les

spores et diminuer la contamination environnementale. Un essai de phase III est en cours.

2.5.3 Dérivés de la rifamycine :

Des dérivés de la rifamycine (rifampicine, rifaximine et rifalazil) ont montré une excellente activité in vitro sur les souches de *C difficile* (CMI90 de la rifaximine = 0,015 mg/mL et CMI90 de la rifalazil = 0,03 mg/mL) [240]. Néanmoins, des résistances à haut niveau (CMI > 256 mg/mL) semblent émerger assez rapidement au cours du traitement [242].

Un essai randomisé double insu de phase III visant à comparer l'efficacité de la rifaximine pour le traitement des ICD en comparaison à la vancomycine a été terminé en décembre 2008 et les résultats sont en cours d'analyse.

2.5.4 Nitazoxanide :

La nitazoxanide (tableau 5) est habituellement utilisée pour traiter les infections parasitaires digestives. Cette molécule agit en bloquant les voies du métabolisme anaérobie.

Elle présente une excellente activité in vitro sur les souches de *C difficile* (CMI90 = 0,125/mL) [240]. Chez l'homme, deux tiers de la molécule sont excrétées dans les fèces sous forme de métabolite actif, le tizoxanide (CMI90 = 0,125/mL). Un essai randomisé double insu comparant la nitazoxanide (500 mg 2x/j, 7 j) au métronidazole (250 mg 4x/j, 7 j) a montré des taux équivalents de guérison clinique et de récurrences. Ces résultats encourageants ont été récemment confirmés en utilisant la vancomycine comme comparateur [243,244]. La nitazoxanide s'est également avérée efficace (taux de guérison 66 %) pour traiter des patients en échecs thérapeutiques avec le métronidazole [245].

2.5.5 REP3123 :

Le REP3123 est un diaryldiamine qui inhibe la méthionyl-tRNA synthetase de *C difficile*. Cette nouvelle molécule a un spectre d'action étroit couvrant *C difficile* mais pas les anaérobies à Gram négatif. Les premiers résultats indiquent que le REP3123 est capable d'inhiber la production de toxines et la sporulation [246,247]. Le REP3123 est bactériostatique. Les CMI50 et CMI90 sont respectivement de 0,5 et 1 mg/L [248].

2.5.6 CB-183,315 :

Le CB-183,315 est un lipopeptide à spectre étroit, actif sur les bactéries anaérobies à Gram positif (CMI90 vis-à-vis des souches de *C difficile* = 0,5 mg/L). Il possède une activité bactéricide puissante sans relargage de toxine. Son efficacité est comparable à celle de la vancomycine dans le modèle de colite du hamster. L'administration orale de 0,5 à 1 g n'entraîne aucune concentration détectable dans le sang et les urines. Les études de Phases II sont en cours (comparaison du CB-183,315 0,25 g et 0,5 g/j per os à la vancomycine 1 g/j).

2.5.7 Résines échangeuses d'ions :

Les résines échangeuses d'ions (colestipol, cholestyramine) ont la propriété de fixer les toxines de *C difficile* sans modifier l'équilibre du microbiote intestinal ; elles ne sont plus utilisées comme traitement adjuvant des ICD du fait de leur efficacité insuffisante et de la possibilité de chélater les molécules données pour le traitement (notamment la vancomycine).

Le tolévamer est un polymère anionique (« résine ») qui « capte » les toxines A et B de *C difficile* sans avoir d'activité antibactérienne. Des essais randomisés double insu de phase II avaient montré que le tolévamer à dose de 6

g/j entraînait une guérison clinique dans 83 % des cas (versus 91 % pour la vancomycine) et un taux de récurrences plus faibles (10 % versus 19 % pour la vancomycine)[249].

Un essai de phase III comparant cette molécule (3 g 3x/j, 14 j) à la vancomycine (125 mg 4x/j, 10 j) et au métronidazole (375 mg 4x/j, 10 j) pour le traitement des patients ayant un premier épisode d'ICD a été interrompu précocement en raison d'une analyse intermédiaire montrant une efficacité clinique inférieure à celle des deux comparateurs (47 % versus 81 % et 72 % respectivement). En revanche, le tolévamer semblait entraîner moins de rechutes [250]

2.5.8 Perfusions de gammaglobulines polyvalentes humaines :

Les perfusions de gammaglobulines polyvalentes humaines (200 à 400 mg/kg, dose unique ou répétée) riches en anticorps anti-toxine A ont été utilisées pour traiter avec des succès variables des formes sévères d'ICD ou des colites réfractaires à *C difficile* [251,252].

Le mécanisme d'action consiste vraisemblablement en un passage dans la lumière intestinale d'Ig G anti-toxine A, secondaire à l'inflammation colique. Une revue de la littérature sur l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes dans cette indication a été récemment publiée [253]. Ces traitements sont toujours complémentaires d'un traitement standard (vancomycine). La posologie, le rythme et le délai d'administration varient d'une étude à l'autre, expliquant sans doute l'hétérogénéité des succès thérapeutiques qui vont de 43 à 100 %. Des études ouvertes chez l'homme ont indiqué qu'à l'issue d'un traitement standard, l'administration orale pendant 15 j d'IgA sécrétoires

extraites du lait de vaches immunisées par les toxines A et B permettait de diminuer le taux de récurrences [254].

Tableau 3: Traitements en cours d'évaluation enregistrés au niveau du US Institute of Health (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=clostridium+difficile&pg=2>)

Laboratoires	Nom	Objectifs	Etape de développement
Optimer	Fidaxomicine	Traitement des	Phase III terminée
Salix	Rifaximine	ICD	Phase III terminée
Romark	Nitazoxanide	Traitement des	Phase III terminée
Merck	mAb anti-A + B	ICD	Phase II terminée
Acambis, Sanofi-Aventis	Vaccin	Traitement des	Phase II en cours
Oscient a University Health Network, Toronto	Ramoplanine	ICD	Phase III ? En cours
Cubist Pharmaceuticals	Transplantation fécale	Prévention des récurrences	Phase II/III
	CB18,315	Prévention des récurrences	Phase II en cours
		Traitement des ICD	
		Traitement des récurrences multiples	
		Traitement des ICD	

Tableau 4: Résultats des essais multicentriques, double insu randomisés, 003 (Amérique du Nord) et 004 (Europe) de lafidaxomicine : comparaison des taux de guérison clinique (amélioration de la diarrhée), de récurrences et de guérison globale (= guérison

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

Tableau 5: Résultats des essais randomisés de traitements d'ICD avec l'acide fusidique, la ramoplanine et le nitazoxanide

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

2.6 Recommandations [255 ,256] :

Le métronidazole (500 mg x 3, 10 j) est recommandé à l'heure actuelle comme le traitement de première intention des diarrhées simples et des colites peu sévères à *C difficile* (figure 13).

Compte tenu du prix d'un traitement par vancomycine et du risque potentiel d'émergence d'entérocoques résistants à cet antibiotique, les indications d'un traitement par la vancomycine (125 mg x 4, 10 j) sont limitées soit aux patients présentant une symptomatologie sévère, soit à ceux qui ne répondent pas au métronidazole ou qui ont une intolérance à cet antibiotique.

En cas de formes sévères et d'iléus, il est recommandé de traiter par métronidazole en intraveineux et par vancomycine par voie intracolique

(lavement, sonde nasogastrique). En cas d'échec, la perfusion d'immunoglobulines (200—400 mg/kg) doit être discutée [257].

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 de la CRP). Les différentes lignes thérapeutiques doivent s'envisager par période de 48/72 heures. Les coprocultures de contrôles ne sont pas recommandées car environ 40 % des patients qui sont considérés comme guéris cliniquement, sont encore positifs en toxine et/ou en culture à l'issue d'un traitement.

L'indication chirurgicale doit être discutée en cas de colite fulminante avec choc nécessitant l'utilisation de drogues vasopressives, de perforation, de mégacôlon toxique, de péritonite avec défaillance organique ou d'échec du traitement médical. C'est un traitement de sauvetage, consistant en une colectomie subtotale avec double stomie (iléostomie et sigmoïdostomie). Néanmoins, la mortalité péri-opératoire de cette chirurgie de sauvetage reste élevée, variant de 30 à 80 % [258,259]. L'utilisation de drogues vasopressives préopératoires est un facteur péjoratif d'évolution.

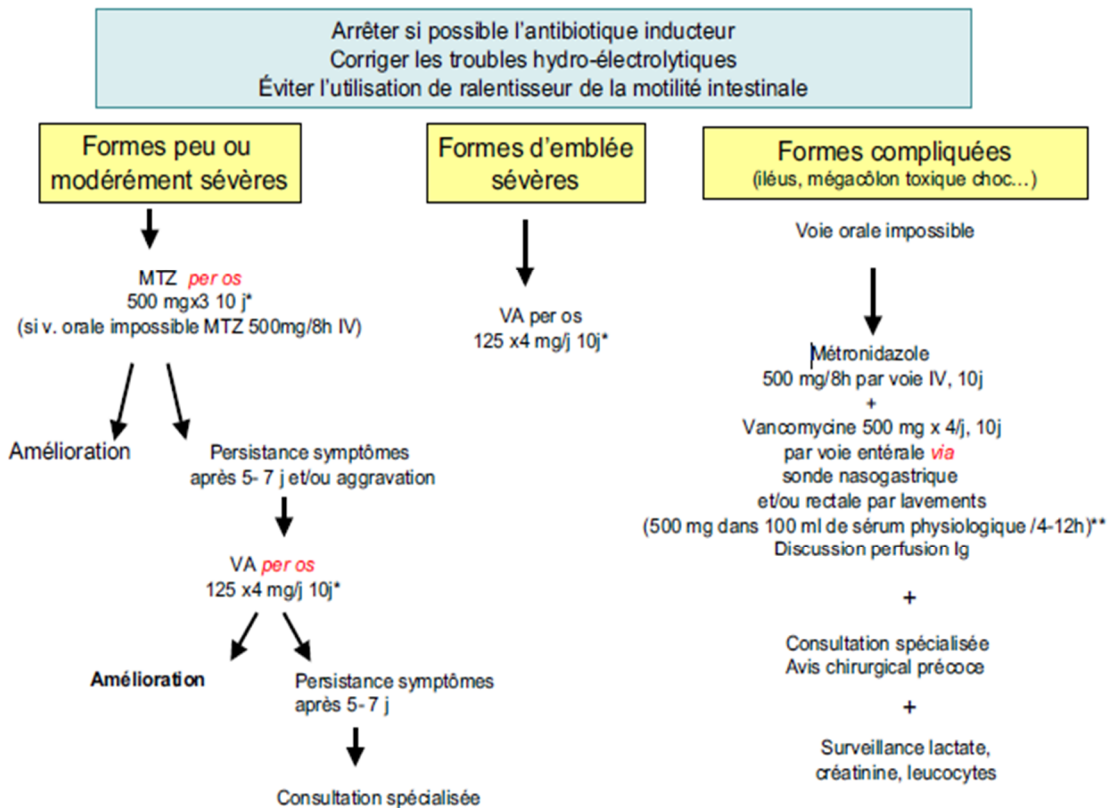


Figure 13: Traitement d'un premier épisode ou d'une première récurrence d'infection à C difficile (selon les recommandations européennes).

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

** Les recommandations américaines précisent que la fréquence d'administration est /6 heures

3. Première récurrence et récurrences multiples à C difficile :

Une récurrence répond bien en général à une nouvelle cure identique au traitement initial (vancomycine ou métronidazole ou même simple arrêt de l'antibiotique responsable).

Cependant, certains patients présenteront des récurrences multiples posant un véritable défi thérapeutique. Aucune approche consensuelle n'existe pour ces patients mais plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés [260] (figure 14).

3.1 Antibiothérapie prolongée à doses décroissantes puis intermittentes de vancomycine [261] :

Cette approche permettrait, en théorie, d'éradiquer progressivement toutes les formes sporulées de *C difficile*. En effet, à l'arrêt du traitement par vancomycine, les formes sporulées peuvent retourner à l'état végétatif puis être tuées lors d'un nouveau pulse de vancomycine.

Le schéma proposé est le suivant : Semaine 1 : 125 mg 4x/j, Semaine 2 : 125 mg 2x/j, Semaine 3 : 125 mg/j, Semaine 4 : 125 mg un jour sur deux, Semaines 5 et 6 : 125 mg trois fois par semaine.

Tedesco et al. [262] ont traité avec succès 22 patients à l'aide de doses dégressives de vancomycine. À ce jour, aucune étude randomisée prospective n'a été réalisée.

3.2 Combinaison de vancomycine et de rifampicine :

Cette approche s'est avérée efficace dans quelques séries non contrôlées de cas [263].

Nomura et al. ont rapporté la guérison après une cure de rifampicine d'un patient atteint de lymphome non hodgkinien et d'une colite à *C difficile* réfractaire à un traitement par vancomycine puis par métronidazole [264].

Plus récemment, Johnson et al. ont traité huit patients ayant présenté quatre à cinq épisodes d'ICD par vancomycine puis par rifaximine 400 à 800 mg/j pendant deux semaines [265] et sept (87,5 %) n'ont pas présenté de récurrences ultérieures. La huitième patiente a répondu à une deuxième cure de rifaximine mais une souche résistante à cet antibiotique a été isolée à l'issue du traitement [266].

Le devenir de la rifaximine dans le traitement des ICD est assombri par l'émergence de résistance dont la fréquence semble assez élevée (14,5 %) [267].

3.3 Probiotiques (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*) :

Une récente méta-analyse (Cochrane review) [268] concluait à l'insuffisance de preuves pour recommander l'administration systématique de probiotiques en même temps qu'un traitement antibiotique pour traiter les ICD.

Toutefois, un essai contrôlé versus placebo chez des patients ayant déjà présenté une ou plusieurs rechutes a montré que la coadministration d'une antibiothérapie standard (vancomycine ou métronidazole) et de *S. boulardii* (1 g/j pendant quatre semaines) diminuait de 50 % le taux de rechutes ultérieures (35 % vs 65 %) [269,270]. *S. boulardii* agirait par protéolyse de toxines A et B de *C. difficile* et de leurs récepteurs et stimulation de la réponse immunitaire antitoxine A [271].

Des cas de fongémies à *S. boulardii* ont été rapportés, liés à l'aérosolisation de la levure au moment de l'ouverture des sachets et à la colonisation des abords vasculaires des patients.

3.4 Anticorps monoclonaux anti-toxines A et B :

Très récemment, une étude multicentrique randomisée en double insu versus placebo portant sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux dirigés contre les toxines A et B dans la prévention secondaire des ICD a été publiée [272] (tableau 6).

Deux cents patients ont été inclus dans cette étude. Les patients, traités soit par métronidazole, soit par vancomycine, ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit une perfusion d'immunoglobulines (10 mg/kg).

Les résultats ont montré que le taux de récurrences était de 7 % dans le groupe qui a reçu des anticorps et de 25 % dans le groupe témoin.

Ce traitement semble efficace quel que soit l'antibiotique utilisé, la vancomycine ou le métronidazole, qu'il s'agisse d'une souche épidémique 027 ou non, et chez les patients souffrant d'un premier épisode ou de multiples récurrences.

Ces résultats sont encourageants en termes de prise en charge et de prévention secondaire des ICD.

Tableau 6: Taux de récurrences d'infection à C difficile (ICD) dans les groupes de patients recevant le placebo ou les anticorps monoclonaux en association avec un traitement standard

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

3.5 Transplantation de flore :

Bien que difficilement acceptable pour le patient, l'administration de flore fécale d'un donneur sain par sonde nasogastrique ou par lavements s'est avérée, dans quelques séries de cas, efficace pour traiter des colites réfractaires ou des rechutes multiples [273,274].

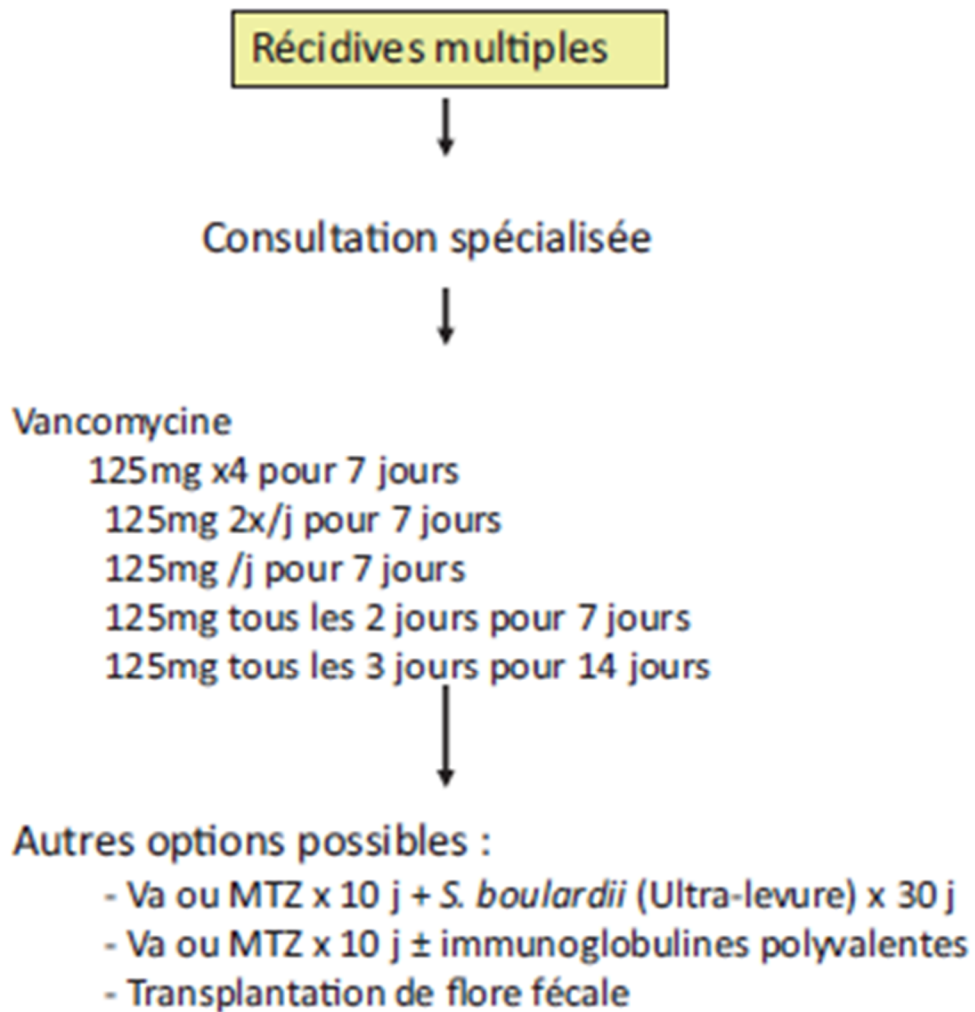


Figure 14: Traitement des récidives multiples (supérieures ou égales à 2) d'infection à *C. difficile*.

3.6 Vaccination [275] :

Les laboratoires Acambis ont mis au point un vaccin fondé sur l'utilisation d'une anatoxine.

Ce vaccin candidat (racheté par Sanofi-Aventis) a franchi les essais cliniques de phase I, qui ont porté sur plus de 200 sujets, visant à démontrer sa sécurité et son immunogénicité.

Le 17 février 2009, Sanofi Pasteur a lancé en Angleterre et aux États-Unis une étude de phase II pour évaluer l'efficacité de ce vaccin pour prévenir les récurrences d'ICD après un premier épisode [276]. D'autres cibles vaccinales dirigées contre des molécules impliquées dans l'adhésion (FliC, FliD et Cwp84), visant à empêcher la colonisation de *C difficile* dans le tube digestif, sont à l'étude [277,278].

Même si l'efficacité du métronidazole semble décliner, cette molécule reste le traitement initial de choix des formes peu ou modérément sévères d'ICD. La vancomycine est recommandée comme traitement initial des formes sévères ou fulminantes d'ICD. De nouvelles approches thérapeutiques se dessinent : la fidaxomicine s'est avérée, au cours de deux essais de phase III, aussi efficace que la vancomycine mais a été associée à un taux de récurrences significativement plus faible. L'administration d'anticorps monoclonaux anti-toxines A et B en combinaison à un traitement standard a aussi permis de réduire la fréquence des récurrences. Le traitement des récurrences multiples reste encore aujourd'hui un défi thérapeutique et aucune approche consensuelle n'existe. Des vaccins sont en voie de développement.



La synthèse ci-dessous a été rédigée à partir des recommandations concernant la prévention des ICD destinées aux hôpitaux de soins de suite et réadaptation (SSR) ou de longue durée publiées par la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) en 1995 et réactualisées en 2002[279,250], de recommandations plus récentes pour les hôpitaux de court séjour publiées par l'Institut National de Santé Publique du Québec [283], et des recommandations françaises existantes [281,282].

1. Prévention des diarrhées à *C difficile* :

La prévention primaire des ICD repose avant tout sur une politique raisonnée de la prescription des antibiotiques (recommandations écrites, audits réguliers, réévaluation de l'antibiothérapie à la 48^{ème} heure, contrôle de la dispensation des antibiotiques, etc.).

De très nombreuses études (séries historiques ou études en *cross-over*) ont montré que la réduction de prescription de certains antibiotiques à risque (clindamycine, céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération, macrolides, amoxicilline+acide clavulanique, fluoroquinolones) était corrélée de manière significative à une diminution de l'incidence des ICD [284-286].

2. Prévention de la transmission croisée :

La prévention de la transmission croisée repose avant tout sur un diagnostic rapide des ICD afin de mettre en place précocement des mesures d'isolement septique. Il s'agit de précautions d'hygiène complémentaires aux précautions standards : les précautions « contact ».

En outre, compte-tenu de la grande résistance des spores de *C difficile* dans l'environnement, des mesures spécifiques de désinfection sont à appliquer. Le tableau ci-après récapitule ces mesures (Tableau 7).

2.1 Précautions « Contact » :

La mise en place de ces précautions s'accompagne d'une information du personnel soignant et des malades sur les risques de transmission manuportée de *C difficile*. Une signalisation claire mentionnant les précautions à observer est apposée sur la porte de la chambre.

Les visiteurs, le cas échéant, sont également informés des précautions qui leur sont applicables.

2.1.1 Isolement géographique :

La prévention de la transmission croisée de *C difficile* s'appuie sur l'isolement géographique des patients symptomatiques dans des chambres individuelles ou sur le regroupement des patients infectés dans le même secteur (*cohorting*).

2.1.2 Renforcement de l'hygiène des mains :

Le lavage hygiénique des mains est privilégié (lavage avec une solution moussante antiseptique) [279].

Il est important de savoir que les produits pour l'hygiène des mains ont une efficacité modérée sur *C difficile* (savons doux, savons antiseptiques) voire nulle (solutions hydro-alcooliques).

Seule l'action mécanique du lavage semble efficace pour éliminer la présence de la bactérie sporulée sur les mains des soignants.

Une étude récente comparant l'efficacité d'un savon doux, de 2 savons antiseptiques (Hibiscrub®, Bétadine Scrub®) et d'une solution hydro-alcoolique (Sterillium®) pour le nettoyage des mains nues expérimentalement contaminées par une souche de *C difficile* a montré que la Betadine Scrub® était significativement meilleure que les autres savons ou que les solutions hydro-alcooliques mais ne réduisait que peu la contamination initiale [287].

Aucune étude ne permet aujourd'hui de suspecter que l'augmentation observée de l'incidence des ICD dans certains pays soit liée à une augmentation de l'usage des solutions hydro-alcooliques.

Une étude nord-américaine récente a montré que l'incidence des ICD dans un hôpital universitaire de 500 lits était restée stable entre 2000 et 2003, malgré l'augmentation importante et régulière de la consommation des solutions hydro-alcooliques et de l'observance au lavage des mains des soignants [288].

Il n'est donc pas question aujourd'hui de remettre en cause les efforts de sensibilisation des soignants à l'usage des solutions hydro-alcooliques en pratique courante.

Cependant, en cas d'épidémie d'ICD, il est recommandé d'adapter les procédures, et de se laver les mains avec du savon et de l'eau après avoir enlevé ses gants [289].

Un usage renforcé des gants est à souligner. Au cours d'une étude prospective contrôlée, le port systématique de gants a entraîné une diminution significative de l'incidence des diarrhées à *C difficile* (7,7 vs. 1,5 pour 1 000 patients) [290]. Le port de gants est alors recommandé dès l'entrée dans la

chambre et ils sont à retirer avant de quitter la chambre. Un lavage hygiénique des mains est effectué ensuite.

2.1.3 Port de surblouses :

Le port de surblouses à manches longues lors des contacts avec le patient ou son environnement est recommandé. Cette tenue de protection est en particulier justifiée en cas de contact direct avec le patient s'il est atteint de diarrhée, en cas de drainage, s'il est porteur d'une stomie ou incontinent. En pratique, la surblouse est mise dès l'entrée dans la chambre et retirée avant de la quitter [283].

2.1.4 Petit matériel de soins :

Le petit matériel de soin sera de préférence à usage unique ou individualisé pour les patients porteurs (stéthoscope, flacons d'antiseptiques, etc.).

2.2 Entretien des locaux :

L'éradication des réservoirs inertes apparaît cruciale mais difficile à obtenir du fait de la résistance des spores à de nombreux désinfectants (alcools, ammoniums quaternaires...).

L'utilisation de l'eau de Javel diluée pour la désinfection des chambres a été corrélée à une diminution de l'incidence des ICD dans les services à forte endémicité [291, 292].

Un entretien comportant un nettoyage, un rinçage puis une désinfection à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif, c'est-à-dire de l'eau de Javel 2,6% diluée au 1/5ème (1 litre d'eau de Javel et 4 litres d'eau pour un volume final de 5 litres) permet de réduire efficacement la contamination environnementale [293].

Il doit être effectué au moins une fois par jour, en utilisant si possible des lavettes à usage unique, et le temps de contact de la solution de Javel avec les surfaces doit être de 10 minutes [283].

En tenant compte de ces données et des protocoles en vigueur dans l'établissement, les méthodes de désinfection de l'environnement (produit, fréquence) sont à adapter. On s'assurera de la diffusion des éventuelles modifications de méthodes et d'une définition claire des responsabilités dans le domaine de l'entretien sanitaire.

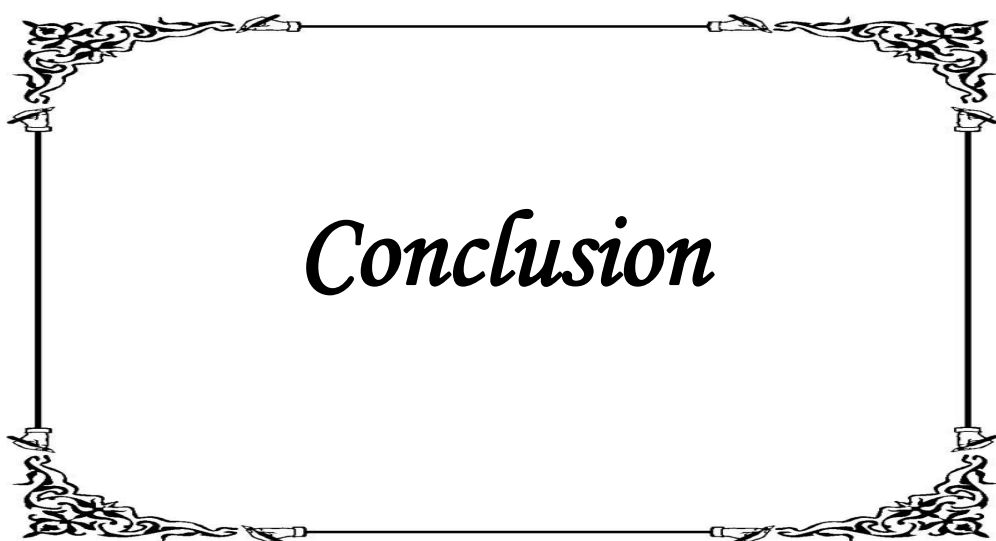
2.3 Levée des mesures :

Les recommandations nord-américaines préconisent une levée de l'isolement dès que le patient est devenu asymptomatique [279], sachant que la dissémination de *C difficile* est alors réduite.

Les recommandations québécoises préconisent la levée d'isolement 72 heures après la fin de la diarrhée.

Tableau 7: Recommandations sur la surveillance, le traitement et la prévention des infections nosocomiales à *C difficile* (d'après 55)

Surveillance et diagnostic
-Mettre en place une surveillance active (BIII) -Faire un diagnostic rapide chez les patients ayant une diarrhée post-antibiotique ou une diarrhée aiguë(AII) -Ne réaliser la recherche de <i>C difficile</i> et/ou de ses toxines que sur des selles diarrhéiques (BIII) -Ne pas rechercher <i>C difficile</i> chez les patients asymptomatiques ou après traitement (BIII)
Traitement
-Arrêter l'antibiotique inducteur si possible (et si ICD est suspectée) (AI) -Traiter par métronidazole en 1^{ère} ligne (vancomycine réservée en cas d'échec du métronidazole ou si intolérance) (AI) -Ne pas traiter les porteurs asymptomatiques (AI) -Traiter la première rechute comme l'épisode initial (BIII)
Prévention
-Utiliser de manière prudente et rationnelle les antibiotiques (AII) -Réaliser des audits réguliers des prescriptions d'antibiotiques (BIII) -Former des soignants sur l'épidémiologie des infections à <i>C difficile</i> (BIII) -Isoler (isolement géographique) les patients avec ICD et incontinence fécale ou si possible tout patient ayant une diarrhée à <i>C difficile</i> jusqu'à la fin de la diarrhée(BIII) -Réaliser un lavage simple ou antiseptique des mains après contact avec un patient de long séjour ou son environnement proche potentiellement contaminé (BIII) -Mettre des gants pour tous soins auprès de patients ayant une diarrhée à <i>C difficile</i> (AI) -Utiliser des thermomètres à usage unique (AII) -Individualiser le petit matériel de soins (stéthoscopes, brassards) pour les patients ayant une diarrhée à <i>C difficile</i> ou le désinfecter soigneusement entre chaque patient (BIII) -Désinfecter les chambres de patients ayant une diarrhée à <i>C difficile</i> avec un produit sporicide tel l'hypochlorite de sodium (BII) -Lever l'isolement dès que le patient n'est plus diarrhéique (BIII)
Niveau de preuve
I : Au moins un essai randomisé de bonne qualité II : Au moins un essai non randomisé, étude de cohorte, cas témoin, étude multicentrique, série historique III : Avis d'experts, expérience clinique, étude descriptive
Force de recommandation
A : Il est fortement recommandé de faire B : Il est recommandé de faire C : Il est possible de faire ou de ne pas faire



C difficile est un germe commensal responsable de colite pseudomembraneuse et de diarrhée post antibiothérapie.

La diarrhée et les lésions coliques caractérisant les infections à *C difficile* sont dues à deux toxines.

Leur mise en évidence dans les selles est un élément capital pour le diagnostic. Les complications peuvent être sévères.

En présence d'une diarrhée chez un patient hospitalisé, dans un contexte d'antibiothérapie récente, le rôle de *C difficile* et ses conséquences fonctionnelles sur le colon doit être rapidement évoqué.

Au-delà de l'arrêt éventuel de l'antibiothérapie en cours, le traitement de l'infection repose sur le métronidazole.

Le pronostic est lié aux comorbidités associées. En réanimation, peu de données concernent l'impact pronostique de l'infection à *C difficile* dont la prévention primaire repose sur le respect rigoureux des règles d'hygiène et l'usage raisonné des antibiotiques.

De nouvelles inquiétudes sur l'évolution des infections à *C difficile* se dessinent déjà à l'horizon.

La première concerne la survenue d'ICD, parfois sévères, dans des populations considérées jusque là comme à faible risque (femmes en péri-partum, formes communautaires) [182] et la dissémination du clone « 027 » dans le milieu communautaire.

La seconde repose sur l'augmentation de la prévalence de souches productrices de toxine binaire [183]. Plusieurs études ont récemment suggéré que cette toxine est associée à des formes cliniques d'ICD plus sévères

[184,189]. Le fait que cette toxine soit produite par le clone hypervirulent «027» constitue un argument supplémentaire plaidant en faveur de son rôle dans la virulence.

Enfin, la troisième inquiétude concerne l'identification de *C difficile* comme un entéropathogène émergent chez l'animal (chevaux, veaux, porcs). Un nombre croissant d'études a montré que *C difficile* était responsable de pathologies digestives chez l'animal [185, 186] et certaines suggèrent un recouvrement partiel des souches isolées chez l'animal et chez l'homme incluant des souches responsables d'épidémies telles les souches de PCR ribotype « 027 » et « 017 » [187].

Par ailleurs, des cas de transmission de *C difficile* de l'animal à l'homme ont été documentés.

Enfin, la récente mise en évidence de *C difficile* dans environ 20 % des lots de viandes destinés à la consommation humaine [188] fait craindre un mécanisme de transmission par les aliments et mérite des investigations approfondies.



Résumé

Titre : les infections à clostridium difficile

Auteur : el assal imane sara

Mots clés : épidémiologie, facteurs de virulence, diagnostic, traitement et prévention

Les infections à Clostridium difficile (IDC) sont devenues au cours de cette dernière décennie un problème de santé publique important. D'une part, leur épidémiologie a été profondément modifiée avec une augmentation du nombre total de cas, des taux plus élevés de formes sévères et récidivantes, et des échecs plus fréquents des traitements conventionnels. D'autre part, on constate une extension des IDC à la population communautaire et aux populations exemptes des facteurs de risque habituels (absence d'exposition aux antibiotiques, population jeune, femmes enceintes, ect...). Ces modifications sont en partie liées à l'émergence de nouvelles souches hypervirulentes et hyperépidémiques. De nouvelles stratégies thérapeutiques (antibiotiques, immunoglobulines, résines chélatrices, transplantation fécale) ont fait leur apparition et les traitements classiquement utilisés (métronidazole et vancomycine) ont été réévalués avec de nouvelles recommandations. Les études récentes montrent une efficacité supérieure de la vancomycine par rapport au métronidazole notamment pour les formes sévères. Par ailleurs, la fidaxomicine, un nouvel antibiotique récemment commercialisé, présente des caractéristiques intéressantes et son efficacité clinique s'est révélée non inférieure à celle de la vancomycine avec une meilleure prévention des récidives. Enfin, dans les cas de récidives multiples, la transplantation fécale semble être la stratégie de choix. Des moyens de prévention sont aussi à instaurer pour limiter la transmission de cette bactérie. Nous présentons les différentes données disponibles à notre connaissance dans cette revue.

Abstract:

Title: *Clostridium difficile* infections

Author: El ASSAL imane sara

Keywords : epidemiology, virulence factors, diagnostic, treatment and prevention

During the past 10 years, *Clostridium difficile* infections (CDI) have become a major public health challenge. Their epidemiology has changed with a rise in the number of cases and an increase in severe episodes. Recurrence and failure of conventional treatments have become more common. Furthermore, a spread of CDI has been observed in the general population-involving subjects without the usual risk factors (unexposed to antibiotic treatment, young people, pregnant women, etc.). All these change are partially due to the emergence of the hypervirulent and hyperepidemic strains. New therapeutic strategies (antimicrobial treatment, immunoglobulins, toxin chelation, fecal microbiota transplantation) are now available and conventional treatments (metronidazole and vancomycin) have been reevaluated with new recommendations. Recent studies show a better efficacy of vancomycin compared to metronidazole for severe episodes. Fidaxomicin is a novel antibiotic drug with interesting features, including an efficacy not inferior to vancomycin and a lower risk of recurrence. Finally, for multi-recurrent forms, fecal microbiota transplantation seems to be the best option. Prevention means are also set up to limit the transmission of the bacterium. We present the available data in this review.

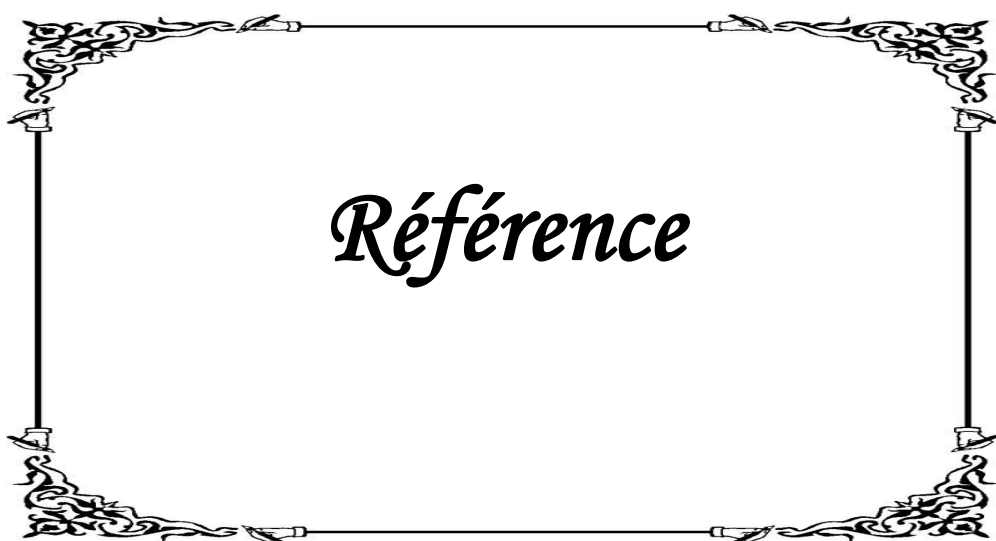
ملخص:

العنوان: عدوى المطثية العسيرة

الكاتبة: العسال إيمان سارة

الكلمات الأساسية: وبائيتها، عوامل خطورتها، تشخيصيتها، علاجها، وسائل الوقاية منها.

أصبحت عدوى المطثية العسيرة على مدى العقد الماضي مشكلة صحية عامة كبيرة. من ناحية، تغيرت وبائيتها جذريا مع زيادة في العدد الإجمالي للحالات، وارتفاع معدلات الأشكال الحادة والمتكررة، وفشل أكثر تواترا باستعمال العلاجات التقليدية. من ناحية أخرى، هناك امتداد لعدوى المطثية العسيرة لدى ساكنة المجتمع و الساكنة الخالية من عوامل الخطر المعتادة (عدم التعرض للمضادات الحيوية، والشباب، والنساء الحوامل، إلخ (...). هذه التغييرات هي في الجزء ذات صلة بظهور سلالات جديدة ضارة. و بذلك ظهرت استراتيجيات علاجية جديدة (المضادات الحيوية، والمناعية، والراتنجات خالب، زرع البراز) والعلاجات المستخدمة تقليديا (ميترونيديازول وفانكومايسين) تم إعادة تقييمها. وتشير الدراسات الحديثة إلى فعالية متفوقة للفانكومايسين على ميترونيديازول خاصة للأشكال القاسية. وعلاوة على ذلك، الفيداكسومييسين، وهو مضاد حيوي جديد تم تسويقه مؤخرا، له خصائص مفيدة وعثران له فعالية سريرية ليست أقل من الفانكومايسين مع وقاية أفضل من تكرار العدوى. وأخيرا، في حالة تكرار متعددة زرع البراز يبدو الإستراتيجية التيجب اختيارها. كما يتعين استعمال وسائل الوقاية أيضا للحد من انتقال هذه البكتيريا. نقدم مختلف البيانات المتاحة لمعارفنا في هذا الاستعراض.



- [1]. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010, 23(3):529-49.
- [2]. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 1986, 146(1):95-100.
- [3]. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994, 330:257-62.
- [4]. Levett PN. *Clostridium difficile* in habitats other than the human gastrointestinal tract. *J Infect* 1986, 12(3):253-63.
- [5]. Weese JS, Finley R, Reid-Smith RR, et al. Evaluation of *Clostridium difficile* in dogs and the household environment. *Epidemiol Infect* 2010, 138(8):1100-4.
- [6]. Al Saif N, Brazier JS. The distribution of *Clostridium difficile* in the environment of South Wales. *J Med Microbiol* 1996, 45(2):133-7.
- [7]. Metcalf DS, Costa MC, Dew WM, et al. *Clostridium difficile* in vegetables, Canada. *Lett Appl Microbiol* 2010, 51(5):600-2.

- [8]. Dubberke ER, Haslam DB, Lanzas C, et al. The ecology and pathobiology of *Clostridium difficile* infections: an interdisciplinary challenge. *Zoonoses Public Health* 2010, 58(1):4-20.
- [9]. Carroll KC, Bartlett JG. Biology of *Clostridium difficile*: implications for epidemiology and diagnosis. *Annu Rev Microbiol* 2011, 65:501-21.
- [10]. Lawley TD, Croucher NJ, Yu L, et al. Proteomic and genomic characterization of highly infectious *Clostridium difficile* 630 spores. *J Bacteriol* 2009, 191(17):5377-86.
- [11]. Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *J Hosp Infect* 2007, 65 Suppl 2:50-4.
- [12]. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 1996, 100(1):32-40.
- [13]. Gerding DN, Muto CA, Owens RC, Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008, 46 Suppl 1:43-9.

- [14]. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013, 108(4):478-98.
- [15]. Yoo J, Lightner AL. *Clostridium difficile* Infections: What Every Clinician Should Know. *Perm J* 2010, 14(2):35-40.
- [16]. Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, et al. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2003, 54(2):109-14.
- [17]. Bobulsky GS, Al-Nassir WN, Riggs MM, et al. *Clostridium difficile* skin contamination in patients with *C difficile*-associated disease. *Clin Infect Dis* 2008, 46(3):447-50.
- [18]. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989, 320(4):204-10.
- [19]. Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, et al. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994, 18(2):181-7.

- [20]. McFarland LV. Emerging therapies for *Clostridium difficile* infections. *Expert Opin Emerg Drugs*, 16(3):425-39.
- [21]. Walker KJ, Gilliland SS, Vance-Bryan K, et al. *Clostridium difficile* colonization in residents of long-term care facilities: prevalence and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 1993, 41(9):940-6.
- [22]. Rivera EV, Woods S. Prevalence of asymptomatic *Clostridium difficile* colonization in a nursing home population: a cross-sectional study. *J Gen Specif Med* 2003, 6(2):27-30.
- [23]. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 1986, 146(1):95-100.
- [24]. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007, 45(8):992-8.
- [25]. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000, 342(6):390-7.

- [26]. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RW, et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989, 320(4):204-10.
- [27]. Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, et al. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994, 18(2):181-7.
- [28]. Fekety R, Kim KH, Brown D, et al. Epidemiology of antibiotic-associated colitis; isolation of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *Am J Med* 1981, 70(4):906-8.
- [29]. Elliott B, Chang BJ, Golledge CL, Riley TV. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Intern Med J* 2007 Aug;37(8):561-8.
- [30]. Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin Infect Dis* 2004 Mar 1;38(5):646-8.
- [31]. Barbut vLJ-CPF. Epidémiologie et prévention des infections digestives à *Clostridium difficile*. *Revue française des laboratoires* 2004;368.
- [32]. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2008 Sep;103(9):2308-13.

- [33]. Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Aug 15;24(4):613-9.
- [34]. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003 Jul;54(3):243-5.
- [35]. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005 Dec 21;294(23):2989-95.
- [36]. De Andres S, Ferreiro D, Ibanez M, Ballesteros A, Garcia B, Agud JL. *Clostridium difficile* colitis associated with valaciclovir. *Pharm World Sci* 2004 Feb;26(1):8-9.
- [37]. Karas JA, Enoch DA, Aliyu SH. A review of mortality due to *Clostridium difficile* infection. *J Infect* 2010 Jul;61(1):1-8.
- [38]. Bartlett JG. *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. *Clin Infect Dis* 1994 May;18 Suppl 4:S265-72.

- [39]. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol 2009 Apr 7;15(13):1554-80.
- [40]. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007 Mar;5(3):345-51.
- [41]. Kurd MF, Pulido L, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Clostridium difficile infection after total joint arthroplasty: who is at risk? J Arthroplasty 2008 Sep;23(6):839-42.
- [42]. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M, Lagiewska B, Adadynski L, Wasiak D, et al. Detection of Clostridium difficile in stool samples from patients in the early period after liver transplantation. Transplant Proc 2007 Nov;39(9):2812-5.
- [43]. Emoto M, Kawarabayashi T, Hachisuga MD, Eguchi F, Shirakawa K. Clostridium difficile colitis associated with cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. Gynecol Oncol 1996 Jun;61(3):369-72.
- [44]. Resnik E, Lefevre CA. Fulminant Clostridium difficile colitis associated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 1999 Nov;9(6):512-4.

- [45]. Blanckaert K, Coignard B, Grandbastien B, Astagneau P, Barbut F. [Update on *Clostridium difficile* infections]. *Rev Med Interne* 2008 Mar;29(3):209-14.
- [46]. Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000 Sep;31(3):717-22
- [47]. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005, 353(23):2442-9.
- [48]. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005, 353(23):2433-41.
- [49]. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008, 13(31).
- [50]. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005, 40(11):1591-7.

- [51]. Institut de veille sanitaire. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales. Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance, et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile* [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/guide_raisin/index.html].
- [52]. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français. 2008.
- [53]. Kuijper EJ, Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection. *Lancet* 2008, 371(9623):1486-8.
- [54]. Tachon M, Cattoen C, Blanckaert K, et al. First cluster of *C difficile* toxinotype III, PCRribotype 027 associated disease in France: preliminary report. *Euro Surveill* 2006, 11(5):E060504 060501.
- [55]. Shears P, Prtak L, Duckworth R. Hospital-based epidemiology: a strategy for 'dealing with *Clostridium difficile*'. *J Hosp Infect* 2010, 74(4):319-25.
- [56]. Simor AE. Diagnosis, management, and prevention of *Clostridium difficile* infection in long-term care facilities: a review. *J Am Geriatr Soc* 2010, 58(8):1556-64.

- [57]. Polgreen PM, Yang M, Bohnett LC, et al. A time-series analysis of *Clostridium difficile* and its seasonal association with influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012, 31(4):382-7.
- [58]. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis* 2004, 189(9):1585-9.
- [59]. Gilca R, Fortin E, Frenette C, et al. Seasonal variations in *Clostridium difficile* infections are associated with influenza and respiratory syncytial virus activity independently of antibiotic prescriptions: a time series analysis in Quebec, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56(2):639-46.
- [60]. Barbut F, Gariazzo B, Bonne L, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007, 28(2):131-9.
- [61]. Lambert J, Coignard B. Analyse des données du PMSI et des certificats de décès, 1999-2004. 2006.
- [62]. Barbut F, Meynard L, Eckert C. Traitement des infections digestives à *Clostridium difficile* : anciennes et nouvelles approches. *Journal des Antinfectieux* 2011, 13:74-86.

- [63]. Eckert C, Coignard B, Hebert M, et al. Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. *Med Mal Infect* 2013, 43(2):67-74.
- [64]. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011, 377(9759):63-73.
- [65]. Daneman N, Stukel TA, Ma X, et al. Reduction in *Clostridium difficile* infection rates after mandatory hospital public reporting: findings from a longitudinal cohort study in Canada. *PLoS Med* 2012, 9(7):e1001268.
- [66]. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, et al. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *InfectControl Hosp Epidemiol* 2011, 32(4):387-90.
- [67]. Birgand G, Blanckaert K, Carbonne A, et al. 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, 15(25).

- [68]. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005, 173(9):1037-42.
- [69]. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008, 359(18):1932-40.
- [70]. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004,171(5):466-72.
- [71]. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, et al. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, 23(3):137-40.
- [72]. Gravel D, Miller M, Simor A, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin Infect Dis* 2009, 48(5):568-76.
- [73]. Institut National de Santé Publique du Québec. Surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* au Québec. 2012.

- [74]. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006, 12(3):409-15.

- [75]. Campbell RJ, Giljahn L, Machesky K, et al. *Clostridium difficile* infection in Ohio hospitals and nursing homes during 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, 30(6):526-33.

- [76]. Rebmann T, Carrico RM, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Preventing *Clostridium difficile* infections: an executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology's elimination guide. *Am J Infect Control* 2011, 39(3):239-42.

- [77]. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. *Clostridium difficile* infections (CDI) in hospital stays. Healthcare Cost and Utilization Project, Agency for Healthcare Research and Quality. Statistical brief #124. 2012.

- [78]. Agency for Healthcare Research and Quality. National and regional estimates on hospital use for all patients from the HCUP Nationwide Inpatient Sample (NIS). 2012.

- [79]. Health Protection Agency. Epidemiological data *Clostridium difficile*. 2013
- [80]. [<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/ClostridiumDifficile/>
- [81]. EpidemiologicalData/].

- [82]. Wilcox MH, Shetty N, Fawley WN, et al. Changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. *Clin Infect Dis* 2012, 55(8):1056-63.

- [83]. Johnson AP, Wilcox MH. Fidaxomicin: a new option for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67(12):2788-92.

- [84]. Indra A, Huhulescu S, Fiedler A, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* 027 infection in Vienna, Austria 2008-2009. *Euro Surveill* 2009, 14(17).

- [85]. Wensch JM, Schmid D, Kuo HW, et al. Hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: determinants for severe disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012, 31(8):1923-30.

- [86]. Hensgens MP, Goorhuis A, van Kinschot CM, et al. *Clostridium difficile* infection in an endemic setting in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011, 30(4):587-93.
- [87]. Mascart G, Delmee M, Van Broeck J, et al. Impact of ribotype 027 on *Clostridium difficile* infection in a geriatric department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013:1435-73
- [88]. Meyer E, Gastmeier P, Weizel-Kage D, et al. Associations between nosocomial meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in 89 German hospitals. *J Hosp Infect* 2012, 82(3):181-6.
- [89]. Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: a European perspective. *J Infect* 2013, 66(2):115-28.
- [90]. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, et al. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008, 62(2):388-96.
- [91]. Noren T, Akerlund T, Back E, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol* 2004, 42(8):3635-43.

- [92]. Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, et al. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 1994, 169(1):127-33.

- [93]. Levy DG, Stergachis A, McFarland LV, et al. Antibiotics and *Clostridium difficile* diarrhea in the ambulatory care setting. *Clin Ther* 2000, 22(1):91-102.

- [94]. Eckert C, Barbut F. [Clostridium-difficile-associated infections]. *Med Sci (Paris)* 2010, 26(2):153-8.

- [95]. Rangaiah J, Wilks M, Millar M. Community *Clostridium difficile*. *BMJ* 2009, 338:b2195.

- [96]. Kutty PK, Woods CW, Sena AC, et al. Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. *Emerg Infect Dis* 2010, 16(2):197-204.

- [97]. Jen MH, Saxena S, Bottle A, et al. Assessment of administrative data for evaluating the shifting acquisition of *Clostridium difficile* infection in England. *J Hosp Infect* 2012, 80(3):229-37.

- [98]. Lessa FC. Community-associated *Clostridium difficile* infection: How real is it? *Anaerobe* 2013, pii: S1075-9964(13)00019-X.

- [99]. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005, 294(23):2989-95.

- [100]. McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, et al. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin Infect Dis* 2007, 45(9):1141-51.

- [101]. Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, et al. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2009, 15(12):1087-92.

- [102]. Roupheal NG, O'Donnell JA, Bhatnagar J, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: an emerging threat to pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198(6):631-6.

- [103]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe *Clostridium difficile* associated disease in populations previously at low risk-four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005, 54(47):1201-5.

- [104]. Kuntz JL, Yang M, Cavanaugh J, et al. Trends in *Clostridium difficile* infection among peripartum women. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010, 31(5):532-4.

- [105]. Dubberke ER, Haslam DB, Lanzas C, et al. The ecology and pathobiology of *Clostridium difficile* infections: an interdisciplinary challenge. *Zoonoses Public Health* 2010, 58(1):4-20.

- [106]. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis* 1992, 166(3):561-7.

- [107]. Weese JS. *Clostridium difficile* in food-innocent bystander or serious threat? *Clin Microbiol Infect* 2010, 16(1):3-10.

- [108]. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in *Clostridium difficile*-related hospitalizations among infants in the United States, 2000-2005. *Pediatr Infect Dis J* 2008, 27(12):1111-3.

- [109]. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. *Clostridium difficile* Infection in Children. *JAMA Pediatr* 2013:1-7.

- [110]. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al. The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Children: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis* 2013, 56(10):1401-6.
- [111]. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current Status of *Clostridium difficile* Infection Epidemiology. *Clinical Infectious Diseases* 2012, 55(S2):S65-70.
- [112]. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30(7):580-4.
- [113]. Tai E, Richardson LC, Townsend J, et al. *Clostridium difficile* infection among children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30(7):610-2.
- [114]. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008, 47(9):1162-70.
- [115]. Goorhuis A, Debast SB, van Leengoed LA, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 078: an emerging strain in humans and in pigs? *J Clin Microbiol* 2008, 46(3):1157; author reply 1158.

- [116]. Hensgens MP, Keessen EC, Squire MM, et al. *Clostridium difficile* infection in the community: a zoonotic disease? *Clin Microbiol Infect* 2012, 18(7):635-45.
- [117]. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, et al. All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 2013, 56(8):1108-16.
- [118]. Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, et al. Analysis of 30-day mortality for *Clostridium difficile*-associated disease in the ICU setting. *Chest* 2007, 132(2):418-24.
- [119]. Hubert B, Loo VG, Bourgault AM, et al. A portrait of the geographic dissemination of the *Clostridium difficile* North American pulsed-field type 1 strain and the epidemiology of *C difficile*-associated disease in Quebec. *Clin Infect Dis* 2007, 44(2):238-44.
- [120]. Dodek PM, Norena M, Ayas NT, et al. Length of stay and mortality due to *Clostridium difficile* infection acquired in the intensive care unit. *J Crit Care* 2013, 28(4): 340-55.
- [121]. Dubberke ER, Butler AM, Reske KA, et al. Attributable outcomes of endemic *Clostridium difficile*-associated disease in nonsurgical patients. *Emerg Infect Dis* 2008, 14(7):1031-8.

- [122]. Polgreen PM, Chen YY, Cavanaugh JE, et al. An outbreak of severe *Clostridium difficile* associated disease possibly related to inappropriate antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007, 28(2):212-4.
- [123]. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, et al. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect* 2012, 81(1):1-14.
- [124]. Hensgens MP, Goorhuis A, Notermans DW, et al. Decrease of hypervirulent *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in the Netherlands. *Euro Surveill* 2009, 14(45):pii: 19402.
- [125]. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis* 2012, 55 Suppl 2:S88-92.
- [126]. Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, 30(1):57-66.
- [127]. O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, et al. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007, 28(11):1219-27.

- [128]. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006, 12 Suppl 6:2-18.

- [129]. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, et al. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002, 34(3):346-53.

- [130]. Carrico RM. Silent menace. *C difficile* and its threat to health care facilities. *Health Facil Manage* 2011, 24(6):43-45.

- [131]. Tabak YP, Zilberberg MD, Johannes RS, et al. Attributable Burden of Hospital-Onset *Clostridium difficile* Infection: A Propensity Score Matching Study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013, 34(6):588-96.

- [132]. Cerquetti M., Molinari A., Sebastianeli A., Diociauti M., Petruzzelli R., Capo C., Mastrantonio P., Characterization of surface layer proteins from different *clostridium difficile* clinical isolates. *Microb. Pathog.* 28 (2000) 363-72.

- [133]. Calabi E., Ward S., Wren B., Paxton T., Panico M., Morris H., Dell A., Dougan G., Fairweather N., Molecular characterization of the surface layer proteins from *clostridium difficile* , *Mol. Microbiol.* 40 (2001) 1187-99.

- [134]. Takumi K., Koga T., Oka T., Endo Y., Self-assembly, adhesion and chemical properties of tetragonally arranged S-layer proteins of *clostridium difficile*, J. Gen. Appl. Microbiol 37 (1991) 455-65.
- [135]. Calabi E., Calabi F., Philips A.D., Fairweather N.F., Binding of *clostridium difficile* surface layer proteins to gastrointestinal tissues, Infect. Immun. 70 (2002) 5770-8.
- [136]. Waligora A.J., Hennequin C., Mullany P., Bourlioux P., Collignon A., Karjalainen T., characterization of a cell surface of *clostridium difficile* with adhesive properties, Infect. Immun. 69 (2001) 2144-53.
- [137]. Hennequin C., Janoir C., Barc M.C., Collignon A., Karjalainen T., Identification and characterization of a fibronectin binding protein from *clostridium difficile*, Microbiology 149 (2003) 2779-87.
- [138]. Hennequin C., Porcheray F., Waligora-Dupriet A.J., Collignon A., Barc M.C., Bourlioux P., Karjalainen T., GroEL (Hsp60) of *clostridium difficile* is involved in cell adherence, Microbiology 147 (2001) 87-96.
- [139]. Hennequin C., Collignon A., Karjalainen T., Analysis of expression of GroEL (Hsp60) of *clostridium difficile* in response to stress, Microb. Pathog. 31 (2001) 255-60.

- [140]. Tasteyre A., Karjalainen T., Avesani V., Delmée M., collignon A., Bourlioux P., Barc M.C., Molecular characterization of *fliD* gene encoding flagellar cap and its expression among *clostridium difficile* isolates from different serogroups, J. Clin. Microbiol. 39 (2001) 1178-83.
- [141]. Tasteyre A., Barc M.C., Collignon A., Bourreau H., Karjalainen T., Role of FliC et FliD flagellar proteins of *clostridium difficile* in adherence and gut colonization, Infect. Immun. 69 (2001) 7937-40.
- [142]. Seddon S.V., Hemingway I., Borriello S.P., Hydrolytic enzyme production by *clostridium difficile* and its relationship to toxin production and virulence in the hamster model, J. Clin. Microbiol. 31 (1990) 169-74.
- [143]. Poilane I., Karjalainen K., Barc M.C., Bourlioux P., Collignon A., Protease activity of *clostridium difficile* strains, Can. J. Microbiol. 44 (1998) 157-61.
- [144]. Savariau-Lacomme M.P., Lebarbier C., Karjalainen T., Collignon A., Janoir C., Transcription and analysis of polymorphism in a cluster of genes encoding surface-associated proteins of *clostridium difficile*, J. Bacteriol. 185 (2003) 4461-70.

- [145]. Borriello S.P., Welch A.R., Barclay F.E., Davies H.A., Mucosal association by *clostridium difficile* in the hamster gastrointestinal tract, J. Med. Microbiol. 25 (1988) 191-6.
- [146]. Delmée M., Avesani V., Virulence of ten serogroups of *clostridium difficile* in hamsters, J. Med. Microbiol. 33(1990) 85-90.
- [147]. Von Eichel-Streiber C., Boquet P., Sauerborn M., Thlestam M., Large clostridial cytotoxins – a family of glycosyltransferases modifying small GTP-binding proteins, Trends Microbiol. 37 (1996).
- [148]. Pothoulakis C., Lamont T., Microbes and microbial toxins : paradigms for microbial-mucosal interactions. The integrated response of the intestine to *clostridium difficile* toxins, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 280 (2001) G178-83.
- [149]. Sarvidge T.C., Pan W.H., Newman P., o'Brien M., Anton P.M., Pothoulakis C., *clostridium difficile* toxin B is an inflammatory enterotoxin in human intestine, Gastroenterology 125 (2003) 413-20.
- [150]. Just I., Selzer M., Rex J., von Eichel-Streiber C., Mann M., Aktories K., The enterotoxin from *clostridium difficile* (ToxA) monoglucosylates the Rho protein, J. Biol. Chem. 270 (1995) 13392-6.

- [151]. Just I., Selzer M., Wilm M., von Eichel-streiber C., Mann M., aktories K., Glycosylation of rho proteins by *clostridium difficile* toxin B, Nature (London) 375 (1995) 500-3.
- [152]. Dillon S.T., Rubin E.J., Yakubovich M., Pothoulakis C., Lamont J.T., Feig L.A., Gilbert R.J., involvement of Ras-related Rho proteins in the mechanisms of action of *clostridium difficile* toxin A and B, Infect. Immun. 63 (1995) 1421-6.
- [153]. Nusrat A., von Eichel-Streiber C., Turner J.R., Verkade P., Madara J.L., Parkos C.A., *clostridium difficile* toxins disrupt epithelial barrier function by altering membrane microdomain localization of tight junction proteins, Infect. Immun. 69 (2001) 1329-36.
- [154]. Flegel W.A., Muller F., Daubener W., Fischer H.G., Hadding U., Northoff H., Cytokine response by human monocytes to *clostridium difficile* toxin A and B, Infect. Immun. 59 (1991) 3659-66.
- [155]. Poxton I.R., McCoubrey J., Blair G., The pathogenicity of *clostridium difficile*, Microbiol. Infect. 7 (2001) 421-7.
- [156]. Florentini C., Fabbri A., Falzano L., Fattorossi A., Matarrese P., Rivabene R., Donelli G., *clostridium difficile* toxin B induces apoptosis in intestinal cultured cells, Infect. Immun. 66 (1998) 2660-5.

- [157]. Hammond G.A., Johnson J.L., The toxigenic element of *clostridium difficile* strain VPI 10463, Microb. Pathog. 19 (1995) 203-13.
- [158]. Cohen S.H., Tang Y.J., Silva J.S., Analysis of the pathogenicity locus in *clostridium difficile* strains, J. Infect. Dis. 181 (2000) 659-63.
- [159]. Geric B., Johnson S., Gerding D.N., Grabnar M., Rupnik M., Frequency of binary toxin genes among *clostridium difficile* strains that do not produce large clostridial toxins, J. Clin. Microbiol. 41 (2003) 5227-32.
- [160]. Dupuy B., Sonenshein A.L., Regulated transcription of *clostridium difficile* toxin genes, Mol. Microbiol. 27 (1998) 107-20.
- [161]. Hammond G.A., Lysterly D.M., Johnson J.L., Transcriptional analysis of the toxigenic element of *clostridium difficile*, Microb. Pathog. 22 (1997) 143-54.
- [162]. Song K.P., Faust C., Molecular analysis of the promoter region of the *clostridium difficile* toxin B gene that is functional in *Escherichia coli*, J. Med. Microbiol. 47 (1998) 309-16.
- [163]. Hundsberger T., Braun V., Weidmann M., Leukel P., Sauerborn M., von Eichel-Streiber C., Transcription analysis of the genes *tcdA-E* of the pathogenicity locus of *clostridium difficile*. Eur. J. Biochem. 244 (1997) 735-42.

- [164]. Moncrief J.S., Barrosos L.A., Wilkins T.D., Positive regulation of *clostridium difficile* toxins, Infect. Immun. 65 (1997) 1105-8.
- [165]. Mani N., Dupuy B., Regulation of toxin synthesis in *clostridium difficile* by an alternative RNA polymerase sigma factor, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 (2001) 5844-9.
- [166]. Karlsson S., Dupuy B., Mukherjee K., Norin E., Burman L.G., Akerlund T., Expression of *clostridium difficile* toxins A et B and their sigma factor TcdD is controlled by temperature, Infect. Immun. 71 (2003) 1784-93.
- [167]. Karlsson S., Burman L.G., Akerlund T., Suppression of the toxin production in *clostridium difficile* VPI 10463 by amino acids, Microbiology 145 (1999) 1683-93.
- [168]. Tan K.S., Wee B.Y., Song K.P., Evidence for holing function of *tcdE* gene in the pathogenicity of *clostridium difficile*, J. Med. Microbiol. 50 (2001) 613-9.
- [169]. Bartlett JG. Clostridium difficile: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 1994 May;18 Suppl 4:S265-72.:S265-72.

- [170]. Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994 Jan 27;330(4):257-62.

- [171]. Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Clin Microbiol 2000 Jun;38(6):2386-8.

- [172]. van den Berg RJ, Bruijnesteijn van Coppenraet LS, Gerritsen HJ, Endtz HP, van d, V, Kuijper EJ. Prospective multicenter evaluation of a new immunoassay and real-time PCR for rapid diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. J Clin Microbiol 2005 Oct;43(10):5338-40.

- [173]. Cleary RK. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dis Colon Rectum 1998;41:1435-49.

- [174]. Andrews CN, Raboud J, Kassen BO, Enns R. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: predictors of severity in patients presenting to the emergency department. Can J Gastroenterol 2003;17:369-73.

- [175]. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. Emerg Infect Dis 2009;15:415-22.

- [176]. Greenstein AJ, Byrn JC, Zhang LP, Swedish KA, Jahn AE, Divino CM. Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgery* 2008;143:623-9.
- [177]. Taege AJ, Adal KA. *Clostridium difficile* diarrhea and colitis: a clinical overview. *Cleve Clin J Med* 1999;66:503-7.
- [178]. Boland GW, Lee MJ, Cats AM, Gaa JA, Saini S, Mueller PR. Antibiotic-induced diarrhea: specificity of abdominal CT for the diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Radiology* 1994;191:103-6.
- [179]. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:350-4.
- [180]. Zuckerman E, Kanel G, Ha C, Kahn J, Gottesman BS, Korula J. Low albumin gradient ascites complicating severe pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1997;112:991-4.
- [181]. Miller M, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Correlation of the ATLAS Bedside Scoring System and its components with cure and recurrence of *Clostridium difficile* infection (CDI). In 50th ICAAC. Edited by Boston; 2010.

- [182]. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996;22:813-8.
- [183]. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. Gut 1986;27:1169-72.
- [184]. CDC. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk—four states, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54(47):1201-5.
- [185]. Spigaglia P, Mastrantonio P. Comparative analysis of *Clostridium difficile* clinical isolates belonging to different genetic lineages and time periods. J Med Microbiol 2004;53(Pt 11):1129-36.
- [186]. Barbut F, Decre D, Lalande V, Burghoffer B, Noussair L, Gigandon A, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. J Med Microbiol 2005;54(Pt 2):181-5.

- [187]. Arroyo LG, Stampfli HR, Weese JS. Potential role of *Clostridium difficile* as a cause of duodenitis-proximal jejunitis in horses. *J Med Microbiol* 2006;55(Pt 5):605-8.
- [188]. Rodriguez-Palacios A, Stampfli HR, Duffield T, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotypes in calves, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006;12(11):1730-6.
- [189]. Keel K, Brazier JS, Post KW, Weese S, Songer JG. Prevalence of PCR ribotypes among *Clostridium difficile* isolates from pigs, calves, and other species. *J Clin Microbiol* 2007;45(6):1963-4.
- [190]. Rodriguez-Palacios A, Staempfli HR, Duffield T, Weese JS. *Clostridium difficile* in retail ground meat, Canada. *Emerg Infect Dis* 2007;13(3):485-7.
- [191]. Barbut F, Gariazzo B, Bonne L, Lalande V, Burghoffer B, Luiuz R, et al. Clinical Features of *Clostridium difficile*-associated infections and Molecular Characterization of Strains: Results of a Retrospective Study, 2000–2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(2):131-9.
- [192]. Kuijper EJ, Coignard B, Brazier JS, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007;12(6):E1-2.

- [193]. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353: 2442-9.
- [194]. Dubberke ER, Butler AM, Yokoe DS, et al. Multicenter study of *Clostridium difficile* infection rates from 2000 to 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(10):1030-7.
- [195]. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320(4):204-10.
- [196]. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15(12):1067-79.
- [197]. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 (Suppl. 1):S12-8.
- [198]. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15(12):1053-66.

- [199]. Ryder AB, Huang Y, Li H, et al. Assessment of *Clostridium difficile* infections by quantitative detection of *tcdB* toxin by use of a real-time cell analysis system. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):4129-34.
- [200]. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults:2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-55.
- [201]. Nerandzic MM, Donskey CJ. Effective and reduced-cost modified selective medium for isolation of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 2009;47(2):397-400.
- [202]. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis in adults. A prospective casecontrolled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 1986;146(1):95-100.
- [203]. Brazier JS, Raybould R, Patel B, et al. Distribution and antimicrobial susceptibility patterns of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in English hospitals, 2007—08. *Euro Surveill* 2008;13(41).

- [204]. Reller ME, Alcabasa RC, Lema CA, et al. Comparison of two rapid assays for *Clostridium difficile* Common antigen and a *C difficile* toxin A/B assay with the cell culture neutralization assay. *Am J Clin Pathol* 2010;133(1):107-9.
- [205]. Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, et al. Effective detection of toxigenic *Clostridium difficile* by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *J Clin Microbiol* 2006;44(3):1145-9.
- [206]. Tenover FC, Novak-Weekley S, Woods CW, et al. Impact of strain type on detection of toxigenic *Clostridium difficile*:comparison of molecular diagnostic and enzyme immunoassay approaches. *J Clin Microbiol* 2010;48(10):3719-24.
- [207]. Barbut F, Lalande V, Burghoffer B, et al. Prevalence and genetic characterization of toxin A variant strains of *Clostridium difficile* among adults and children with diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002;40(6):2079-83.
- [208]. Drudy D, Fanning S, Kyne L. Toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile*. *Int J Infect Dis* 2007;11(1):5-10.
- [209]. Bauer, MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011;377(9759):8-9.

- [210]. Knetsch CW, Bakker D, de Boer RF, et al. Comparison of realtime PCR techniques to cytotoxigenic culture methods for diagnosing *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol* 2011;49(1):227-31.
- [211]. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342(6):390-7.
- [212]. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010;362(3):197-205.
- [213]. Aichinger E, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Nonutility of repeat laboratory testing for detection of *Clostridium difficile* by use of PCR or enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2008;46(11):3795-7.
- [214]. Luo RF, Banaei N. Is repeat PCR needed for diagnosis of *Clostridium difficile* infection? *J Clin Microbiol* 2010;48(10):3738-41.
- [215]. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92(5):739-50.

- [216]. Wilcox MH, Planche T, Fang FC. Point-Counterpoint: what is the current role of algorithmic approaches for the diagnosis of *C difficile* infection? J Clin Microbiol 2010;48(12):4347-53.
- [217]. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee Jr JT, Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982—1991. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:371-81.
- [218]. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. Lancet 1983;2:1043-6.
- [219]. 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;117:297-302.
- [220]. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989;320:204-10.
- [221]. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. Ann Intern Med 2006;145:758-64.

- [222]. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 1997;92:739-50.
- [223]. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996;22:813-8
- [224]. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect Dis 2005;5:549-57.
- [225]. 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;40:1586-90.
- [226]. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. Gut 1986;27:1169-72.
- [227]. Barbut F, Mastrantonio P, Delmee M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I. Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. Clin Microbiol Infect 2007;13:1048-57.

- [228]. Barbut F, Decre D, Burghoffer B, Lesage D, Delisle F, Lalande V, et al. Antimicrobial susceptibilities and serogroups of clinical strains of *Clostridium difficile* isolated in France in 1991 and 1997. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2607-11.

- [229]. Wong SS, Woo PC, Luk WK, Yuen KY. Susceptibility testing of *Clostridium difficile* against metronidazole and vancomycin by disk diffusion and Etest. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:1-6.

- [230]. Pelaez T, Cercenado E, Alcala L, Marin M, Martin-Lopez A, Martinez-Alarcon J, et al. Metronidazole resistance in *Clostridium difficile* is heterogeneous. *J Clin Microbiol* 2008;46:3028-32.

- [231]. Baines SD, O'Connor R, Freeman J, Fawley WN, Harmanus C, Mastrantonio P, et al. Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1046-52.

- [232]. Kuijper EJ, Wilcox MH. Decreased effectiveness of metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis* 2008;47:63-5.

- [233]. Kleinfeld DI, Sharpe RJ, Donta ST. Parenteral therapy for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *J Infect Dis* 1988;157:389.

- [234]. Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med* 1989;86:15-9.
- [235]. Pelaez T, Alcala L, Alonso R, Rodriguez-Creixems M, Garcia-Lechuz JM, Bouza E. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1647-50.
- [236]. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-7.
- [237]. Louie T, Gerson M, Grimard D. Results of a phase III clinical trial comparing tolevamer, vancomycine and metronidazole in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. In 47th Annual ICAAC; Chicago, IL, USA; 2007.
- [238]. Lalla F, Privitera G, Rinaldi E, Ortisi G, Santoro D, Rizzardini G. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1125-7.

- [239]. Wullt M, Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:211-6.
- [240]. Noren T, Wullt M, Akerlund T, Back E, Odenholt I, Burman LG. Frequent emergence of resistance in *Clostridium difficile* during treatment of *C difficile*-associated diarrhea with fusidic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3028-32.
- [241]. Karlowsky JA, Laing NM, Zhanel GG. In vitro activity of OPT-80 tested against clinical isolates of toxin-producing *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4163-5.
- [242]. Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, Osmolski JR, Johnson S, Gerding DN. In vitro activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2716-9.
- [243]. Bartlett JG. New antimicrobial agents for patients with *Clostridium difficile* infections. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11:21-8.
- [244]. Johnson S, Schriever C, Patel U, Patel T, Hecht DW, Gerding DN. Rifaximin redux: treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment. *Anaerobe* 2009;15:290-1.

- [245]. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2009;48:e41-6.
- [246]. Musher DM, Logan N, Hamill RJ, Dupont HL, Lentnek A, Gupta A, et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:421-7.
- [247]. Musher DM, Logan N, Mehendiratta V, Melgarejo NA, Garud S, Hamill RJ. *Clostridium difficile* colitis that fails conventional metronidazole therapy: response to nitazoxanide. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:705-10.
- [248]. Critchley IA, Green LS, Young CL, Bullard JM, Evans RJ, Price M, et al. Spectrum of activity and mode of action of REP3123, a new antibiotic to treat *Clostridium difficile* infections. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:954-63.
- [249]. Ochsner UA, Bell SJ, O'Leary AL, Hoang T, Stone KC, Young CL, et al. Inhibitory effect of REP3123 on toxin and spore formation in *Clostridium difficile*, and in vivo efficacy in a hamster gastrointestinal infection model. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:964-71.

- [250]. Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam V, Goldstein EJ. Comparative in vitro activity of REP3123 against *Clostridium difficile* and other anaerobic intestinal bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:972-6.
- [251]. 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;43:411-20.
- [252]. Weiss K. Toxin-binding treatment for *Clostridium difficile*: a review including reports of studies with tolevamer. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:4-7.
- [253]. McPherson S, Rees CJ, Ellis R, Soo S, Panter SJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum* 2006;49:640-5.
- [254]. Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:882-4.
- [255]. Abougergi MS, Broor A, Cui W, Jaar BG. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe *Clostridium difficile* colitis: an observational study and review of the literature. *J Hosp Med* 2010;5:E1-9.

- [256]. van Dissel JT, de Groot N, Hensgens CM, Numan S, Kuijper EJ, Veldkamp P, et al. Bovine antibody-enriched whey to aid in the prevention of a relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: preclinical and preliminary clinical data. *J Med Microbiol* 2005;54:197-205.
- [257]. 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;15:1053-66.
- [258]. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-55.
- [259]. Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, Warny M, Castagliuolo I, LaMont JT, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 1997;41:366-70.
- [260]. Lipsett PA, Samantaray DK, Tam ML, Bartlett JG, Lillemoe KD. Pseudomembranous colitis: a surgical disease? *Surgery* 1994;116:491-6.

- [261]. Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, Reeves ME. Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3195-203.
- [262]. Thorpe CM, Gorbach SL. Update on *Clostridium difficile*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:265-71.
- [263]. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1769-75.
- [264]. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985;80:867-8.
- [265]. Buggy BP, Fekety R, Silva Jr J. Therapy of relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis with the combination of vancomycin and rifampin. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:155-9.
- [266]. Nomura K, Matsumoto Y, Yoshida N, Taji S, Wakabayashi N, Mitsufuji S, et al. Successful treatment with rifampin for fulminant antibiotics-associated colitis in a patient with non- Hodgkin's lymphoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:765-6.

- [267]. Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007;44:846-8.
- [268]. Garey KW, Salazar M, Shah D, Rodrigue R, DuPont HL. Rifamycin antibiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Ann Pharmacother* 2008;42:827-35.
- [269]. O'Connor JR, Galang MA, Sambol SP, Hecht DW, Vedantam G, Gerding DN, et al. Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2813-7.
- [270]. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004611.
- [271]. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-8.
- [272]. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012-7.

- [273]. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999;67:302-7.
- [274]. 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;362:197-205.
- [275]. Persky SE, Brandt LJ. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3283-5.
- [276]. Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 2010;126:e239-42.
- [277]. Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005;128:764-70.
- [278]. Study of a *Clostridium difficile* toxoid vaccin (Acam-CDIFF) in subjects with *Clostridium difficile* infection. On World Wide Web URL: <http://clinicaltrials.gov/cta/show/NCT00772343>.

- [279]. Janoir C, Pechine S, Grosdidier C, Collignon A. Cwp84, a surface-associated protein of *Clostridium difficile*, is a cysteine protease with degrading activity on extracellular matrix proteins. *J Bacteriol* 2007;189:7174-80.
- [280]. Pechine S, Janoir C, Boureau H, Gleizes A, Tsapis N, Hoys S, et al. Diminished intestinal colonization by *Clostridium difficile* and immune response in mice after mucosal immunization with surface proteins of *Clostridium difficile*. *Vaccine* 2007;25:3946-54.
- [281]. Simor AE, Bradley SF, Strausbaugh LJ, Crossley K, Nicolle LE. *Clostridium difficile* in long-term-care facilities for the elderly. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 Nov;23(11):696-703.
- [282]. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J, Jr. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995 Aug;16(8):459-77.
- [283]. Comité technique national des infections nosocomiales. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, 2ème édition. Ministère de l'Emploi et des Solidarités, Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale; 1999. <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/guide/sommaire.html>

- [284]. Comité technique national des infections nosocomiales, Société Française d'Hygiène Hospitalière. Recommandations d'isolement septique en établissement de soins. Ministère de l'Emploi et des Solidarités, Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale; 1998.
<http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/Isolement/isolementMin.pdf>
- [285]. Comité sur les infections nosocomiales du Québec. Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au *Clostridium difficile* au Québec. Lignes directrices pour les établissements de soins. Institut national de santé publique du Québec; 2005.
<http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/362-CDifficile-LignesDirectrices-3eEdition.pdf>
- [286]. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998 Jun 15;128(12 Pt 1):989-95.
- [287]. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 Sep;24(9):699-706.
- [288]. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgiani JN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med* 1994 Feb 15;120(4):272-7.

- [289]. Barbut F, Gotty S, Magne S, Bernardon S, Ribadeau-Dumas F, Petit JC. Clostridium difficile : hygiène des mains et environnement. Hygiènes 2003;6:449-55.
- [290]. Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL. Lack of Association Between the Increased Incidence of Clostridium difficile-Associated Disease and the Increasing Use of Alcohol-Based Hand Rubs. Infect Control Hosp Epidemiol 2006 May;27(5):479-83.
- [291]. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Infect Control Hosp Epidemiol 2002 Dec;23(12 Suppl):S3-40.
- [292]. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt Clostridium difficile nosocomial transmission. Am J Med 1990 Feb;88(2):137-40.
- [293]. Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of Clostridium difficile. Clin Infect Dis 2000 Oct;31(4):995-1000.

- [294]. Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2003 Jun;54(2):109-14.
- [295]. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Avis sur l'utilisation de l'eau de Javel dans les établissements de soins. 2006 (à paraître). <http://www.sfhh.net/>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 253

سنة : 2015

عدوى المطثية العسيرة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: إيمان سارة العسال

المزدادة في 10 يناير 1991 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: وبائياتها - خطورتها - تشخيصها - علاجها - وسائل الوقاية منها.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: مريمة شادلي

أعضاء

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية