

Année: 2020

Thèse N°: 285

# Antibiotherapie et colite pseudomembraneuse

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

PAR

**Madame Yousra CHEIKH ALI**  
*Née le 27 Octobre 1994 à Tanger*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** Clostridium difficile; Diarrhées post-antibiotiques;  
Colite pseudomembraneuse; Antibiothérapie

**Membres du Jury :**

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Mariama CHADLI**

Professeur de Microbiologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**





UNIVERSITE MOHAMMED V  
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 :**

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

\* Enseignants Militaires

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne - Clinique Royale  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique  
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale  
Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique  
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie  
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers  
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie  
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie  
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie  
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique,

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza Gastro-Entérologie  
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie  
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie  
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie  
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale  
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie  
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique  
Pr. CAOUI Malika Biophysique  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique

\* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

#### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

#### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

#### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
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. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

#### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
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. KABIRI EL Hassane\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique

\* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

#### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. ACURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUIJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
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. SOUALHI Mouna

\* Enseignants Militaires

Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie

Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaïb\*  
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

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAÏN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAL Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Neza \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimate  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufik\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 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. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAÏDIA Fouad

\* Enseignants Militaires

Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil \*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss \*

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed \*

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL OUAZZANI Hanane \*

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. RAISSOUNI Maha \*

Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir

Pharmacologie

Pr. AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr. AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr. AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr. BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr. BENNANA Ahmed\*

Informatique Pharmaceutique

Pr. BENSCHIR Mustapha \*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed \*

Néphrologie

Pr. BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr. CHAIB Ali \*

Cardiologie

Pr. DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr. DINI Nouzha \*

Pédiatrie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare

Neuro-chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr. EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique

Pr. EL JAUDI Rachid \*

Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria

Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Anatomie Pathologique

Pr. EL KHLOUFI Samir

Anatomie

Pr. EL KORAIHI Alae

Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane \*

Radiologie

Pr. ERREGUIG Laila

Physiologie

Pr. FIKRI Meryem

Radiologie

Pr. GHFIR Imade

Médecine Nucléaire

\* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed \*  
 Pr. LATIB Rachida  
 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 \*

Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 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 \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JANANE Abdellah \*  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. OULAHYANE Rachid\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Urologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynecologie-Obstétrique  
 Microbiologie  
 Pharmacologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynecologie-Obstétrique

\* Enseignants Militaires

#### DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L.  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### PROFESSEURS AGREGES :

#### JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L.  
O.R.L.

#### JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L.  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

#### NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

\* Enseignants Militaires

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdoulina	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURREAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

\* Enseignants Militaires



Dédicaces



## ***A mes très chers parents***

*Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler.*

*Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*Ma très chère mère Souad Elbakhti :*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement que j'ai toujours pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.*

*Mon très cher père Hmidou Cheikh Ali : Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse. Grâce à toi j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Tu as fait plus qu'un père puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études*

*Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours.*

*Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.*



***Ma sœur Mayssam et mon frère Moncef***

*Qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager  
et soutenir tout au long de mes études.*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous  
remercier comme il se doit. Votre affection me couvre,*

*Votre bienveillance me guide et votre présence  
à mes côtés a toujours été ma source de force pour  
affronter les différents obstacles.*

*Que Dieu vous protège et vous offre la chance  
et le bonheur.*

***A ma très chère sœur Mayssam***

*Tu représentes pour moi la source de tendresse  
et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager,  
tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir.*

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les  
meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la  
complicité  
et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage  
de mon attachement et de mon amour.*



***A mon très cher frère Moncef***

***Merci Pour toute l'ambiance dont  
tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan  
chaleureux. Aucune expression ne saurait montrer le degré  
d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as toujours  
soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels  
se consolider et se pérenniser encore plus.***

***A mes grands-parents Fatma, Hamadi et Amina***

***Merci pour votre tendresse et affection dont  
vous m'avez comblé depuis mon enfance.  
Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous  
n'avez cessé de formuler dans vos prières.  
Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue***

***vie.***

***A la mémoire de mon grand-père Mohamed***

*Merci de m'avoir accompagné le long de mes premiers pas d'apprentissage et d'éducation. Je garde en mémoire de merveilleux moments où tu m'as appris tant de valeurs humaines et de principes de la vie.*

*Tu as été toujours dans mon esprit et dans mon cœur.*

*Que Dieu, le miséricordieux, accueille ton âme dans son éternel paradis.*

***Mes chers oncles et tantes***

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de votre amour et votre bonté exceptionnelle.*

*Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

***Mes chers cousins et cousines***

*On dit que les cousins et cousines sont souvent  
les premiers amis de notre vie. Merci pour tous ces beaux  
souvenirs d'enfance que nous avons partagés.  
Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous vos vœux.*

***Mes chères amies Fatima et Khadija***

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères  
pour vous exprimer mes pensées, vous êtes pour moi des amies  
sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui  
nous unit et des souvenirs de tous les moments  
que nous avons passés ensemble.*

*je vous dédie ce travail et je vous souhaite  
une vie pleine de santé et de bonheur.*



***Ma deuxième famille, les amis(es) de notre famille***

***Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont  
toujours été d'un grand secours.***

***Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous  
combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue  
vie.***

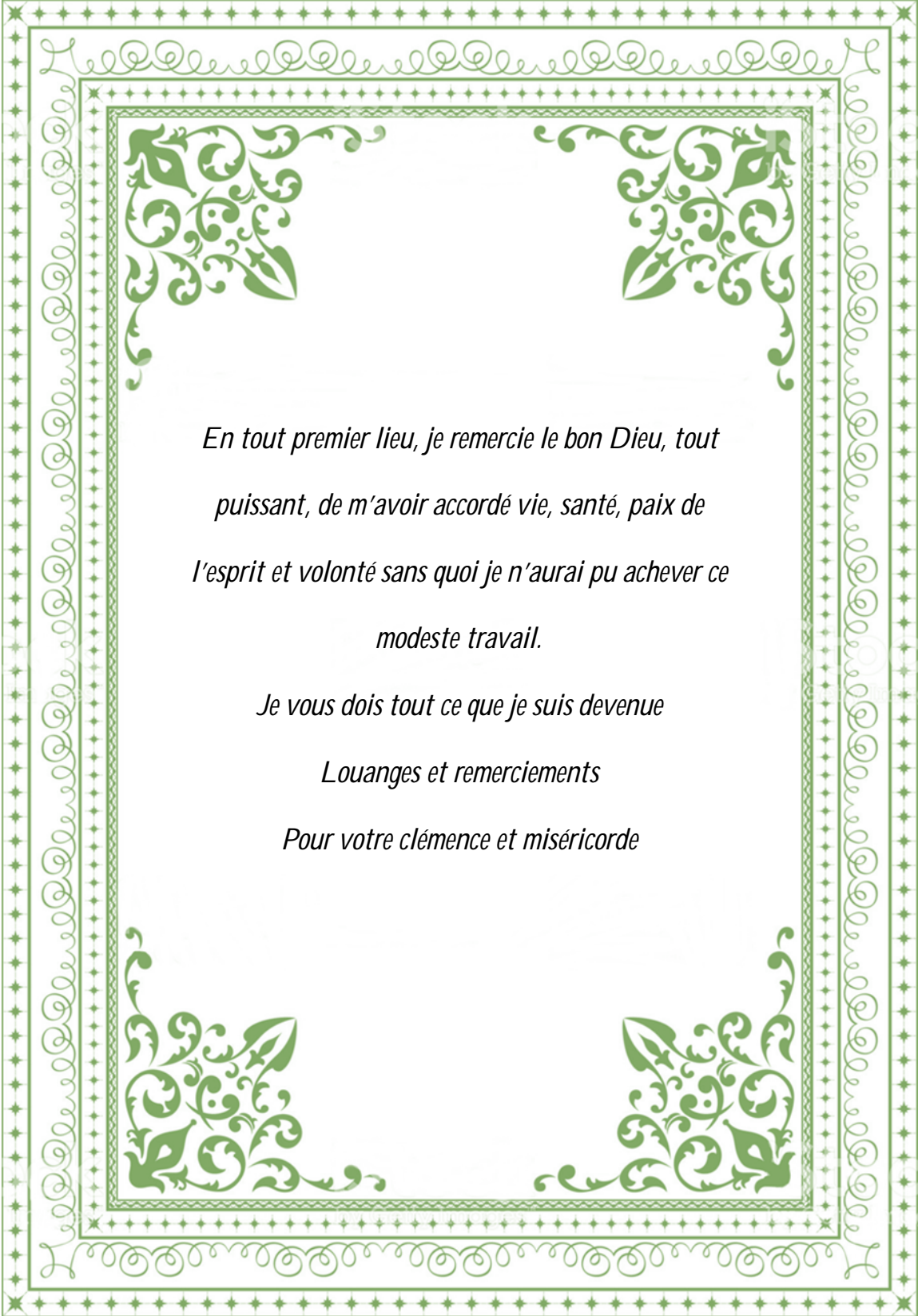
***Aux personnes qui m'ont toujours aidé, encouragé,  
et supporté***

***A tous qui ont contribué de près ou de loin à ce que  
je suis devenu***

***A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.***



# Remerciements



*En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout  
puissant, de m'avoir accordé vie, santé, paix de  
l'esprit et volonté sans quoi je n'aurai pu achever ce  
modeste travail.*

*Je vous dois tout ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*



*A notre Maître et Président de Jury,*

**Mr. MIMOUN ZOUHDI**

*Professeur de microbiologie*

**À la Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de Rabat**

*Permettez-nous de vous remercier Monsieur le  
président,*

*pour ce grand honneur que vous nous faites,  
en acceptant de présider ce jury.*

*Nous vous présentons tout notre respect devant vos  
compétences professionnelles et votre disponibilité.*

*Veillez agréer, nos sentiments d'estime et de haute  
considération.*



*A notre Maître et rapporteur de thèse,*

**Mr. YASSINE SAKHSOUKH**

*Professeur de microbiologie*

***A la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat***

*Nous tenons à vous remercier pour nous  
avoir encadrés.*

*Nous vous remercions pour toute la patience et la  
disponibilité dont vous avez fait preuve à notre  
égard, et pour vos conseils précieux et avisés à la  
hauteur de vos compétences et de vos réelles qualités  
humaines. Vos remarques constructives nous ont  
permis d'améliorer grandement la qualité de notre  
travail.*

*Nous tenons à vous exprimer nos remerciements pour  
l'honneur que vous nous faites en participant à ce  
jury.*



*A notre Maître et Membre du jury,*

**Mr. AHMED GAOUZI**

*Professeur de pédiatrie*

**À la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat**

*Nous vous sommes très reconnaissants  
de l'honneur que vous nous faites en acceptant de  
juger ce travail.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence  
professionnelle seront pour nous un exemple dans  
l'exercice de cette noble profession.*

*Veuillez trouver ici, l'expression de notre profond  
respect et nos vifs remerciements*



*A notre Maître et Membre du jury,*

*Mme. MARIAMA CHADLI*

*Professeur de microbiologie*

*À la Faculté de Médecine et de Pharmacie de  
Rabat*

*Nous vous remercions, pour toute l'attention  
dont vous avez fait preuve en examinant ce  
travail et pour l'honneur que vous faites en  
participant à ce jury*

*Nous portons une grande considération tant pour  
votre gentillesse que pour vos qualités  
professionnelles.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de  
notre gratitude et de notre grande estime.*



# Liste des abréviations

# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>Anti-H2</b>	: Anti histaminique
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>ARS</b>	: Agence Régionale de Santé
<b>ASM</b>	: American Society for Microbiology
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CDSC</b>	: Communicable Diseases Surveillance Centre
<b>CDT</b>	: Toxine binaire
<b>CLSI</b>	: Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>CMI</b>	: Concentration Minimale Inhibitrice
<b>CNR</b>	: Centre National de Référence
<b>CPM</b>	: Colite Pseudo-Membraneuse
<b>CRP</b>	: Protéine C Réactive
<b>ECDC</b>	: European Centre for Disease prevention and Control
<b>EHPAD</b>	: Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
<b>EIP</b>	: Emerging Infections Program
<b>ES</b>	: Etablissement de Santé
<b>ESCMID</b>	: European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases
<b>ESGCD</b>	: ESCMID Study Group on <i>Clostridium difficile</i>
<b>EUCAST</b>	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>EUCLID</b>	: European Multicentre Prospective Biannual Point Prevalence Study of <i>Clostridium difficile</i> Infection
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GDH</b>	: Glutamate Déshydrogénase
<b>GFTF</b>	: Groupe Français de Transplantation Fécale
<b>GTP</b>	: Guanosine Triphosphate
<b>ICD</b>	: Infection à <i>Clostridium difficile</i>

<b>IEA</b>	: Immuno-Enzymatique Assay
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>INVS</b>	: Institut National de Veille Sanitaire
<b>IPP</b>	: Inhibiteur de la Pompe à Protons
<b>LAMP</b>	: Loop-Mediated Isothermal DNA Amplification
<b>NHSN</b>	: National Healthcare Safety Network PaLoc : Pathogenicity Locus
<b>PCR</b>	: Polymérase Chain Reaction
<b>QoE</b>	: Quality Of Evidence
<b>RAISIN</b>	: Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
<b>SoR</b>	: Strength of Recommendation
<b>TAAN</b>	: Test d'Amplification des Acides Nucléiques
<b>UV</b>	: Ultra-Violet
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>VRE</b>	: Entérocoque Résistant à la Vancomycine



Liste des  
illustrations

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Bacille de <i>C. difficile</i> en coloration de Gram.....	5
<b>Figure 2:</b> Spores de <i>C. difficile</i> (observées au microscope électronique à transmission).....	6
<b>Figure 3:</b> Colonies de <i>C. difficile</i> sur gélose au sang .....	7
<b>Figure 4:</b> Pathogénèse des infections à <i>C. difficile</i> .....	8
<b>Figure 5:</b> Représentation schématique de la région PaLoc.....	9
<b>Figure 6:</b> Facteurs contribuant à la colonisation <i>par C. difficile</i> et au développement des ICD .....	16
<b>Figure 7:</b> Répartition des causes infectieuses de colites des antibiotiques (à partir d'une série prospective de 93 colites aiguës infectieuses dont 31 colites des antibiotiques).....	23
<b>Figure 8:</b> Détermination de l'origine des cas d'infection à <i>C. difficile</i> .....	26
<b>Figure 8:</b> Incidence des ICD pour 100 hospitalisations par âge chez l'enfant] .....	32
<b>Figure 10:</b> Décès liés aux ICD en France métropolitaine entre 2007 et 2013.....	33
<b>Figure 11:</b> Mode d'action d'une souche toxigène de <i>C. difficile</i> sur l'épithélium intestinal .....	38
<b>Figure 12:</b> Abdomen à blanc (Épaississement des sillons interhaustaux du côlon droit témoignant d'une altération colique pariétale) .....	45
<b>Figure 13:</b> Colon par lavement en contraste simple L'épaississement des sillons interhaustaux prédomine (La présence d'images lacunaires marginales de petite taille se marque sur les contours des haustrations et des sillons interhaustaux) .....	46
<b>Figure 14:</b> Côlon par lavement en double contraste Images lacunaires marginales peu saillantes en forme de pastilles (pseudomembranes) et de l'épaississement des plis (œdème pariétal) .....	46
<b>Figure 15:</b> Pseudomembrane à l'examen endoscopique .....	48
<b>Figure 16:</b> Colite pseudo-membraneuse - Aspect en fibrosigmoïdoscopie (Olympus TCFiS) .....	48
<b>Figure 17:</b> Type I d'une colite pseudo-membraneuse Un amas de leucocytes polynucléaires s'est formé dans le chorion superficiel, au contact de l'épithélium (objectif 25 X) .....	49

<b>Figure 18:</b> Type II d'une colite pseudomembraneuse L'épithélium de surface est ulcéré par endroit, il est recouvert par une membrane inflammatoire riche en mucus. Les glandes sont hypercrines (objectif 10 x ).....	50
<b>Figure 19:</b> Test de mise en évidence de la GDH.....	60
<b>Figure 20:</b> Algorithme recommandé par l'ESCMID pour le diagnostic des ICD .....	69
<b>Figure 21:</b> Traitement d'un premier épisode ou d'une première récurrence d'infection à <i>C. difficile</i> .....	74
<b>Figure 22:</b> Structure chimique du Métronidazole .....	76
<b>Figure 23:</b> Structure chimique de la vancomycine.....	79
<b>Figure 24:</b> Structure chimique de la fidaxomicine .....	81
<b>Figure 25:</b> Traitements des récurrences multiples d'infections à <i>Clostridium difficile</i> .....	83
<b>Figure 26:</b> Schéma de la stratégie opératoire en cas d'ICD sévère .....	91
<b>Figure 27:</b> Séquence thérapeutique de la transplantation .....	94
<b>Figure 28:</b> Chronologie de la transplantation du microbiote fécal en absence de congélation .....	96
<b>Figure 29:</b> Recommandations générales de l'ESCMID 2014.....	98

# LISTE DE TABLEAUX

<b>Tableau I :</b> Facteurs de virulence de <i>C. difficile</i> .....	9
<b>Tableau II:</b> Facteurs de risque pour les ICD primaires, récurrentes, sévères et pour la souche 027 .....	17
<b>Tableau III:</b> Risque relatif des ICD lié à l'antibiothérapie .....	18
<b>Tableau IV:</b> Épidémiologie des diarrhées et/ou des colites des antibiotiques .....	24
<b>Tableau IV:</b> Définition de la sévérité des ICD selon les recommandations Américaines et Européennes .....	43
<b>Tableau IV:</b> Tests de diagnostic de <i>C. difficile</i> .....	66
<b>Tableau VII:</b> Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles) .....	95
<b>Tableau VIII:</b> Questionnaire de sélection/ Evènement depuis la visite de présélection .....	95
<b>Tableau IX:</b> Essais cliniques en cours sur <i>C. difficile</i> .....	100



# Sommaire

# SOMMAIRE

Thèse Youstra Cheikh Ali 2.doc - \_Toc50316880

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>1-EPIDEMIOLOGIE</b> : .....	5
1.1 Agents pathogènes : .....	5
1.1.1 Généralités sur <i>Clostridium difficile</i> : .....	5
1.1.1.1 Caractères bactériologiques : .....	5
1.1.1.2 Facteurs de pathogénicité : .....	7
1.1.1.3 Facteurs de virulence : .....	8
1.1.1.4 Les Toxines : .....	9
1.1.2 Autres germes : .....	11
1.2 Réservoir du germe: .....	12
1.3 Les modes de transmission : .....	14
1.4 Facteurs de risque : .....	15
1.3.1 Antibiotiques et autres médicaments : .....	17
1.3.2 Facteurs liés à l'hôte : .....	19
1.3.2.1 Age et comorbidités : .....	19
1.3.2.2 Déficit immunitaire : .....	20
1.3.2.3 Chimiothérapie : .....	20
1.3.2.4 Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et anti-H2 : .....	20
1.3.2.5 Autres : .....	21
1.3.3 Facteurs liés à l'environnement : .....	21
1.3.3.1 Hospitalisation prolongée : .....	21
1.3.3.2 Chirurgie : .....	22
1.3.4 Facteurs protecteurs : .....	22
1.4 Epidémiologie des ICD : .....	22
1.4.1 Surveillance et origine des infections à <i>C. difficile</i> : .....	25
1.4.2 Situation épidémiologique : .....	27
1.4.3 Nouvelle population à risque .....	28

1.4.3.1 Infections communautaires :	28
1.4.3.2 Femmes enceintes :	29
1.4.3.3 Population pédiatrique :	30
1.4.4 Mortalité :	32
1.4.5 Coût des ICD :	33
<b>2- PHYSIOPATHOLOGIE :</b>	<b>36</b>
2.1. Microbiote intestinal :	36
2.2. Mécanisme de la colonisation :	37
2.3. Mécanisme de virulence :	39
<b>3- MANIFESTATIONS CLINIQUES ET ASPECTS ENDOSCOPIQUES :</b>	<b>42</b>
3.1. Forme simple sans colite avérée :	44
3.2. Manifestations coliques (CPM) :	44
3.3 Histologie :	49
3.4 Autres manifestations extra coliques :	51
<b>4- EVOLUTION ET COMPLICATIONS :</b>	<b>53</b>
4.1 Complications :	53
4.1.1. Mégacôlon toxique :	54
4.1.2. Colite fulminante :	54
4.2. Récidives :	55
<b>5- DIAGNOSTIC CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE :</b>	<b>57</b>
5.1. Circonstances de recherche de <i>C. difficile</i> :	57
5.2. Prélèvement, transport et conservation des selles :	58
5.3. Méthodes diagnostiques :	59
5.3.1. Mise en évidence de la Glutamate Déshydrogénase (GDH) :	59
5.3.2. Détection des toxines par test immuno-enzymatique (EIA) :	60
5.3.3. Détection des toxines par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) :	61
5.3.4. Autres tests de diagnostic :	63
5.3.4.1 Culture :	63
5.3.4.2 Culture toxigénique :	64
5.3.4.3 Test de cytotoxicité :	65

5.3.5. Algorithme :	66
5.4. Diagnostic du clone épidémiologique 027 :	70
<b>6- TRAITEMENTS DES INFECTIONS A C. DIFFICILE :</b>	<b>72</b>
6.1 Traitement d'un premier épisode de <i>C. difficile</i> :	73
6.1.1 Métronidazole :	75
6.1.2 Vancomycine :	79
6.1.3 Fidaxomicine :	81
6.2. Traitement des récurrences :	82
6.2.1 Fidaxomicine :	84
6.2.2 Combinaison de vancomycine et dérivés de la rifamycine :	84
6.3. Autres antibiotiques :	84
6.3.1 Teicoplanine :	84
6.3.2 Bacitracine :	85
6.3.3 Acide fusidique :	85
6.3.4 Tigécycline :	86
6.3.5 Dérivés de la Rifamycine : Rifampicine, Rifaximine, Rifaximide :	86
6.3.6 Nitazoxanide :	86
6.4. Probiotiques.....	87
6.4.1 <i>Saccharomyces boulardii</i> :	88
6.4.2 <i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)</i> :	88
6.4.3 Combinaison de trois souches de <i>Lactobacillus (L. acidophilus CL1285, L. casei LBC80R et L. rhamnosus CLR2)</i> :	88
6.5. Anticorps monoclonaux :	89
6.6. Chirurgie .....	90
6.7. Transplantation de microbiote fécal :	92
6.7.1 Généralités sur la transplantation :	92
6.7.2 Déroulement d'une transplantation :	93
6.8. Traitement des porteurs asymptomatiques :	97
6.9. Traitement des ICD chez l'enfant :	97
6.10. Recommandations :	98

6.11 Traitements en cours de développement :.....	99
6.11.1 Cadazolid : .....	101
6.11.2 Ramoplanine : .....	101
6.11.3 Surotomycine : .....	101
6.11.4 Tolevamer : .....	102
<b>7-PREVENTION ET CONTROLE DES ICD</b> .....	<b>104</b>
7.1. Prévention de la transmission horizontale .....	104
7.1.1 Politique de la prescription raisonnée des antibiotiques .....	104
7.1.2 Traitements des sujets asymptomatiques.....	105
7.1.3 Les probiotiques.....	106
7.1.4 Vaccination.....	106
7.1.4.1 Essai de Sanofi Pasteur :.....	106
7.1.4.2 Essai de Pfizer :.....	107
7.1.4.3 Essai de Valneva : .....	108
7.2 Contrôle des ICD :.....	108
7.2.1 Isolement géographique : .....	109
7.2.2 Renforcement de l'hygiène des mains : .....	109
7.2.3 Surblouses :.....	110
7.2.4 Matériel de soins :.....	110
7.2.5 Désinfection des locaux :.....	110
7.2.6 Levée des mesures :.....	112
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>113</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>116</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>120</b>



# Introduction

Les infections à *Clostridium difficile* (ou colites pseudomembraneuses) peuvent être définies comme les colites qui surviennent pendant un traitement antibiotique ou à son décours proche (6 à 8 semaines) et qui sont dues à une infection intestinale favorisée par l'antibiothérapie.

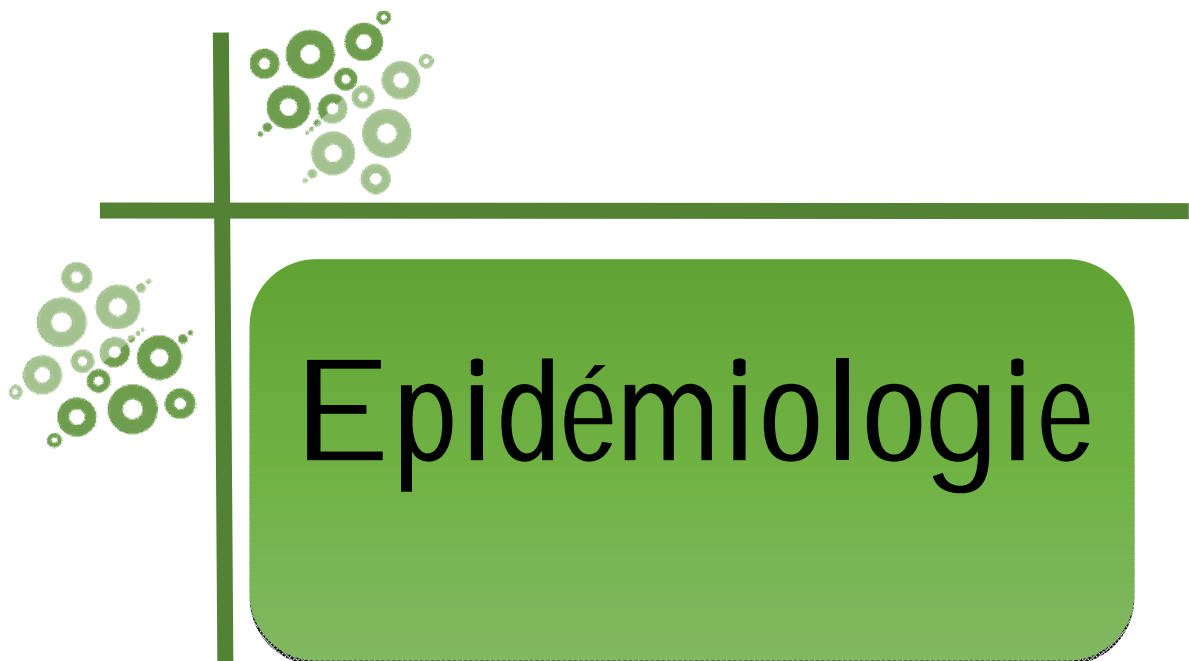
En effet, Les formes les plus sévères des colites de l'antibiothérapie sont dues à *Clostridium difficile* et sont associées à une mortalité non négligeable qui pourrait sans doute en être réduite par une meilleure connaissance des modalités optimales du traitement par les différents médecins impliqués. [1]

*Clostridium difficile* est une bactérie anaérobie à gram positif qui est la première cause des diarrhées post-antibiotiques nosocomiales et qui est responsable de 95% des colites pseudomembraneuses (CPM). Cette bactérie est majoritairement acquise à l'hôpital. Environ 1 à 3 % des adultes sont des porteurs asymptomatiques. Les patients les plus à risques d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) sont les personnes âgées, traitées par des antibiotiques et ayant de nombreuses comorbidités. La prise d'antibiotiques va en effet fragiliser la barrière du microbiote intestinal et ainsi faciliter l'installation de *Clostridium difficile*. Une fois implantées, les souches toxigènes de *C. difficile* vont sécréter les toxines A et B, principalement responsables de la virulence de la bactérie. La sévérité des ICD est variable et les complications sont importantes, avec notamment une crainte de perforation digestive associée ou non à un choc septique durant le mégacôlon toxique. Egalement, Les récurrences d'ICD sont *fréquentes* et un patient qui a une première récurrence sera davantage exposé à des récurrences multiples. Le traitement des récurrences est souvent un véritable challenge médical.

La facilité de transmission de *Clostridium difficile* impose des mesures strictes de contrôle de la diffusion du germe à l'hôpital notamment lors d'épidémies. Le taux de mortalité en Europe est estimé entre 3 et 30% suivant les formes d'ICD et l'impact économique des ICD sur les systèmes de santé est important. Les différentes formes cliniques, le nombre limité de médicaments efficaces et le risque élevé de récurrences compliquent la prise en charge et en font un important problème de santé publique. [2]

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

En effet, c'est un agent infectieux pour lequel des prises en charge totalement innovantes, telles que la transplantation fécale, ont vu le jour et ont été particulièrement médiatisées au cours des dernières années. [2]

A decorative graphic consisting of a vertical green line on the left and a horizontal green line crossing it. In the top-right quadrant, there is a cluster of green circles of varying sizes, some with smaller circles inside them. A similar cluster of green circles is located in the bottom-left quadrant. In the center-right, there is a large green rounded rectangle containing the text "Epidémiologie".

# Epidémiologie

# 1-EPIDEMIOLOGIE :

## 1.1 Agents pathogènes :

### 1.1.1 Généralités sur *Clostridium difficile*:

#### 1.1.1.1 Caractères bactériologiques :

*Clostridium difficile* est un bacille à Gram positif (Figure 1), anaérobie strict, sporulé qui est présent dans le tube digestif d'environ 3% des hommes en bonne santé [3]. C'est un bacille de 3.0 à 16.9  $\mu\text{m}$  de long et de 0.5 à 1.9  $\mu\text{m}$  de diamètre, qui dispose une ciliature péritriche lui permettant la mobilité, et qui est recouvert par une couche cristalline de surface. La coloration de Gram d'un frottis de selle d'un patient atteint d'une ICD (infections à *Clostridium difficile*), permet de mettre en évidence une flore intestinale déséquilibrée avec majoritairement des bacilles à Gram positif. [2]

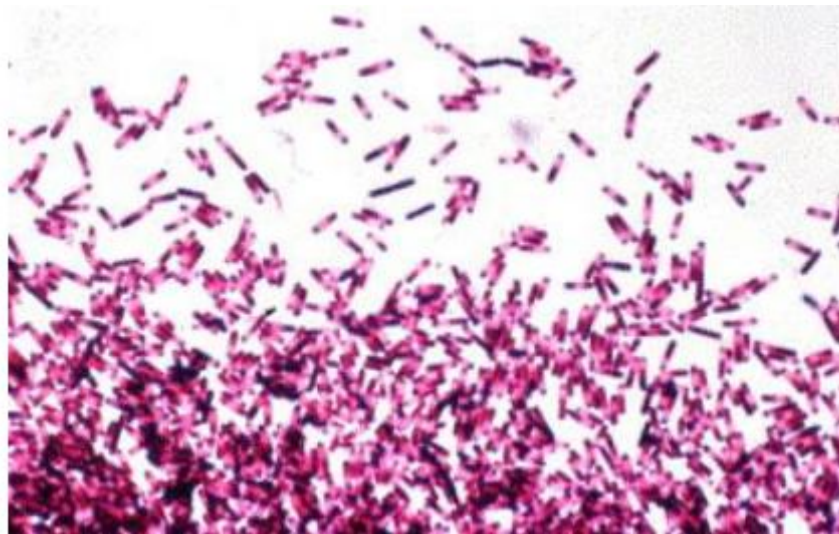


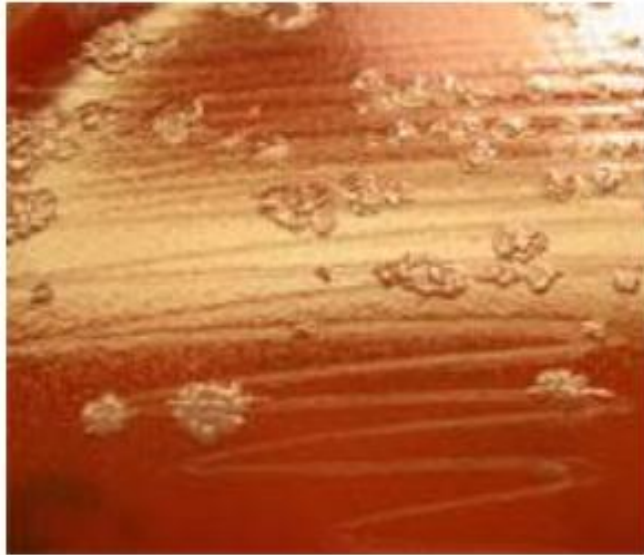
Figure 1: Bacille de *C. difficile* en coloration de Gram [4]

La sporulation de la plupart des souches peut durer 48 heures après culture sur une gélose Brucella au sang. Les spores sont ovales, déformantes, subterminales à terminales, et thermorésistantes (Figure 2). La température optimale de croissance est comprise entre 30 et 37°C mais la culture est généralement obtenue entre 25 et 45°C. [2]



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

Les colonies sont facilement identifiables : 5-10 mm de diamètre, contours irréguliers, mates, non hémolytiques (sur gélose au sang), blanches à grises (Figure 3). L'odeur de crottin de cheval due à l'émission de crésol est caractéristique de la bactérie [3]. Dans certains milieux, les colonies émettent sous la lumière UV (360nm) une fluorescence vert jaune [3].



**Figure 3:** Colonies de *C. difficile* sur gélose au sang [2]

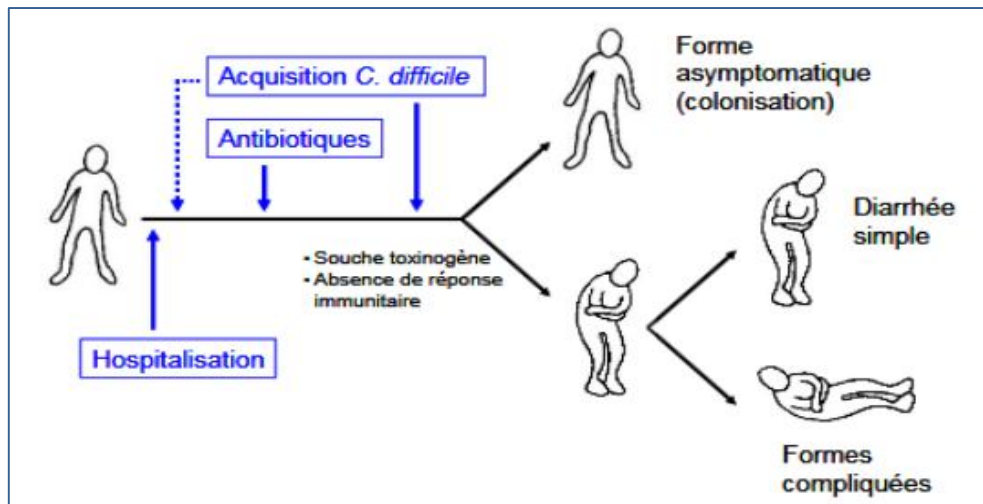
*Clostridium difficile* peut être présent sous forme sporulée ou végétative. En effet, la formation de spores va permettre à la bactérie de persister sur les surfaces hospitalières et dans l'environnement extérieur, ce qui va contribuer à sa transmission nosocomiale et peut-être également à sa transmission communautaire [5].

#### **1.1.1.2 Facteurs de pathogénicité :**

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

- La réceptivité de l'hôte : une diminution de la résistance à la colonisation à *C. difficile* généralement due à des antibiotiques (perturbation du microbiote intestinal);
- Un facteur déclenchant : l'acquisition d'une souche de *C. difficile*;

- Des facteurs de virulence liés à la souche : la sécrétion de toxines;
- Une absence de réponse immunitaire. Le temps d'incubation entre l'ingestion de *C. difficile* et l'apparition des premiers symptômes n'est pas clairement déterminé. Il semblerait que le temps entre l'exposition à des antibiotiques et les premiers symptômes varie entre un jour et six semaines voire plus [6].



**Figure 4:** Pathogénèse des infections à *C. difficile* [3]

### 1.1.1.3 Facteurs de virulence :

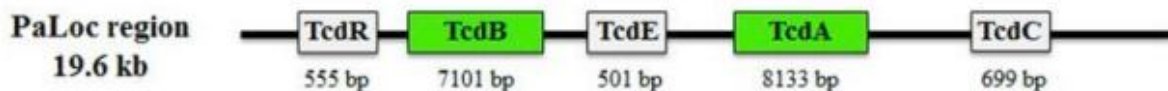
La capacité de *C. difficile* à causer des colites dépend de la présence et du niveau d'expression des facteurs de virulence (notamment des toxines), des capacités d'adhérence et des facteurs de mobilité [5]. Toutes les souches de *C. difficile* n'ont pas la même virulence. Les quantités de toxines produites sont plus importantes pour les souches les plus virulentes. Certains des facteurs de virulence contribuent au pouvoir pathogène de la bactérie, d'autres permettent la colonisation des cellules hôtes et la production des facteurs pathogènes (Tableau I).

**Tableau I :** Facteurs de virulence de *C. difficile* [7]

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

#### 1.1.1.4 Les Toxines :

Il a des souches toxinogènes de *Clostridium difficile* et d'autres non toxinogènes. Cette production de toxines va varier suivant les souches et être influencée par le milieu de culture [4]. La plupart des souches toxinogènes de *C. difficile* coproduisent la toxine A (entérotoxine) et la toxine B (cytotoxine). Les toxines A et B vont être produites en même temps et vont agir en synergie au niveau de la muqueuse digestive [3]. Ces deux toxines sont différentes non seulement dans leurs structures mais également dans leurs effets. Elles ont toutefois des structures primaires semblables et possèdent 50% d'acides aminés en communs (4,8). Les deux toxines de *C. difficile* sont codées par les gènes *tcdA* (codant pour une chaîne polypeptidique unique de 308kD) et *tcdB* (207kD). Les gènes *tcdA* et *tcdB* forment avec trois gènes accessoires (*tcdC*, *tcdE*, *tcdR*) un locus de pathogénicité qu'on appelle PaLoc ou élément toxigénique (Figure 5) [3]. Le gène *tcdC* code pour un répresseur de la transcription de *tcdB* et *tcdA* (régulateur négatif de la production de toxine A et B). Le gène *tcdR* code pour un activateur (facteur sigma) requis pour l'expression de *tcdA* et *tcdB*. *tcdE* coderait pour une protéine qui faciliterait la sécrétion de TcdA et TcdB [8]. La nécessité de *tcdE* pour la sécrétion des toxines est toutefois controversée [5].



**Figure 5:** Représentation schématique de la région PaLoc [8]

Environ 16 à 23% des souches toxigènes vont produire une toxine binaire qui va posséder une activité ADP-ribosylante actine-spécifique [9]. Environ 3% des souches synthétisent uniquement la toxine B (souches toxA- toxB+). Cependant, ces souches vont conserver une portion du gène de la toxine A [4,9]. Plus rarement, certaines souches vont juste produire la toxine A, voire être non productrices des toxines A et B mais produire la toxine binaire [9].

- **Caractéristiques des différentes souches :**

Il existe plusieurs degrés de virulence parmi les souches pathogènes. En effet, certains sérotypes seraient associés à une virulence accrue. La souche de ribotype 027 est caractérisée par une hyperproduction de toxines A et B qui serait due à une délétion du gène *tcdC* en position 117 [4]. La souche 078/126 est marquée par une suppression de 39 paires de base dans le gène *tcdC*. Les souches non toxigènes ont 115 paires de bases non codantes dans la région PaLoc au lieu des 19Kb et par conséquent ne vont pas produire de toxines.

Certaines souches de *C. difficile* (notamment la souche 027, ou la souche 078/126) expriment une autre toxine : la toxine binaire ou *C. difficile* transférase (CDT). Elle n'est pas codée dans le locus de pathogénicité. Le rôle de CDT dans la virulence n'est pas prouvé, toutefois des associations entre sa présence et un fort taux de mortalité chez les patients ont été énoncées dans certaines études [5,10]. CDT est composée de deux protéines : CdtA, une ADP ribosyl transférase qui ribolyse l'actine dans les cellules eucaryotes, et CdtB qui forme des pores dans les endosomes acides et qui facilite le transfert de CdtA dans le cytosol.

- **Autres facteurs de virulences :**

En plus des toxines, d'autres facteurs interviennent dans la virulence. L'adhérence et la régulation des gènes qui contrôlent la mobilité, sont des facteurs importants qui contribuent à la virulence de *C. difficile* et à une colonisation efficace. L'expression des flagelles varie suivant les souches de *C. difficile* et l'absence de flagelle a été liée à une adhérence altérée à l'épithélium intestinal [5]. Il y aurait un lien entre l'expression des flagelles et la régulation des toxines [5]. De plus la protéine A de liaison à la fibronectine, les protéines de paroi cellulaire comme Cwp66, la protéine A de la couche S et sa protéase modifiée Cwp84, ainsi que Spo0A (le régulateur principal pour la sporulation) contribuent toutes à l'adhérence de *C. difficile* et ont un rôle dans la formation de biofilm. La matrice extracellulaire du biofilm est composée de polysaccharides, de protéines, d'ADN libre de cellules mortes et isole les cellules végétatives du stress oxydant, des antibiotiques et des anticorps et va ainsi créer une niche protégée pour la sporulation. De plus, le gène qui code pour la protéine S de la couche surface (pour l'adhérence et la stimulation inflammatoire), le gène qui code pour la protéine S d'ancrage, la sécrétion d'enzymes hydrolytiques ou protéolytiques ou d'autres toxines, et également la présence de capsules sont tous des facteurs additionnels de virulence, mais leurs nécessités et leurs rôles sont controversés dans les différentes études [3,5].

### **1.1.2Autres germes :**

*Klebsiella oxytoca* est une entérobactérie ubiquitaire à Gram négatif responsable d'infections nosocomiales et de pneumopathies en population générale. Cette bactérie produit de façon constitutionnelle une pénicillinase lui conférant une résistance naturelle aux bêta-lactamines (amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline).

La responsabilité du germe dans les colites aiguës hémorragiques post-antibiothérapie a été récemment démontrée grâce à des études épidémiologiques [11] et à la reproduction des lésions chez l'animal [12]. La bactérie n'est pas invasive et serait responsable de lésions tissulaires coliques, souvent d'allure ischémique, via une ou plusieurs toxines [13].

L'observation d'infections à *Salmonella* au cours des traitements antibiotiques est ancienne. Expérimentalement chez l'animal, la dose infestante de *Salmonella* est divisée par 1 000 chez un animal pré-traité par antibiotiques [14]. Chez l'homme sous antibiotique, une souche de *Salmonella* naturellement résistante à l'antibiotique pris par un malade va pouvoir soudainement proliférer si elle était en situation de portage chronique ou s'implanter plus facilement après contamination oro-fécale, avec apparition potentielle de lésions de colite. D'autres germes potentiellement responsables de colites infectieuses (*Shigella*, *E. coli* entéro-hémorragiques) ne se développent pas habituellement sous antibiotiques. [1]

Pour rappel, *Staphylococcus aureus* et le *pyocyanique* ne sont pas retenus comme agents potentiels de colites, quel que soit le contexte.

## **1.2 Réservoir du germe:**

*C. difficile* est très répandu dans la nature. On le trouve dans l'eau et sur le sol sous forme sporulée mais également dans le tube digestif de l'homme et de plusieurs espèces animales. On estime que la présence de *C. difficile* reste asymptomatique au moins deux fois sur trois. Environ 3% des adultes sont des porteurs sains de *C. difficile* et moins de 1% sont porteurs de toxines libres dans les selles. Le portage concerne donc majoritairement des souches non

toxigéniques [4,15]. Le portage asymptomatique est plus élevé chez les nourrissons et les patients hospitalisés. Le portage en milieu hospitalier est estimé entre 10 et 15% et la colonisation asymptomatique chez les enfants de moins de deux ans entre 20 et 70% [9]. Ce pourcentage diminue ensuite pour atteindre le même taux que les adultes vers deux ans [16]. Le portage asymptomatique de souches toxigènes sera également plus fréquent dans ces deux populations. Les porteurs sains sont donc un des réservoirs de transmission du germe.

Le réservoir principal de *C. difficile* est le patient symptomatique présentant un grand nombre de spores dans ses selles. La chambre du patient symptomatique est en général rapidement contaminée et devient un réservoir secondaire. 49% des prélèvements environnementaux des patients ayant une ICD sont positifs à *C. difficile* [3]. Le lit est le lieu le plus commun où l'on retrouve *C. difficile* et le sol est l'endroit le plus contaminé en termes du nombre de colonies [17]. Les spores de *C. difficile* sont également fréquemment retrouvées, sur le siège des toilettes, les éviers, les boutons d'appel, le rail de lit et les téléphones. *C. difficile* est également souvent être isolé sur du matériel de soins tels que les machines à ultrasons, les oxymètres de pouls, les claviers d'ordinateur, l'appareil de pression sanguine, le stéthoscope et la lampe torche [18].

Chez les animaux, *C. difficile* a été détectée dans les selles dans 10% à 40% des cas [19]. *C. difficile* est aussi bien retrouvé chez les animaux sauvages que domestiques. Il y a très peu de données sur l'épidémiologie et le type de souches chez les animaux. Dans de récentes études de 2013, il a été prouvé que les souches qui contaminaient des chiens étaient les mêmes que celles actuellement circulant dans les hôpitaux dans la même zone géographique, et que les chiens

qui habitaient avec un homme infecté par *C. difficile* avaient un plus grand risque d'être colonisés également [19]. La transmission entre homme et animaux n'est pour le moment pas connue, et mériterait de plus amples études.

Cette bactérie a également été retrouvée dans la nourriture pour les animaux. Dans la nature, *C. difficile* a été trouvé sur des végétaux potentiellement irrigués par de l'eau contaminée. De récentes études ont également démontré une présence de *C. difficile* dans la nourriture : viande, fruits, poissons et légumes [19].

### **1.3 Les modes de transmission :**

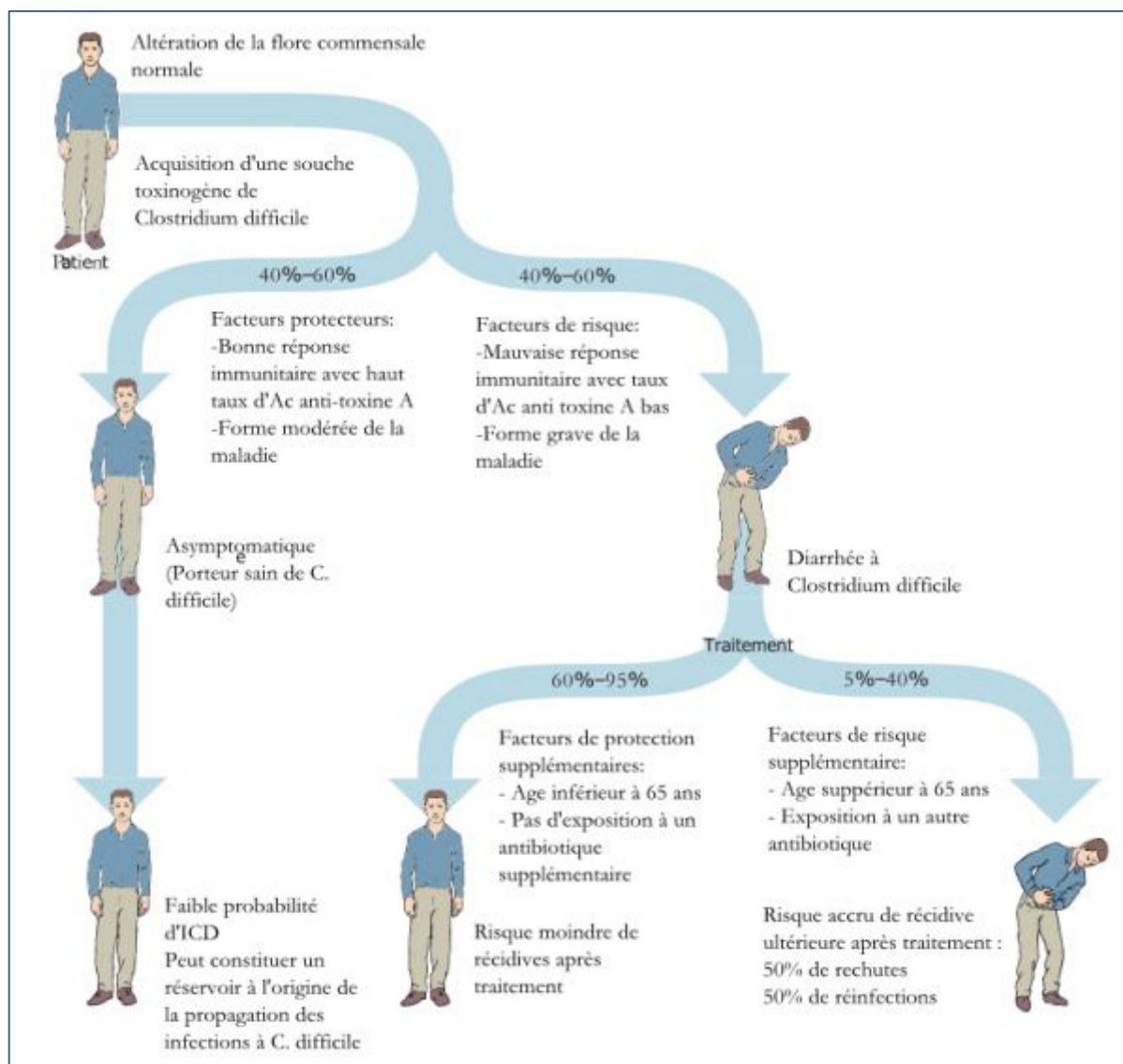
La contamination à *C. difficile* a lieu par voie oro-fecale. Sa transmission interpersonnelles s'effectue à partir de l'environnement contaminé, ou directement par manutention soit directement de malade à malade soit par l'intermédiaire du personnel soignant. Les formes végétatives des bactéries meurent rapidement après exposition à l'air, mais les spores peuvent subsister longtemps en milieu ambiant. Les ICD (infections à *Clostridium difficile*) sont surtout nosocomiales. Cette facilité d'acquisition de *C. difficile* dans les hôpitaux peut s'expliquer par plusieurs facteurs : [20]

- Une forte consommation d'antibiotiques, responsable d'une diminution de la résistance à la colonisation ;
- Une forte dissémination des souches dans l'environnement des patients ayant eu une ICD ; - Une grande résistance des spores sur les surfaces inertes et la difficulté de trouver des désinfectants efficaces pour les éliminer. L'environnement va donc constituer un réservoir important ;

- La fréquence des soins et donc un risque accru de manuportage par le personnel soignant ;
- La promiscuité des patients : l'acquisition de *C. difficile* survient en moins de quatre jours chez un patient hospitalisé dans la même chambre qu'un porteur [3] ;
- Le retard de la mise en place de mesures préventives contre sa dissémination. Plus les hospitalisations sont prolongées ou répétées, la densité des soins importante et les contacts entre les patients fréquents, plus l'acquisition nosocomiale de *C. difficile* sera favorisée. La présence de *C. difficile* chez les animaux, dans l'environnement et dans les aliments constitue un réservoir important et peut être une source de contamination supplémentaire. Les animaux et la nourriture pourraient être des vecteurs d'ICD. Cette hypothèse d'une transmission zoonotique est à l'étude notamment pour les ICD communautaires dont la causalité est toujours peu connue.[2]

#### **1.4 Facteurs de risque :**

Les ICD interviennent généralement lorsque la flore bactérienne digestive est perturbée, la motilité intestinale réduite, et la barrière acide gastrique non efficace [4]. Il y a de nombreux facteurs de risque pour les ICD, ces différents facteurs sont résumés dans la Figure 6 ci-dessous. Il y a des facteurs de risque endogènes (liés aux patients) et exogènes (liés à l'environnement).



**Figure 6:** Facteurs contribuant à la colonisation *par C. difficile* et au développement des ICD [6]

Il est très important que les personnels soignants en soient bien informés afin qu'ils puissent établir un diagnostic rapide et mettre en place des mesures de prévention adaptées. Les facteurs de risque diffèrent suivant le type d'ICD du patient (Tableau II).[2]

**Tableau II:** Facteurs de risque pour les ICD primaires, récurrentes, sévères et pour la souche 027 [1]

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

### 1.3.1 Antibiotiques et autres médicaments :

La prise d'antibiotiques est le plus commun des facteurs de risque des ICD primaires ou récurrentes. Environ 90% des ICD surviennent au cours ou à la suite d'antibiothérapies [15]. Les antibiotiques détruisent la flore anaérobie de la barrière intestinale et vont permettre aux souches de *C. difficile* restantes de s'implanter et de se multiplier. Le mécanisme en cause est la persistance de formes sporulées de *C. difficile*. Le délai qu'il peut y avoir entre l'arrêt des

antibiotiques et la survenue des ICD pourrait être dû au temps mis par les formes sporulées à revenir à l'état végétatif. Presque tous les antibiotiques sont associés à des risques accrus d'ICD, mais ce risque varie suivant les familles d'antibiotiques. Même le métronidazole et la vancomycine qui sont les antibiotiques recommandés dans le traitement des ICD sont associés à des risques d'ICD. En prenant pour référence la Pénicilline (antibiotique à spectre étroit), le risque relatif de développer une colite à *C. difficile* est multiplié par 40 pour les céphalosporines et par 70 pour les lincosamides [4].

**Tableau III:** Risque relatif des ICD lié à l'antibiothérapie [4]

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

Plusieurs études ont démontré le lien entre l'utilisation de certaines classes d'antibiotiques et l'incidence des ICD : la clindamycine et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération surtout, mais aussi les macrolides, l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération, fluoroquinolones et bêta-lactamines (Tableau III) [3,7]. La rifampicine et les tétracyclines sont considérées comme des antibiotiques à risque modéré ou faible dû à leur faible activité sur la flore anaérobie du tube digestif. La diminution de la fréquence d'utilisation de la clindamycine a permis de minimiser les risques d'infections associées. Selon les études, la classification des antibiotiques varie. Toutefois toutes s'accordent pour dire que plus la prise d'antibiotiques est multiple et étendue, plus le risque d'ICD augmente. Une étude a ainsi rapporté que les

patients traités pendant plus de 72 heures par des antibiotiques avaient un risque de colite à *C. difficile* plus important que les patients ayant pris des antibiotiques pendant moins de 3 jours [4].

La réduction de la prise ou de la durée de traitement par antibiotique, particulièrement des antibiotiques à haut risque, semble efficace pour diminuer significativement l'incidence des ICD (3,20).

### **1.3.2 Facteurs liés à l'hôte :**

#### **1.3.2.1 Age et comorbidités :**

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

Le niveau de risque varie suivant la gravité des pathologies sous-jacentes. Les pathologies les plus à risques sont les pathologies cardiovasculaires, pulmonaires, rénales, les maladies du foie, le diabète, la malnutrition [4,21]. Les receveurs d'organes solides présenteraient un risque d'ICD cinq fois plus important que les patients de médecine générale [7,22].

Il est toutefois souvent difficile de déterminer si c'est la pathologie elle-même qui augmente le risque d'ICD ou tous les facteurs liés à la maladie comme l'augmentation de la fréquence d'hospitalisation, de prise antibiotique ou d'IPP, une plus forte immunodéficience... Comme décrit dans la partie épidémiologie, la mortalité des infections par *C. difficile* varie suivant l'âge.

### **1.3.2.2 Déficit immunitaire :**

Le risque de diarrhée après colonisation est 48 fois plus élevé chez les patients qui ont un faible taux d'anticorps sériques anti-toxine A [4]. Une réponse immunitaire insuffisante aux toxines de *C. difficile* est associée à un risque de récurrence important. Le rôle de la réponse immunitaire dans les ICD est donc étudié afin de trouver des traitements immunologiques ou des vaccins prophylactiques.

### **1.3.2.3 Chimiothérapie :**

Après des chimiothérapies par des agents à base de platine, de taxane ou d'inhibiteurs d'ADN topoisomérase une augmentation des ICD a été décrite dans plusieurs études [22]. Le risque lié à la chimiothérapie peut être potentiellement dû à l'activité antimicrobienne de plusieurs agents, mais peut également être dû à leur effet immunosuppresseur et à la neutropénie [22]. Le rôle des chimiothérapies est souvent sous-estimé car la diarrhée est un des effets secondaires fréquents des chimiothérapies et ne va donc pas obligatoirement donner lieu à une coproculture. De plus, l'administration simultanée d'une antibiothérapie, surtout chez le patient neutropénique peut masquer le rôle des chimiothérapies et ne va donc pas obligatoirement donner lieu à une coproculture. De plus, l'administration simultanée d'une antibiothérapie, surtout chez le patient neutropénique peut masquer le rôle des chimiothérapies.[2]

### **1.3.2.4 Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et anti-H2 :**

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

Le risque est évalué à 2.5 fois plus important chez les patients sous IPP que chez les patients non traités et à 43.2 fois plus important si les IPP sont associés à une antibiothérapie ou chimiothérapie [23]. Une méta-analyse de 2012, estime le risque à 65% plus élevé pour les patients sous IPP [24].

Toutefois, les inhibiteurs de la pompe à proton n'ont été identifiés comme facteurs de risque que dans certaines études et leur risque potentiel est controversé [7,21]. L'association pourrait être due à la gravité de pathologies sous-jacentes ou à la durée des séjours à l'hôpital.

### **1.3.2.5 Autres :**

La stase fécale et l'alimentation entérale par sonde sont associées à un risque d'ICD [4]. Tous les facteurs qui vont modifier la motilité intestinale ou l'écosystème digestif comme les laxatifs, les lavements barytés, les ralentisseurs du transit, la chirurgie gastro-intestinale, sont également susceptibles de favoriser la survenue d'une ICD [3]. Dans une étude américaine, *C. difficile* a été reconnu comme le premier agent responsable de diarrhées chez les patients atteints de VIH, ce qui confirme que les patients immunodéprimés sont à plus fort risque d'ICD.

### **1.3.3 Facteurs liés à l'environnement :**

#### **1.3.3.1 Hospitalisation prolongée :**

Les ICD sont favorisées par l'hospitalisation. Plus les séjours à l'hôpital sont longs et répétés, plus cela va accroître le risque d'ICD [4]. Une étude a montré que 21% des patients hospitalisés acquièrent *C. difficile* au cours de leur hospitalisation. Toutefois seule une minorité de patients développera une diarrhée et plus de deux tiers des patients colonisés par *C. difficile* resteront

asymptomatiques [4,9]. Les EHPAD (Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) et les maisons de retraite sont particulièrement touchés, cela peut être dû notamment à la promiscuité avec des patients ou personnels soignants porteurs.

### **1.3.3.2 Chirurgie :**

Les opérations abdominales, notamment les opérations colorectales sont à fort risque d'ICD [7].

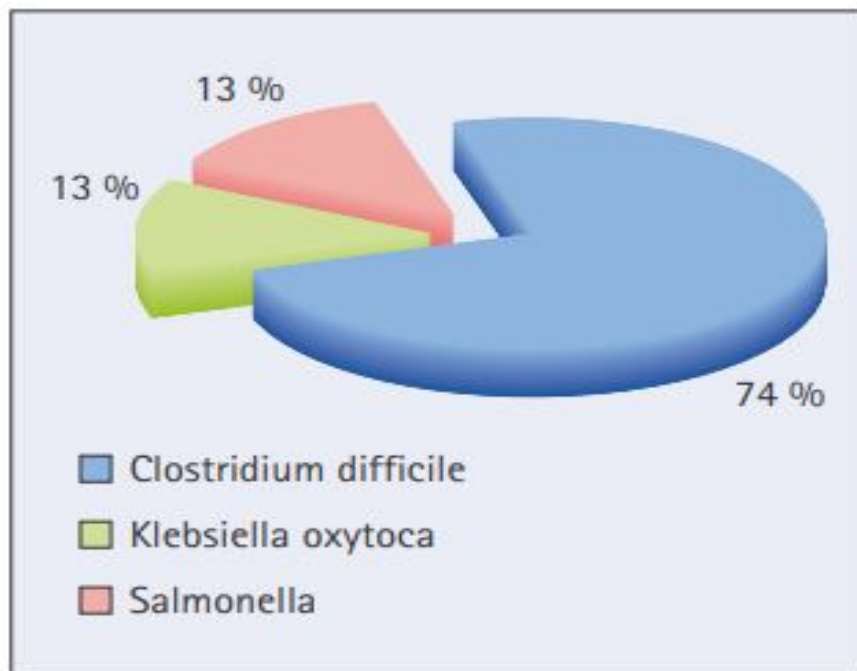
### **1.3.4 Facteurs protecteurs :**

Le portage asymptomatique de *C. difficile* agirait comme un facteur protecteur grâce à une flore bactérienne digestive et une barrière acide intactes ainsi qu'à une motilité intestinale normale. Ces paramètres seraient les meilleures défenses contre une infection à *C. difficile*. Une étude a démontré que le risque de développer une colite aiguë à *C. difficile* était moins important chez les sujets colonisés chroniquement, que chez les sujets non colonisés sur du long terme [4]. Le niveau d'anticorps IgG contre les toxines A et B est plus élevé chez les patients asymptomatiques que chez les patients ayant une ICD, cela montre que l'immunité humorale des toxines de *C. difficile* joue un rôle dans les ICD [25].

## **1.4 Epidémiologie des ICD :**

En population générale, sur 100 000 habitants, se produit en moyenne une exposition annuelle aux antibiotiques. On peut attendre 50 000 cas (50 %) de vraie diarrhée (plus de 3 selles pendant au moins 2 jours), dans la majorité des cas spontanément résolutive et sans fièvre [26], ceci correspondant à une « diarrhée fonctionnelle », attribuée notamment à la réduction des capacités fermentaires de la flore colique [27]. Si la toxine de *Clostridium difficile* était

recherchée dans les selles, elle ne serait trouvée que chez 1 500 malades [28]. La plupart du temps, ces formes ambulatoires d'infections à *Clostridium difficile* cèdent spontanément très vite à l'arrêt de l'antibiothérapie responsable et ne sont ni diagnostiquées ni traitées comme telles. Seuls dix malades ont des examens complémentaires en ambulatoire (recherche de *Clostridium difficile* et de ses toxines) (28,29), et cinq sont hospitalisés avec exploration plus complète, comportant une endoscopie, permettant le diagnostic de colite des antibiotiques, le plus souvent liées à une infection à *Clostridium difficile*, plus rarement à *Klebsiella oxytoca* ou à d'autres germes (*Salmonella*++) (Fig. 2) [30].



**Figure 7:** Répartition des causes infectieuses de colites des antibiotiques (à partir d'une série prospective de 93 colites aiguës infectieuses dont 31 colites des antibiotiques) [1]

Les formes sévères de ces colites sont pratiquement toujours dues à *Clostridium difficile*. Elles représentent environ 10 % des colites dues à ce germe et aboutissent environ entre une fois sur 5 et une fois sur 2 à la colectomie et/ ou au décès [31,32]. En milieu hospitalier, sur 100 000 patients traités par antibiotiques, 60 000 développent une diarrhée nosocomiale brève [33], liée environ une fois sur deux à *Clostridium difficile* (portage élevé du germe chez les malades hospitalisés et dans l'environnement hospitalier) [33,34]. L'incidence finale des formes sévères de colites à *Clostridium difficile* est plus fréquente qu'en population générale, du fait d'une population en moyenne plus âgée et atteinte de co-morbidités [31]. En combinant population générale et hospitalisée, les infections à *Clostridium difficile* sont fréquentes et leurs formes les plus sévères induisent une mortalité annuelle de plusieurs centaines de cas dans les pays développés [35]

**Tableau IV:** Épidémiologie des diarrhées et/ou des colites des antibiotiques [1]

	Pour 100 000 habitants en population générale	Pour 100 000 patients hospitalisés
Prescriptions antibiotiques	100 000	100 000
Diarrhée brève	5 000	6 000
Diarrhée brève non médicalisée liée à <i>Clostridium difficile</i>	1 500	3 000
Diarrhée des antibiotiques explorée en ambulatoire	15	
Colite Colectomie/Décès	5	15
Colite sévère à <i>Clostridium difficile</i>	0,5	3
Colectomie/Décès	0,1-0,3	0,5-1,5

Depuis les années 2000, on constate une augmentation du nombre d'ICD chez de nombreuses espèces animales et chez l'homme, pour des personnes qui n'étaient pas considérées avant comme prédisposées [17]. Cette augmentation est notamment due à une moins bonne réponse aux traitements classiques, à un nombre d'échecs thérapeutiques plus important et à un risque de rechute accru, ce qui nécessite donc une surveillance épidémiologique plus importante afin de pouvoir suivre et comprendre ce phénomène.

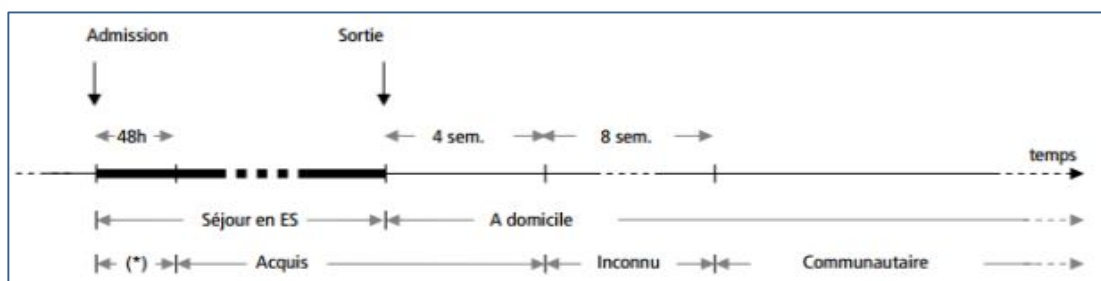
#### **1.4.1 Surveillance et origine des infections à *C. difficile* :**

##### **1.4.1.2 Origine des ICD :**

Une épidémie peut être suspectée quand une occurrence de minimum 2 cas d'ICD dans une période définie en fonction de l'incidence habituellement observée est trouvée dans un même établissement de santé [3]. Il y a plusieurs types d'infection à *C. difficile* (Figure 8) :

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

- L'association est dite inconnue si l'ICD intervient alors que le patient est sorti d'un hôpital dans les quatre à douze semaines avant l'apparition des symptômes.



**Figure 8:** Détermination de l'origine des cas d'infection à *C. difficile* [3]

Ces différentes définitions ne sont pas basées sur des tests de dépistages mais uniquement sur la règle des 48h et sur la comparaison entre les dates de début des signes cliniques et les antécédents d'hospitalisations du patient. Cela est dû à l'absence d'informations sur la durée d'incubation des ICD.[2]

#### 1.4.1.2 Les réseaux de surveillance et études européennes :

Le Canada et la Grande Bretagne ont implémenté dès 2004 une surveillance systématique et standardisée des ICD suite aux épidémies liées au clone 027. En 2007, le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux Etats-Unis a également lancé une surveillance aux USA du taux d'ICD à l'aide de deux systèmes de surveillance : le National Healthcare Safety Network (NHSN) et le CDI surveillance system of the Emerging Infections Program (EIP). L'American Society for Microbiology (ASM) préconise depuis, la « règle des trois jours », c'est-à-dire la recherche systématique de *C. difficile* pour toutes les coprocultures prescrites chez les adultes après trois jours d'hospitalisation. [2]

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

- EUCLID (étude EUropéenne multicentrique, prospective et biannuelle de prévalence ponctuelle de *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés présentant des Diarrhées)
- ECDC (European Centre for Disease prevention and Control)
- ESGCD: L'ESGCD est le ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases) Study Group on Clostridium.Difficile
- RAISIN : En France, le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN)

#### **1.4.2 Situation épidémiologique :**

Depuis le début des années 2000, une souche particulièrement virulente, la souche 027 est à l'origine de nombreuses épidémies. Elle a d'abord été détectée en 2003 au Canada et aux EtatsUnis, puis en 2005, en Europe où elle a notamment été retrouvée en Grande Bretagne, en Belgique et aux Pays-Bas [17]. Dans ces pays, l'émergence de cette souche s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence des ICD.

Les notifications d'ICD par le CDSC ( Communicable Diseases Surveillance Centre) d'Angleterre et du pays de Galles ont augmenté de 1 000 en 1990 à 15 000 en 2000 et à 35 000 en 2003 et les décès liés à *C. difficile* ont augmenté de 975 en 1999 à 2247 en 2004 [17].

Une étude européenne sur la surveillance des ICD en 2005, donne une incidence de 2.45 pour 10 000 patients par jour par hôpital. Trois ans plus tard, une enquête de l'ECDC donne un ratio 70% plus élevé, de 4.1 pour 10 000 patients par jour par hôpital [36].

L'étude pour EUCLID a mesuré une incidence de l'ICD en Europe (en comparaison aux études précédentes) qui a augmenté pour passer de 4.12 en 2008 à 7.9 cas pour 10 000 jours-lits-patients en 2012/2013 [37]. Les taux d'incidence des pays de l'étude variaient entre 0.7 à 28.7% [31].

Les données les plus récentes estiment à 123 997 cas annuel le taux d'ICD nosocomiales en Europe, d'après une étude de l'ECDC datant de 2015 [36]. Etant donné le design différent de toutes ces études, il est difficile de pouvoir réellement les comparer, c'est pourquoi, en 2016, l'ECDC a lancé un grand protocole européen pour surveiller les ICD en Europe et pouvoir ainsi obtenir des données plus harmonisées.

### **1.4.3 Nouvelle population à risque**

Depuis quelques années, on aperçoit un réel changement épidémiologique de *C. difficile*. Les ICD ont augmenté chez l'homme pour des personnes qui n'étaient pas considérées avant comme prédisposées (17,38).

#### **1.4.3.1 Infections communautaires :**

D'après une étude de Wilcox et coll. de 2008, un tiers des personnes positives à la toxine B et ayant une diarrhée n'avaient pas été hospitalisées pendant les six derniers mois et n'avaient pas reçu d'antibiotique lors du mois précédant l'apparition de la diarrhée [39]. Les données épidémiologiques récentes démontrent une augmentation d'infections communautaires à *C. difficile* ;

certaines ne surviennent même pas après la prise d'antibiotiques. Le taux d'infections communautaires varie entre 7.7 et 25 cas pour 100 000 habitants selon les études [39].

#### **1.4.3.2 Femmes enceintes :**

Il a été reconnu que l'acquisition de *C. difficile* en néonatalogie intervient généralement dans les premières semaines de la vie du nouveau-né. Même si l'environnement semble être la principale source de colonisation, il apparait que 11 à 18% des mères sont porteuses de *C. difficile* [22]. Les femmes enceintes étant généralement des femmes jeunes et en bonne santé, elles pourraient pourtant être considérées comme à faible risque d'ICD. De plus, les ICD semblent plus sévères chez la femme enceinte, le pourcentage de réponse systémique (fièvre, leucocytose..) étant plus élevé que dans la population générale [22]. Ces manifestations systémiques peuvent entraîner des complications chez la mère et chez le fœtus.

Même si l'incidence des ICD chez les femmes enceintes n'a pas été comparée avec le taux d'incidence chez des personnes en bonne santé du même âge, il semblerait que le risque est accru chez les femmes enceintes dû à l'exposition plus importante à l'environnement hospitalier, à la prise d'antibiotiques (surtout pour les césariennes), et au changement immunitaire associé à la grossesse. Une étude rétrospective de 1998 à 2006 a étudié le taux d'ICD au moment de l'accouchement. Cette étude a révélé une incidence d'ICD chez les femmes hospitalisées pour accouchement qui a augmenté de 0.4 pour 10 000 à 0.6 pour 10 000 pendant cette période. La plupart des cas (67%) étaient des femmes qui ont accouché par césarienne [22].

### **1.4.3.3 Population pédiatrique :**

Le taux d'ICD chez les enfants augmente dans le monde. Ce taux d'ICD varie suivant l'âge de l'enfant (Figure 9) et l'hospitalisation. L'incidence des nouveaux nés asymptomatiques est très importante, elle diminue avec l'âge chez les patients de 6 mois à un an. Au contraire, le taux d'ICD faible chez les nouveaux nés, atteint un pic d'incidence vers 4-5 ans (début de la crèche, écoles..). Après ce pic, l'incidence des ICD pédiatriques diminue de 6 à 18 ans jusqu'à atteindre le même taux que chez les adultes [16].

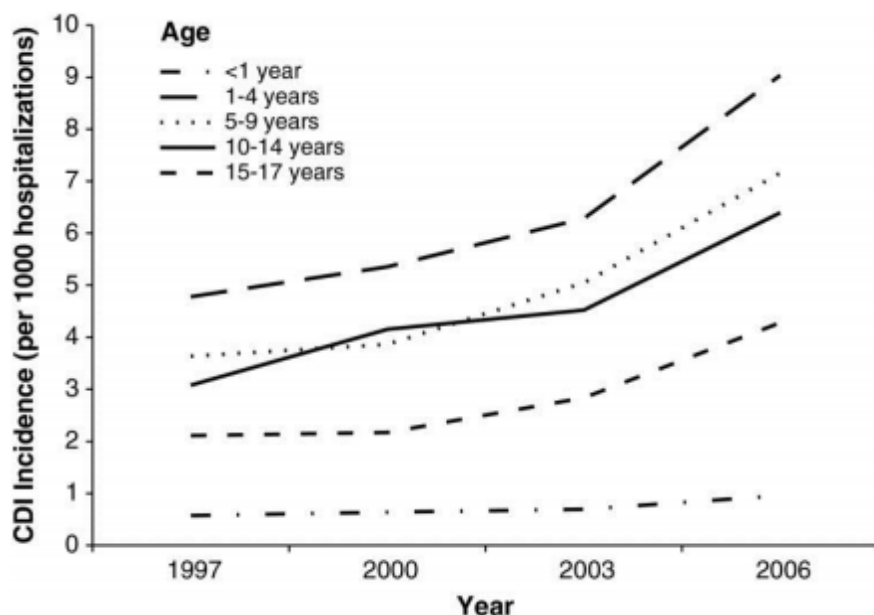
Les enfants en dessous d'un an ne sont généralement pas considérés comme ayant une ICD, dû au taux élevé de porteurs asymptomatiques, à l'absence de récepteur à la toxine A/B dans leur colon immature et à la forte prévalence de diarrhées causées par de nombreuses autres étiologies, notamment virales [22]. Jusqu'à 67% des nouveau-nés à l'hôpital peuvent être colonisés par *C. difficile*, mais la plupart seront des porteurs asymptomatiques [16]. La souche hyper virulente 027 n'a que peu été détectée chez les enfants [22].

Les facteurs de risque d'ICD chez les enfants de un à quatre ans sont une prise antérieure d'antibiotiques (notamment de céphalosporine et de pénicilline) et une exposition à un environnement hospitalier. La prise d'antibiotiques ne semble toutefois pas liée aux ICD communautaires chez l'enfant. Les complications sévères, notamment les ICD fulminantes et colites pseudomembraneuses ne sont pas souvent observées chez les enfants. Les risques de récurrences sont également moins importants chez l'enfant que chez l'adulte [22]. Toutefois, de nos jours les ICD chez les enfants sont considérées comme un problème important, car elles sont occasionnellement associées à des colectomies, une augmentation de la durée d'hospitalisation et une augmentation de la mortalité[22].

Au niveau mondial, le taux d'ICD varie suivant le type de structure hospitalière : le taux varie de 2-420/10 000 pour les enfant hospitalisés , à 14-800/10 000 pour les enfants en ambulatoire [16].

Aux Etats Unis le taux d'ICD a augmenté entre 1997 et 2006 pour passer de 0.74 à 1.28 pour 100 hospitalisations (Figure 9) [10,16]. Toutefois il est difficile de déterminer s'il s'agit d'une réelle augmentation des ICD ou d'une amélioration des diagnostics.

Une étude rétrospective de six ans a été réalisée en Italie en 2016, sur les données d'enfants avec des ICD nosocomiales ou communautaires. Le taux moyen sur ces six ans d'ICD était de 2.25/ 10 000 enfants hospitalisés. Une majorité des enfants ont eu des infections communautaires (60.8%) Les enfants avec des ICD nosocomiales (39.2%) avaient des symptômes plus importants, une durée d'hospitalisation plus longue et une consommation plus importante d'antibiotiques. 10.8% des patients ont eu des rechutes, et 2% d'entre eux n'ont pas répondu aux traitements [40].



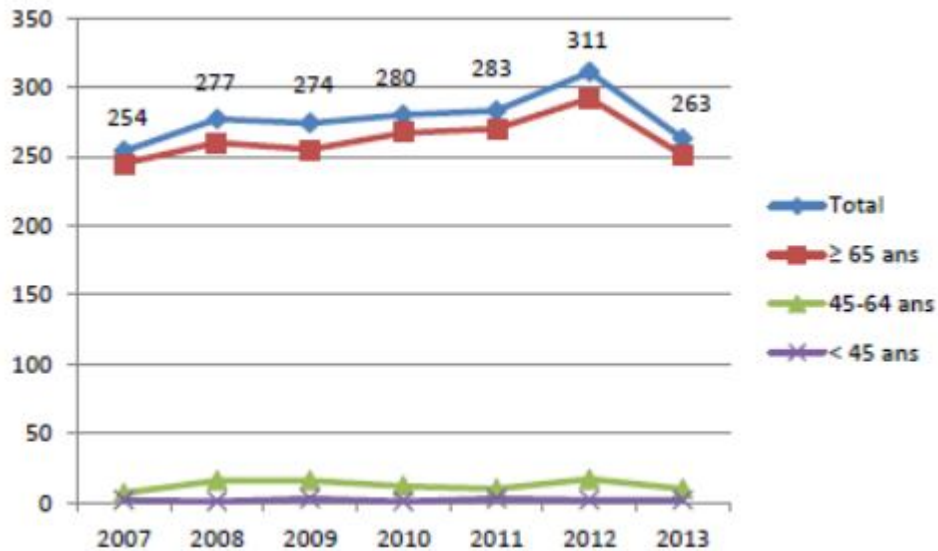
**Figure 9:** Incidence des ICD pour 100 hospitalisations par âge chez l'enfant [10]

#### 1.4.4 Mortalité :

De nombreuses études ont suggéré une augmentation de la mortalité liée aux ICD, au début des années 2000. Au Québec, une étude montre que la mortalité à trente jours due aux ICD est passée de 4.7% en 1991, à 13.8% en 2003 [3]. En Angleterre et au Pays de Galles, le nombre de certificats de décès mentionnant *C. difficile* est passé de 975 en 1999 à 2 247 en 2004 [3].

En 2011/2012, le taux de mortalité en Europe était estimée entre 3 et 30% [37]. En prenant un taux d'ICD nosocomiales, d'après une étude de l'ECDC datant de 2015, à 123 997 cas annuel en Europe et en considérant un taux de mortalité de 3% (sous-estimé), on peut estimer que le nombre de décès par an en Europe dû à des ICD nosocomiales est de 3 700 [36]. En 2016, on estime que le taux de mortalité annuel aux USA est de 29 000 cas par an [5].

Pour la France, en 2006 d'après l'étude RAISIN la létalité des ICD variait entre 0.6% et 1.5% mais pouvait s'étendre de 35 à 50% en cas de complication de colite pseudo membraneuse [3]. Entre 2007 à 2013, en France métropolitaine le nombre de décès liés aux ICD variait entre 254 et 311 (Figure 10).



**Figure 10:** Décès liés aux ICD en France métropolitaine entre 2007 et 2013 [9]

#### 1.4.5 Coût des ICD :

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

En 2006, le coût était de 5 à 15 000 euros par cas en Angleterre, et 1.1 milliard de dollars par an aux USA. En Europe, le coût était estimé à environ 3 milliards d'euros par an, avec l'hypothèse que ce coût doublerait dans les quatre décennies [17].

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

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



# Physiopathologie

## **2-PHYSIOPATHOLOGIE :**

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

### **2.1. Microbiote intestinal :**

Le microbiote intestinal humain est un organe virtuel multicellulaire qui va co-évoluer avec l'hôte. Il est composé d'un ensemble de différents micro-organismes qui possèdent des fonctions physiologiques et métaboliques indispensables pour maintenir l'homéostasie cellulaire. Sa composition (environ 2/3 des espèces) est propre à chaque individu [42]. La diversité microbienne du microbiote est évaluée à 103 espèces bactériennes différentes avec environ 1014 bactéries [42]. La santé de l'homme va être influencée par l'interaction entre le microbiote, l'hôte et l'environnement. Une altération du microbiote peut être à l'origine de nombreuses pathologies : intestinales, neurologiques et métaboliques.

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

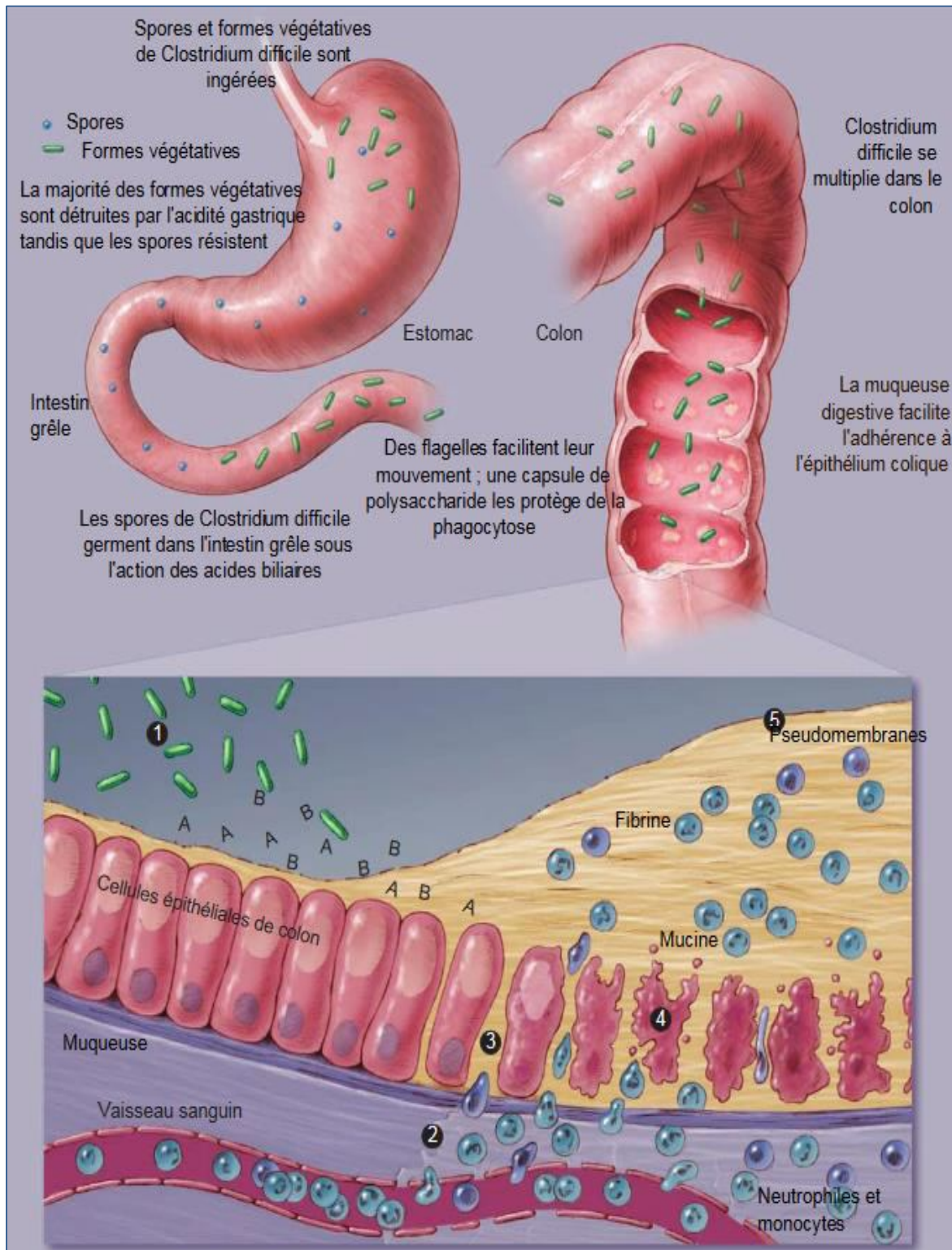
- La maturation du système immunitaire et de la tolérance aux antigènes ;
- La digestion des nutriments, notamment la fermentation colique des aliments qui ne sont pas digestibles à l'origine de la synthèse de vitamines et de micronutriments importants pour le métabolisme de l'hôte (acides gras à chaînes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

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

## 2.2. Mécanisme de la colonisation

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

*C. difficile* est ingéré dans l'estomac sous forme végétative et sous forme de spores. La majorité des formes végétatives va être détruite par l'acidité gastrique et seulement 1 % va passer dans l'intestin grêle [6]. Cependant, les spores ingérées vont, elles, résister à l'acidité gastrique et se transformer en formes végétatives dans l'intestin grêle sous l'action des acides biliaires (Figure 11) [10]. Une rupture de la diversité commensale, par exemple lors de la prise de traitements antibiotiques, va entraîner une diminution de la résistance à une colonisation par *C. difficile*. Lorsque le germe est présent, il va se multiplier dans la lumière colique et produire, lorsqu'il s'agit d'une souche toxigène, la toxine A et la toxine B. TcdA et TcdB sont à l'origine du pouvoir pathogène de *C. difficile* avec comme principale cible l'épithélium colique.



**Figure 11:** Mode d'action d'une souche toxigène de *C. difficile* sur l'épithélium intestinal [7]

### 2.3. Mécanisme de virulence

Une fois fixées sur leurs récepteurs membranaires, les toxines A et B vont être endocytées par l'épithélium colique. Les deux toxines vont inactiver les protéines de bas poids moléculaire de la famille Rho liant le GTP en les glycolysant dans le cytoplasme des entérocytes, entraînant d'importantes modifications du cytosquelette et la dissociation des jonctions serrées entre les cellules (dépolymérisation des filaments d'actine du cytosquelette) (Figure 11) [3]. Cela va augmenter la perméabilité intestinale. Les toxines vont induire une réaction inflammatoire intense avec un recrutement de polynucléaires au niveau de la lamina propria, avec une production de médiateurs pro-inflammatoires qui vont activer le système immunitaire épithélial et déclencher une réponse à médiation humorale, qu'on appelle également Th2, à l'origine de la production d'IgA puis d'IgG anti *C. difficile* (Figure 11) [4].

L'existence d'un ou plusieurs récepteur(s) cellulaire(s) à la toxine A a été mise en évidence par une fixation membranaire spécifique. Ce récepteur est un glycopeptide qui pourrait ne pas être présent chez le nourrisson [4]. La toxine A possède également un effet cytotoxique direct sur les entérocytes en endommageant la bordure en brosse et en détruisant les jonctions serrées intercellulaires.

Tous ces mécanismes entraînent une perte de la fonction de la barrière intestinale, responsable d'une perméabilité accrue et d'une accumulation de fluide suivie d'une diarrhée [7].

Des expériences d'administration de toxines chez les rongeurs ont montré que la toxine A est responsable de l'apparition de lésions sur la muqueuse et d'une hypersécrétion intestinale alors que la toxine B n'a toute seule qu'un effet très faible [4]. Toutefois, la toxine B est 1000 fois plus cytotoxique que la toxine A ; et des souches ne produisant que la toxine B sont souvent responsables d'ICD sévères [5,15]. Il existerait un effet synergique des deux toxines [6,43]. D'autres études chez le hamster suggèrent que chacune des toxines peut induire séparément des colites, toutefois ces résultats n'ont pas été retrouvés dans toutes les études [5,15].

Enfin, il est maintenant établi que la réceptivité de l'hôte et la réponse immunitaire (immunité sérique antitoxine A) jouent un rôle prépondérant dans la survenue et l'évolution d'une ICD, ainsi que des facteurs de virulence liés aux souches de *C. difficile*.

A decorative graphic consisting of a vertical green line on the left and a horizontal green line on top. At the top-left intersection, there is a cluster of green circles of various sizes. Another cluster of green circles is positioned to the left of the vertical line, overlapping the horizontal line.

**Manifestations cliniques  
et aspects endoscopiques**

### **3-MANIFESTATIONS CLINIQUES ET ASPECTS ENDOSCOPIQUES :**

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

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

Leur diagnostic doit être évoqué devant toute diarrhée post-antibiotique, mais aussi en présence d'iléus avec fièvre, douleurs abdominales et hyperleucocytose surtout chez les patients âgés sous traitement antibiotique. [2]

La classification est importante pour :

- définir la prise en charge des patients : les schémas thérapeutiques varient en effet suivant la classification de l'ICD. Le délai entre l'apparition des symptômes et la confirmation du diagnostic d'ICD peut être de plusieurs jours. Le retard d'un traitement approprié peut conduire à une détérioration de l'état du patient
- avoir les mêmes critères de comparaison et de classification des patients pour les études cliniques ;
- comparer des données épidémiologiques internationales. [2]

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

**Tableau V:** Définition de la sévérité des ICD selon les recommandations  
Américaines et Européennes [15]

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

Il serait intéressant d'avoir un score simple à calculer au moment du diagnostic en fonction des signes cliniques et de leur gravité. Ce score serait prédictif d'une évolution sévère et serait d'une grande utilité clinique en permettant au médecin d'ajuster les traitements et de diminuer le risque d'évolution vers des formes

compliquées. Aujourd'hui, il n'existe toujours pas de score valide, mais différentes propositions sont à l'étude. De plus, comme expliqué ci-dessus, les facteurs de risque associés à des ICD sévères ne sont pas universels ce qui complique d'autant plus la mise en place d'un tel score. [2]

### **3.1. Forme simple sans colite avérée :**

Il s'agit d'une diarrhée modérée (minimum trois selles non formées par jour, sans glaire ni sang) et nauséabonde. Il n'y a pas d'altération marquée de l'état général, mais la diarrhée peut s'accompagner d'une fièvre modérée. [2]

A l'examen endoscopique on aperçoit une muqueuse d'aspect normal, ou au plus un érythème sans pseudomembrane ni ulcération franche. Il n'y a pas d'intérêt d'effectuer une endoscopie dans ce contexte clinique. [2]

### **3.2. Manifestations coliques (CPM) :**

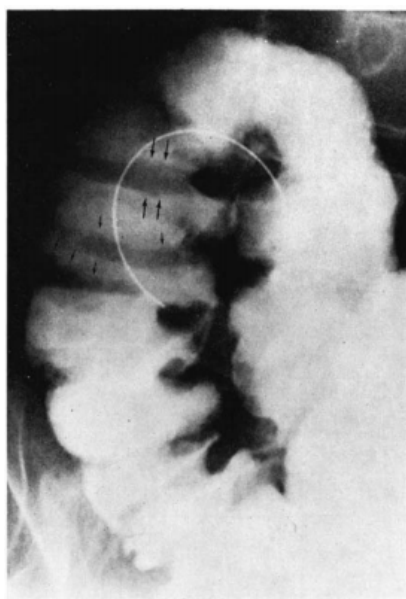
C'est une pathologie grave avec un début brutal. Les colites pseudo-membraneuses sont des diarrhées liquides abondantes (plus de sept selles par jour), les selles sont généralement sans sang et très hétérogènes. Elles représentent 7 à 9 % des ICD [3].

Les CPM sont souvent accompagnées de fièvre (> 65 %), de douleurs abdominales (70 %) [15]. Les signes biologiques sont non spécifiques, avec une hyperleucocytose dans 40 % des cas (jusqu'à 80 000 polynucléaires par mm<sup>3</sup>), une déshydratation extracellulaire, une hypoalbuminémie liée à une entéropathie exsudative et un syndrome inflammatoire (élévation de la CRP) [3].

Une radiographie de l'abdomen sans préparation peut mettre en évidence une aérocolie diffuse (accumulation de gaz dans le colon qui entraîne une sensation de distension gazeuse désagréable). (Figure12,13,14)



**Figure 12:** Abdomen à blanc (Epaississement des sillons interhaustaux du côlon droit témoignant d'une altération colique pariétale) [44]



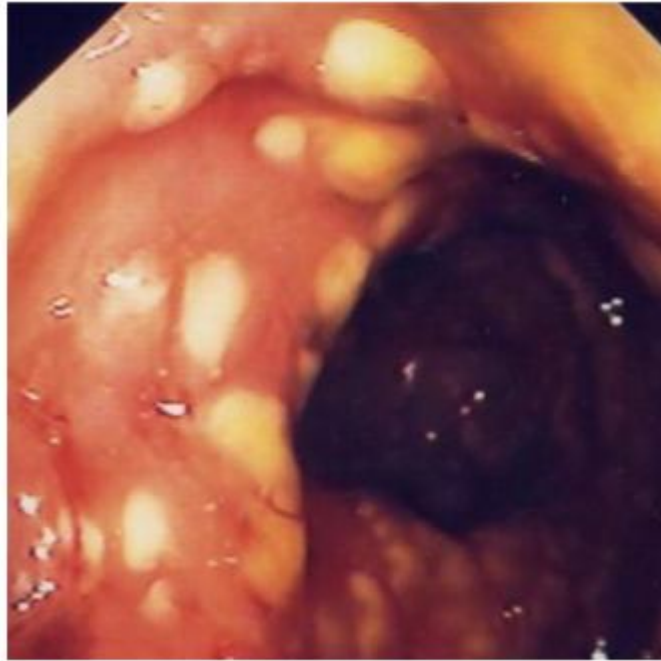
**Figure 13:** Colon par lavement en contraste simple L'épaississement des sillons interhaustaux prédomine (La présence d'images lacunaires marginales de petite taille se marque sur les contours des haustrations et des sillons interhaustaux) [44]



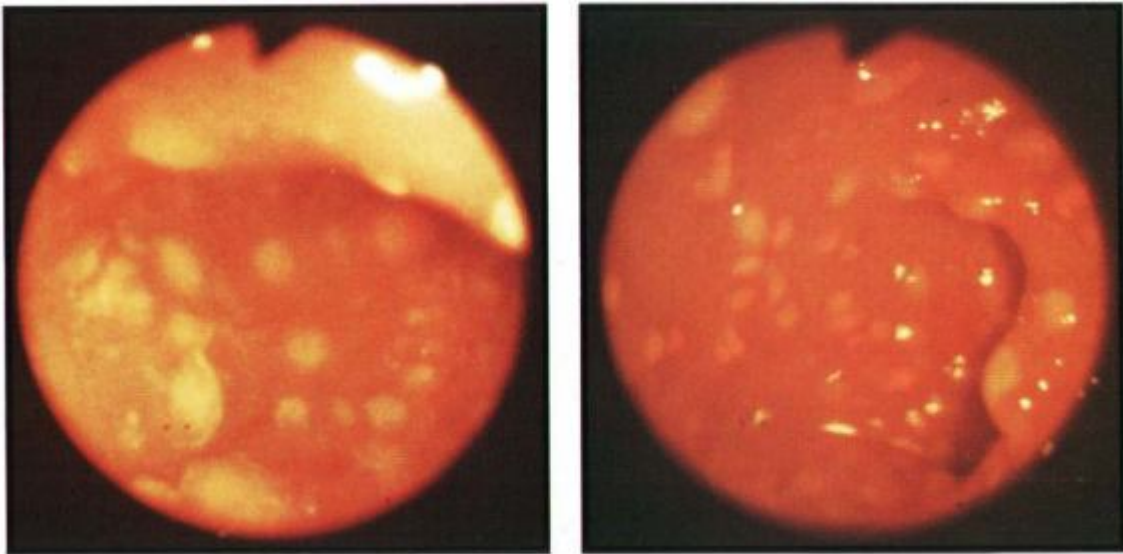
**Figure 14:** Côlon par lavement en double contraste Images lacunaires marginales peu saillantes en forme de pastilles (pseudomembranes) et de l'épaississement des plis (œdème pariétal) [44]

La rectoscopie ou la coloscopie peut mettre en évidence dans plus de deux tiers des cas des lésions au niveau du rectum. (Figure 15)

L'endoscopie va révéler que la muqueuse colique est recouverte de pseudomembranes (plaques surélevées jaunâtres) (Figure 16). Les pseudomembranes peuvent être dispersées ou rassemblées suivant le stade de la maladie qui, en les mobilisant, va laisser apparaître des ulcérations de la muqueuse. L'histologie des biopsies des pseudomembranes montre une nécrose superficielle de la muqueuse, une accumulation de débris tissulaires et de mucus et un exsudat fibrinoleucocytaire. L'étiologie des pseudomembranes n'est pas encore clairement expliquée. L'endoscopie est indiquée devant toute forme d'ICD sévère ou devant toute diarrhée sans étiologie évidente. Toutefois, cet examen peut être difficile chez les patients fragiles.



**Figure 15:** Pseudomembrane à l'examen endoscopique [15]



**Figure 16:** Colite pseudo-membraneuse - Aspect en fibrosigmoïdoscopie (Olympus TCFiS) [44]

### 3.3 Histologie :

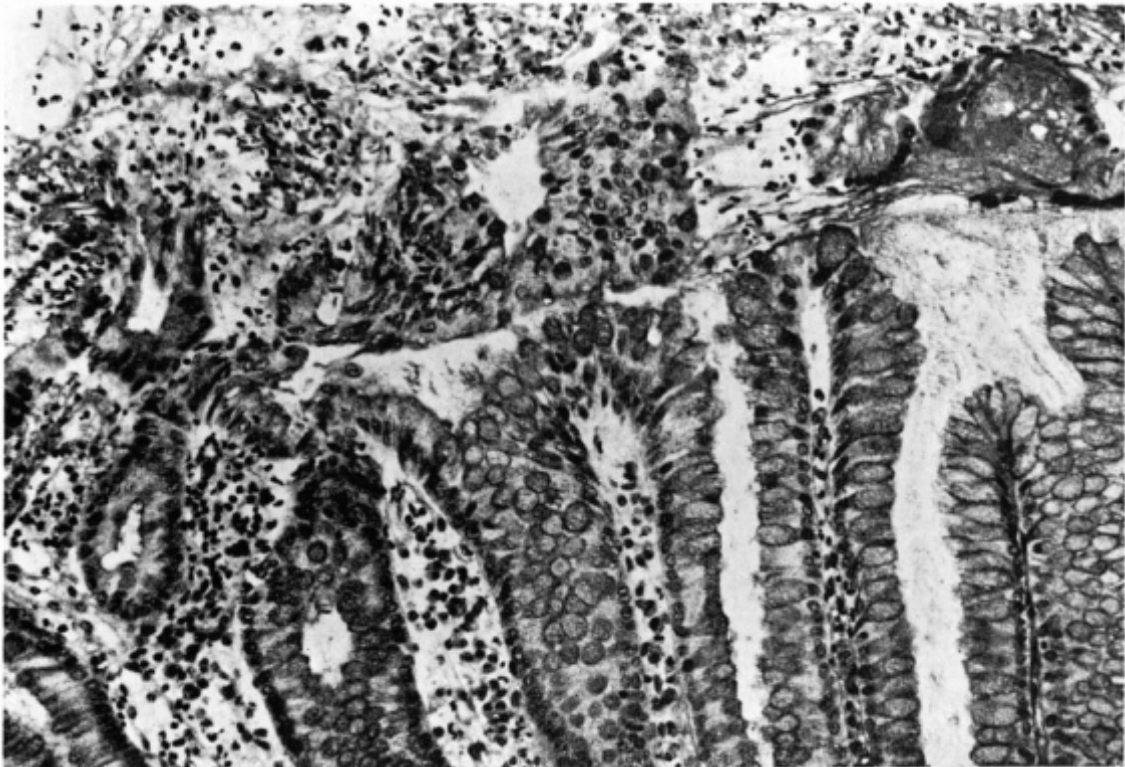
L'histologie confirme le diagnostic de colite pseudomembraneuse chez plusieurs patients. Nous distinguons suivant Price et Davis trois [47,48] types lésionnels :

- Dans le type I, la muqueuse est le siège de foyers exsudatifs à polynucléaires, neutrophiles et éosinophiles situés entre les glandes et sous l'épithélium qui se rompt en regard du foyer inflammatoire (figure 17).



**Figure 17:** Type I d'une colite pseudomembraneuse Un amas de leucocytes polynucléaires s'est formé dans le chorion superficiel, au contact de l'épithélium (objectif 25 X) [44]

- Le type II réalise l'aspect décrit par Golston et Mac Govern [49] ; les glandes voisines des foyers d'exsudation sont distendues par de la mucine et des leucocytes polynucléaires et l'épithélium de surface se nécrose ; mucine, fibrine, leucocytes polynucléaires et débris cellulaires font irruption dans la lumière intestinale et s'étalent en surface : ce sont les pseudo-membranes (figure 18).

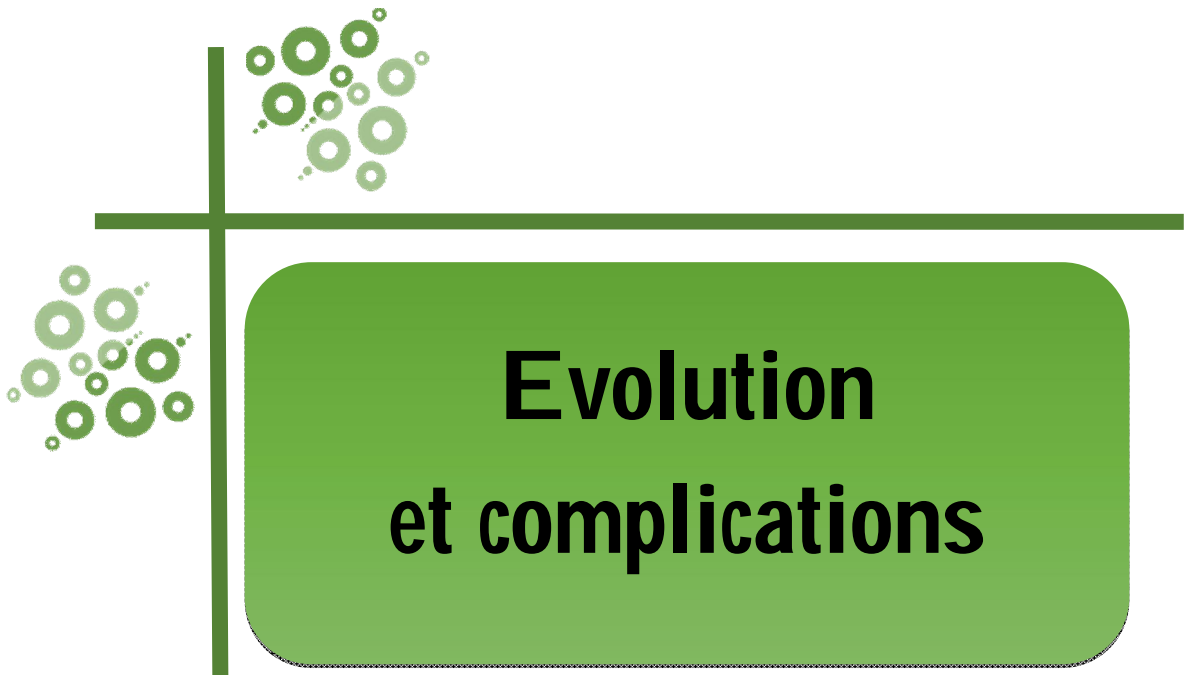


**Figure 18:**Type II d'une colite pseudomembraneuse L'épithélium de surface est ulcéré par endroit, il est recouvert par une membrane inflammatoire riche en mucus. Les glandes sont hypercrines (objectif 10 x ) [44]

- Le type III est plus rare : la muqueuse complètement nécrosée, fait place à une épaisse couche de fibrine, de mucus et de débris épithéliaux. [44]

### **3.4 Autres manifestations extra coliques :**

*C. difficile* peut également infecter l'intestin grêle et va former des pseudomembranes dans le mucus iléal, la physiopathologie n'est pour le moment pas très claire. Le taux de mortalité pour cette infection est très élevé. On peut également avoir quelques cas d'arthrites réactionnelles (notamment dans les articulations des membres inférieurs), et de bactériémies. Dans la littérature, on peut également observer de très rare cas d'ostéomyélites, d'abcès viscéraux ou intra-abdominaux, des empyèmes, des cellulites ou des fasciites nécrosantes [7].

A decorative graphic consisting of a vertical green line on the left and a horizontal green line crossing it. Two clusters of green circles of varying sizes are positioned at the top-left and bottom-left corners of the intersection. A large, rounded green rectangle is centered on the horizontal line, containing the text "Evolution et complications" in bold black font.

# **Evolution et complications**

## **4-EVOLUTION ET COMPLICATIONS :**

### **4.1 Complications :**

Les ICD sévères sont des épisodes avec au moins un symptôme de colites sévères ou d'évolution compliquée de la maladie, avec des symptômes de chocs qui entraînent une admission à l'hôpital, une colectomie ou la mort [45].

Une ICD sans les signes sévères de colite chez des patients de plus de 65 ans, avec des comorbidités sévères, des admissions en soins intensifs, ou une immunodéficience peut aussi être considérée comme sévère [45]. La proportion d'ICD sévères varie suivant les études de 7% à 18% [3].

Les deux principales complications de la CPM sont le mégacôlon toxique et la colite fulminante. Ces deux complications doivent faire l'objet d'une prise en charge médicochirurgicale. L'abdomen va être douloureux et tendu. Les manifestations systémiques sont une altération importante de l'état général avec une très forte diarrhée et une déshydratation qui peut évoluer vers un choc hypovolémique. Il peut également y avoir une hyperleucocytose supérieure à 20,000/mm<sup>3</sup> . [2]

Le scanner abdominal révèle un épaississement des haustrations « en accordéon » dans 7 à 15% des cas [15]. Il permet aussi de diagnostiquer une ascite (épanchement liquidien dans la cavité péritonéale), qui est un marqueur de sévérité de la colite, généralement en association avec une forte hypo albuminémie (< 15 g/L), de visualiser les pneumopéritoïnes (épanchement de gaz provoquant le décollement des deux feuillets de la membrane

péritonéale) et de déceler les perforations coliques en péritoine libre (colectomie d'urgence dans ce cas).

Différentes études suggèrent qu'un âge supérieur à 70 ans, associé à plusieurs rechutes, la présence d'au moins deux comorbidités, une hyperleucocytose supérieure à 20 000/mm<sup>3</sup>, une augmentation de la créatinémie, une hypoalbuminémie inférieure à 25 g/L, un iléus ou une inflammation colorectale au scanner, sont des facteurs associés à des ICD sévères [15].

#### **4.1.1. Mégacôlon toxique**

Le mégacôlon toxique est une dilatation massive du colon qui peut entraîner une perforation colique avec un choc septique et nécessiter une colectomie. Une radiographie de l'abdomen sans préparation ou un examen tomodensitométrique va montrer un diamètre du colon transverse qui dépasse 6cm. Il n'y a pas toujours présence de diarrhée à ce stade. [2]

#### **4.1.2. Colite fulminante**

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

Une étude a montré que les facteurs prédictifs de la colite fulminante nécessitant une prise en charge chirurgicale sont, au moment du diagnostic : une numération leucocytaire supérieure à 36 16 000/mm<sup>3</sup>, des antécédents de chirurgie dans les

30 jours, l'administration d'IgG polyvalentes ou le fait d'être atteint de maladies inflammatoires du tube digestif [15].

#### **4.2. Récidives :**

On considère qu'il y a une récurrence lorsque les symptômes de l'épisode précédent ont été guéris à la fin du traitement initial et l'ICD ré-intervient dans les 8 semaines après le début de l'épisode précédent. En pratique, il est difficile de différencier une rechute d'une récurrence (retour des symptômes d'une infection à *C. difficile* déjà présente ou réinfection par une souche différente), à cause de la présence de plusieurs souches de *C. difficile* pouvant être détectées dans les selles [45,46]. Dans 77 % des cas il semblerait qu'il s'agit d'une rechute avec une souche initiale qui est restée dans le tube digestif sous forme sporulée malgré un traitement efficace. Dans 23 % des cas restant, la réinfection serait due à une souche différente de la souche initiale, le plus souvent acquise à l'hôpital [9].

Dans les deux mois qui suivent l'épisode initial, environ 20% des patients vont récidiver (9,15). Un patient qui a déjà fait une récurrence a plus de risques de continuer à faire des récurrences multiples, ce qui pose un problème thérapeutique souvent difficile à surmonter. De récentes études suggèrent que le taux de récurrences augmente [15]. Ainsi, après un deuxième épisode le risque de troisième épisode est de 40% et après trois épisodes le risque de récurrences atteint 60 % [9].

Les facteurs de risque de récurrences des ICD sont liés à l'âge (plus de 65 ans), la sévérité des comorbidités, l'administration concomitante d'antibiotiques, de longues périodes d'hospitalisation et une réponse immunitaire faible lors du premier épisode [15].

A decorative graphic consisting of a vertical green line on the left and a horizontal green line extending to the right. Two clusters of green circles of varying sizes are positioned at the top-left and bottom-left corners of the intersection. A large, rounded green rectangle is centered on the horizontal line, containing the text.

**Diagnostic clinique  
et microbiologique**

## **5-DIAGNOSTIC CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE :**

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

Il y a de nombreux moyens de diagnostiquer *C. difficile* et plusieurs laboratoires en Europe ont mis en place différents algorithmes de diagnostic d'ICD. Il n'existe pas actuellement dans le monde ou en Europe une méthode universelle pour le diagnostic des ICD. L'uniformité de diagnostic des ICD en Europe serait importante et intéressante à mettre en place afin d'améliorer la surveillance, la prévention et le contrôle. [2]

### **5.1. Circonstances de recherche de *C. difficile* :**

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

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

La recherche de *C. difficile* n'est pas faite dans le cas de suivi de traitement ou si le patient n'a plus de diarrhée. 40% des patients ayant répondu positivement au traitement auront toujours un résultat positif à *C. difficile*. [2]

Les recommandations actuelles de l'ESCMID sont de tester systématiquement toutes les selles non formées envoyées aux laboratoires, mises à part les selles provenant d'enfant de moins de trois ans. Pour les échantillons provenant des enfants de moins de trois ans, les tests devraient être réalisés uniquement sur demande spécifique du médecin [50]. Les selles formées ne doivent pas être testées pour les ICD à l'exception des selles provenant de patients ayant un iléus, chez ces patients un écouvillon rectal peut être effectué afin de réaliser les tests de diagnostics.

## **5.2. Prélèvement, transport et conservation des selles :**

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

Il est recommandé d'apporter les échantillons au laboratoire dans les deux heures après le prélèvement. En pratique, les échantillons de selles peuvent être conservés dans un récipient hermétique à +5°C (entre +2°C et +8°C) pendant quelques jours. Suivant la méthode de diagnostic utilisée, la durée de conservation des selles recommandée va varier [9]. Des études ont en effet rapporté une perte de cytotoxicité dans 20% des cas après une conservation des échantillons à température ambiante pendant quelques jours [4].

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

### **5.3. Méthodes diagnostiques :**

Le diagnostic des ICD repose sur la mise en évidence des toxines de *C. difficile* (soit directement par la recherche de la protéine, soit par leurs gènes) ou par la mise en évidence de la bactérie qui produit les toxines.

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

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

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

La GDH est une enzyme caractéristique de *C. difficile* produite à la fois par les souches toxinogènes et non toxinogènes, qui peut être mise en évidence dans les selles par un test immuno-enzymatique ou immuno-chromatographique (Figure 19). L'identification peut se faire aussi par des tests d'agglutination avec un latex sensibilisé par des anticorps anti-GDH.



**Figure 19:** Test de mise en évidence de la GDH [2]

Le dépistage de GDH est corrélé avec les résultats de la culture. Couplé au dépistage de la toxine A, il présente une valeur prédictive négative de plus de 99% [3]. Les tests IEA sont plus sensibles que les tests d'agglutination. Toutefois, les deux tests sont peu spécifiques, car ils ne permettent pas de savoir si la souche est toxigène. De plus, il existe des réactions croisées avec d'autres bactéries anaérobies (*Clostridium bifermentans*, *Clostridium sordelli*) ou aérobies (*Staphylococcus aureus* cowan 1) également productrices de cette enzyme. Ces tests peuvent être utilisés uniquement comme examen de tri, et doivent être suivis, s'ils sont positifs, d'un examen qui va permettre de déterminer le caractère toxigène de la souche. [2]

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

Ces tests immuno-enzymatiques ou immuno-chromatographiques permettent un résultat en 30 minutes. Ils vont détecter la toxine A seule ou les deux toxines simultanément. Leurs sensibilités varient de 52 à 95% par rapport au test de cytotoxicité [3]. Aujourd'hui, la plupart des tests détectent les deux toxines A et B simultanément afin de mettre en évidence les souches A(-) B(+). Il existe

même des test immuno-enzymatique détectant les toxines A et B et également la présence de GDH (C. diff Quik Chek Complete, Techlab, Combo C. difficile; Theradiag) [50].

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

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

Le TAAN est réalisé par le test de réaction en chaine de la polymérase (PCR : Polymerase Chain Reaction) en temps réel, ou par l'amplification isothermale de l'ADN (LAMP : Loop-mediated isothermal AMPLification). Le résultat obtenu est qualitatif. [2]

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

Le test LAMP passe par la formation de boucle d'auto-appariement à chaque extrémité du produit d'amplification. Ce test est rapide et ne nécessite pas d'équipement couteux. [2]

#### **❖ Les différents tests commercialisés**

Les tests détectant les deux gènes sont moins fréquents mais commencent à être de plus en plus utilisés (Illumigene, Meridian, Bioscience and Amplivue, Quidel) [50]. Il y a également quelques tests qui détectent non seulement tcdB

mais aussi les toxines binaires (cdt), la suppression du nucléotide 117 sur tcdC (Verigene *C. difficile* test, Nanosphere and Xpert, Cepheid) et qui offrent l'avantage de potentiellement détecter la souche 027 ; toutefois d'autres souches proches peuvent être également détectées par ce test sans les distinguer de la souche 027 [50]. Certains TAAN peuvent même détecter plusieurs bactéries, virus en même temps (Seeplex Diarrhea ACE detection, Seegene, xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel, Luminex, FilmArray Gastrointestinal Panel, BioFire Diagnostics).

Il est important de noter qu'avec ces tests :

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

Le diagnostic doit donc être posé avec le bilan biologique et le bilan clinique. En France, en 2016, plus de la moitié des laboratoires hospitaliers utilisaient déjà le TAAN [9].

Les performances diagnostic de ces trois tests de détection les plus fréquemment utilisés, ont été évaluées par l'ESCMID en 2016 [50]: les EIA toxine A/ B sont les plus spécifiques, tandis que les EIA GDH et les TAAN sont les plus sensibles.

### **5.3.4. Autres tests de diagnostic :**

#### **5.3.4.1 Culture**

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

George et al. ont proposé un milieu sélectif contenant de la cefoxitine, de la cycloserine et du fructose agar appelé CCFA. Les selles sont incubées en anaérobiose pendant 48 heures à 37°C. Les colonies seront facilement identifiables suivant les caractéristiques bactériologiques de la bactérie. [2]

Des pré-traitements avec des chocs alcooliques ou thermiques peuvent être réalisés afin de limiter la croissance de la flore fécale normale. Parfois on utilise également des bouillons de culture (ou culture enrichie) avant ensemencement sur un milieu solide, ou un milieu chromogénique afin d'isoler et identifier *C. difficile* en 24h. Il n'existe pas de consensus sur le milieu de culture le plus adapté. [2]

Seule la culture permet la réalisation d'un antibiogramme de la souche isolée. L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé permet d'étudier rapidement et simplement la sensibilité des souches de *C. difficile* aux antibiotiques. Il va permettre d'étudier si les souches de *C. difficile* ont une sensibilité diminuée à certains antibiotiques et permettre de définir leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) [51].

Il permet de suivre la diffusion de certains clones présentant des résistances spécifiques. En 2007, seulement 40% des laboratoires français déterminaient la sensibilité de *C. difficile* aux antibiotiques [51].

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

#### **5.3.4.2 Culture toxigénique**

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

A partir des cultures obtenues sur milieu sélectif, on détecte in vitro les toxines par méthode immunoenzymatique ou par amplification génique à partir des colonies bactériennes. La culture toxigénique est très sensible pour le diagnostic des ICD, mais la sensibilité peut varier en fonction de la procédure de mise en culture utilisée. C'est une méthode de référence dans le diagnostic des ICD qui nécessite au minimum 48 heures. [2]

Une étude a montré que 11% des patients ayant eu un test négatif de dépistage de toxines dans les selles mais une culture toxigénique positive, avaient en effet des pseudomembranes à l'endoscopie [3]. 20 à 30 % des cas d'ICD ne sont identifiés qu'à partir de la culture toxigénique. Toutefois, cette méthode est complexe, longue et difficile à appliquer, et elle peut surestimer le diagnostic des ICD en diagnostiquant des porteurs 'sains' de souches toxigènes.

### 5.3.4.3 Test de cytotoxicité

Le test de cytotoxicité est aussi une des méthodes de référence de diagnostic des ICD. Ce test est très spécifique et peut détecter la présence de la toxine B de l'ordre du picogramme. Il met en évidence un effet cytopathique induit notamment par la toxine B qui est 1 000 fois plus cytotoxique que la toxine A. Un filtrat stérile de selles (contenant possiblement les toxines) va être inoculé sur une monocouche d'une culture cellulaire sensible à ces toxines. L'effet cytopathogène du germe va se manifester par la dislocation du cytosquelette et la ballonnisation cellulaire [4]. L'effet cytopathique est évalué en 24 à 48 heures. Dans les cas les plus sévères, une ballonnisation peut être observée en 4 à 6 heures. Une étape de neutralisation avec un sérum anti *C. difficile* ou anti *C. sordellii* va permettre de confirmer la spécificité de l'effet cytopathique [50].

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

### 5.3.5. Algorithme :

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

**Tableau VI:** Tests de diagnostic de *C. difficile* [52]

Test	Sensibilité	Spécificité	Disponibilité	Coût	Utilisation
<b>Culture de C. difficile</b>	Faible	Moyen	Limitée	5-10\$	Pas pour le diagnostic
<b>Culture toxigénique</b>	Elevée	Elevée	Limitée	10-30\$	Méthode de référence, Outil épidémiologique, Limitée pour le diagnostic
<b>Cytotoxicité</b>	Elevée	Elevée	Limitée	15-25\$	Méthode de référence, Limitée pour le diagnostic
<b>GDH</b>	Elevée	Faible	Partout	5-15\$	Test de dépistage Le résultat doit être confirmé par un autre test
<b>EIA des toxines A et B</b>	Faible	Elevée	Partout	5-15\$	Doit détecter les toxines A+B Sensibilité faible
<b>TAAN</b>	Elevée	Elevée	Partout	20-50\$	Uniquement dans les ICD aigües, Faux positifs

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

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

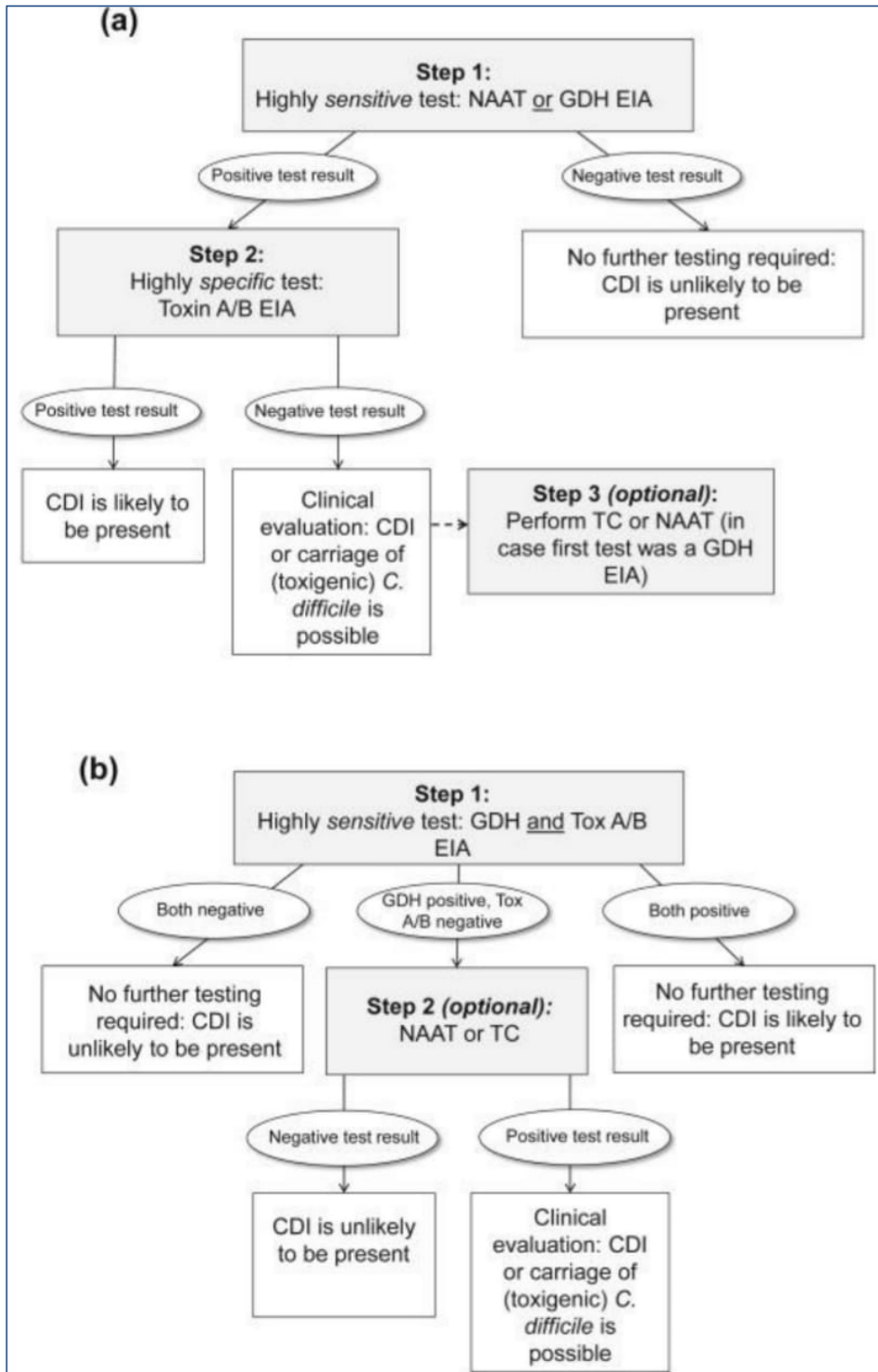
En 2014, le CNR des bactéries anaérobies et du botulisme a recommandé ces trois algorithmes plus un quatrième basé sur un TAAN puis en cas de positivité un test EIA (détection des toxines A et/ou B) ou d’un test de cytotoxicité [9] .

En 2016, l’ESCMID a recommandé un algorithme en deux étapes (Figure 20), car aucun test commercial ne peut être utilisé comme seule méthode de diagnostic des ICD.

L’algorithme recommandé est donc tout d’abord un test sensible (GDH ou TAAN). Les échantillons avec un résultat négatif peuvent être déclarés comme négatif. Les échantillons positifs doivent faire l’objet d’un second test (détection des toxines A et B par un test EIA). Les échantillons avec un second résultat positif peuvent être classés comme porteur d’ICD. Des échantillons avec un test

EIA négatif aux toxines A et B mais avec des tests positifs aux EIA GDH, ou aux tests d'amplification d'acides nucléiques nécessitent une évaluation clinique pour discerner les ICD des porteurs asymptomatiques [50].

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



**Figure 20:** Algorithme recommandé par l’ESCMID pour le diagnostic des ICD [50]

Il est recommandé d'effectuer un typage moléculaire des souches en cas d'épidémie [50]

#### **5.4. Diagnostic du clone épidémiologique 027 :**

La souche épidémique 027 a des caractéristiques particulières qui la distingue des autres souches [3] :

- PCR-ribotypiques 027 ;
- Pulsotype « NAP1 » en électrophorèse en champ pulsé ;
- Profil de restriction enzymatique de type « BI » ;
- Toxinotype II selon la méthode de toxinotypage développée par Rupnik ;
- Positive pour la toxine binaire (ADP-ribosyltransférase spécifique de l'actine) ;
- Délétion de 18pb dans le gène tcdC ;
- Hyperproduction de toxines A et B : respectivement 16 et 23 fois plus élevées que des souches d'autres ribotypes ;
- Résistance aux macrolides (erythromycine) et aux fluoroquinolones (moxifloxacin, gatifloxacin et levofloxacin).

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



**Traitements des  
infections  
*a c. difficile***

## 6-TRAITEMENTS DES INFECTIONS A C. DIFFICILE :

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

- Inhiber directement *C. difficile* (antibiotiques)
- Empêcher la colonisation (probiotiques et souches non toxigènes de *C. difficile*)
- Neutraliser les toxines de *C. difficile* (chélateurs)
- Stimuler l'immunité spécifique anti *C. difficile* (immunothérapie passive et vaccins) Les traitements sont considérés comme efficaces lorsqu'il y a une diminution de la fréquence des diarrhées, ou lorsque les selles deviennent plus consistantes ainsi que lorsque les paramètres de sévérités de l'ICD (clinique, laboratoire) s'améliorent et qu'il n'y a pas de nouveau signe de colite sévère qui se développe. Cette réponse au traitement doit être observée tous les jours pendant minimum 3 jours afin de pouvoir conclure à l'efficacité du traitement [45]. Néanmoins, même après ce début de réponse clinique au traitement, cela peut prendre des semaines pour que la consistance et la fréquence des selles redeviennent véritablement normales.

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

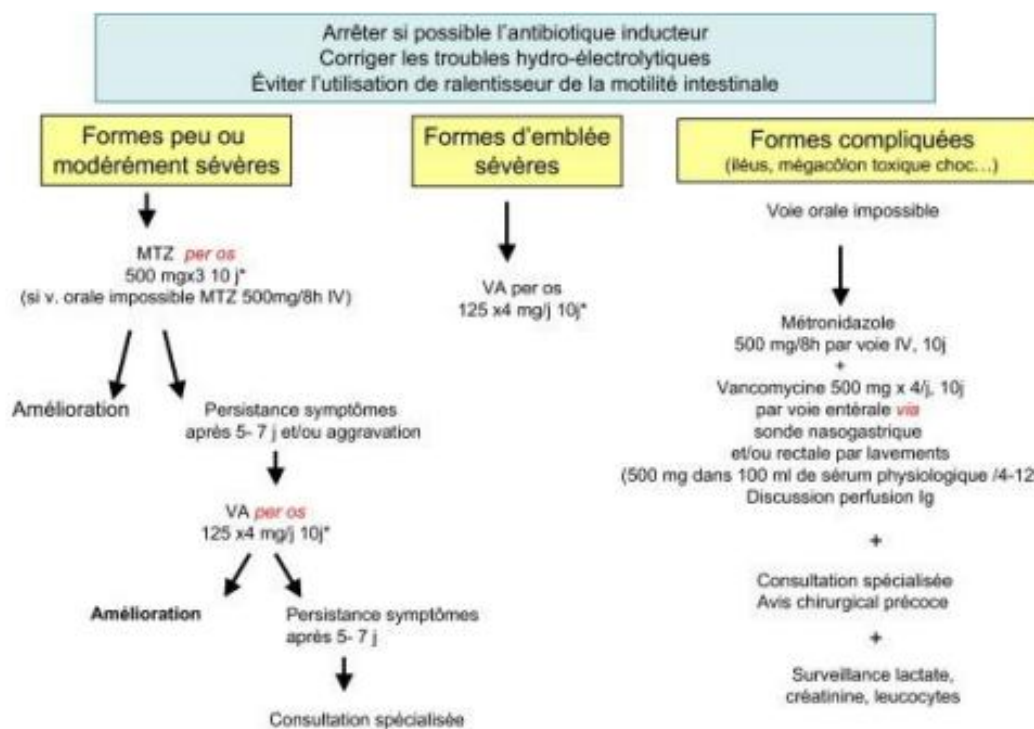
En cas d'infection à *C. difficile*, la première mesure de base en est l'arrêt du ou des antibiotiques incriminés. L'altération du microbiote est en effet un élément majeur dans la survenue d'ICD. Après l'arrêt de l'antibiotique, la restauration rapide du microbiote intestinal va permettre la guérison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

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

Il est également recommandé d'arrêter la prise d'agent antipéristaltique comme le loperamide ou le diphenoxylate qui sont responsables d'une stase intestinale et donc potentiellement une rétention toxique, cela peut en effet aggraver le tableau clinique [15]. Si nécessaire, il faut aussi envisager une rééquilibration hydro-électrolytique grâce à des solutés de réhydratation orale.

Si les symptômes persistent, les traitements actuels recommandés sont le métronidazole ou la vancomycine. Les directives européennes recommandent en effet en cas de symptômes sévères ou persistants, lorsque l'ICD survient chez un patient fragilisé ou lorsque l'interruption de l'antibiothérapie responsable n'est

pas possible, de mettre en place un traitement spécifique à base de métronidazole per os (500mg 3x/j) pendant 10 à 14 jours ou bien de vancomycine (125mg, 4x/j) pendant 10 à 14j. Le métronidazole est souvent préféré grâce à de son faible coût et son absence de risque de sélectionner des entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) [45]. Il est efficace à entrainer une réponse clinique. Le métronidazole est généralement recommandé pour les ICD de sévérité faible et la vancomycine pour les ICD de sévérité importante (Figure 21) [52]. Aux USA en outre, seule la vancomycine est recommandée.



**Figure 21:** Traitement d'un premier épisode ou d'une première récurrence d'infection à *C. difficile* [15].

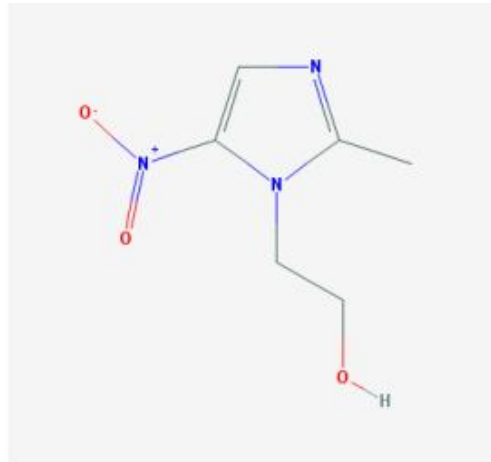
Les résultats des études comparant l'efficacité respective du métronidazole et de la vancomycine sont discordants. Certaines ne montrent pas de différence significative (53,54). D'autres au contraire montrent une amélioration clinique supérieure avec la vancomycine (45,55). De plus, une analyse rétrospective de patients hospitalisés avec ICD démontre que le temps de réponse symptomatique est significativement plus court chez les patients sous vancomycine (3 jours) que chez les patients sous métronidazole (4.6 jours) [45], et que le risque de mortalité à trente jours est plus faible chez les patients sous vancomycine pour les ICD sévères [56]. L'interprétation des différents essais randomisés comparant les différents traitements doit être faite de façon prudente et critique, car :

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

### **6.1.1 Métronidazole :**

Anti infectieux de la famille des nitro-5-imidazolés (Figure 22), il a une action antibactérienne et antiparasitaire. Son mécanisme d'action n'est pas encore

déterminé de façon précise. L'hypothèse actuelle est que dans les micro-organismes anaérobies, le métronidazole va être converti en sa forme active et se lier à l'ADN et aux protéines, cela va empêcher la formation d'acides nucléiques et conduire à la mort cellulaire des micro-organismes. La concentration critique qui sépare les souches sensibles des souches résistantes est de 2 mg/l [57].



**Figure 22:** Structure chimique du Métronidazole [2]

L'absorption du métronidazole par la muqueuse digestive est rapide, ce qui explique les concentrations très faibles voire inexistantes trouvées dans les fèces. L'injection de 500 mg de métronidazole par voie veineuse après perfusion unique donne un pic moyen de 18 µg/ml à la fin d'une perfusion de 20 minutes. Le renouvellement de la perfusion toutes les 8 heures donne un pic moyen identique, et toutes les 12 heures un pic moyen de 13 µg/ml. La diffusion du métronidazole est rapide et importante dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, le liquide céphalo rachidien, la salive, le liquide séminal, les sécrétions vaginales. Le métronidazole se concentre essentiellement au niveau du foie et de la bile. Sa concentration colique est faible, et l'excrétion se fait notamment par voie urinaire [57].

Les concentrations de métronidazole sont plus élevées chez les patients diarrhéiques (0,8– 24 µg/g), cela pourrait s'expliquer par l'augmentation de la vitesse du transit qui va empêcher le métronidazole d'être entièrement absorbé par la muqueuse digestive. Cette absorption va être à l'origine d'effets secondaires : nausées, vomissements, goûts métalliques, éruptions ou rash cutanés, effet antabuse lors de la prise d'alcool, et exceptionnellement des signes cutanéomuqueux (urticaires, prurit) et des signes neurologiques (céphalées, vertiges). De rares cas de neuropathie périphérique en cas de traitement prolongé ont également été reportés. De plus, on peut observer une coloration brun-rougeâtre des urines due à la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du produit [57].

Jusqu'à l'apparition du clone hypervirulent 027 dans les années 2000, l'efficacité du métronidazole per os retrouvé dans différents essais cliniques était d'environ 95%. Depuis l'émergence de ce clone hypervirulent 027, en raison de la sévérité plus importante des infections rapportées, les études les plus récentes montrent une augmentation des échecs thérapeutiques avec le métronidazole [15].

Plusieurs équipes ont montré des souches de sensibilité diminuée ou résistantes au métronidazole. En 2005, Musher et al. ont démontré que les CMI du métronidazole par rapport aux souches isolées d'échecs cliniques n'étaient pas différentes de celles qui ont répondu au traitement [54]. En 2005, une étude européenne a montré que les souches de *C. difficile* analysées étaient inhibées par 0,5 µg/mL de métronidazole. Une équipe espagnole a montré en 2008 une résistance au métronidazole de 6,3% des souches isolées dans leur hôpital [58]. Une étude réalisée aux USA en 2016, a même trouvé une résistance au

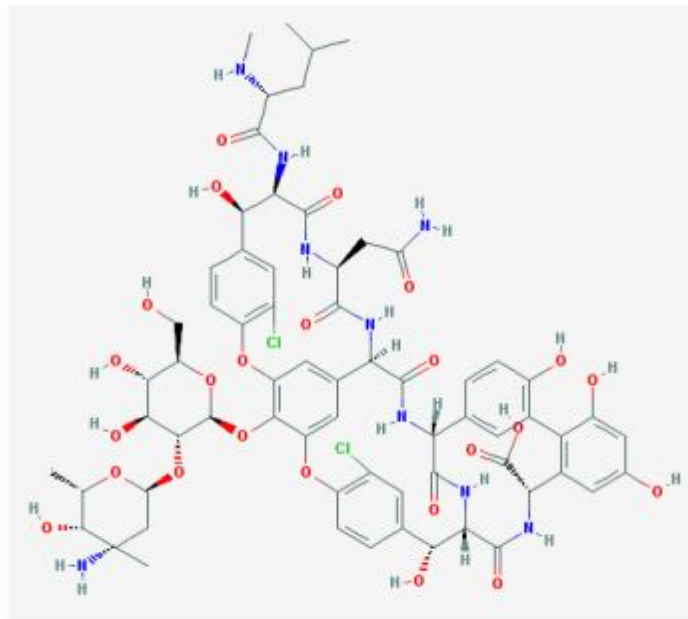
métronidazole de l'ordre de 47.5% [59]. En revanche, dans une étude réalisée la même année par Kociolek, il n'y avait pas de souches résistantes au métronidazole. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée aux USA sur des selles qui avaient été congelées. La concentration critique utilisée pour le métronidazole était basée sur celle du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et non pas sur celle de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). S'agissant de la seule étude qui ne montre pas de résistance au métronidazole, il serait intéressant de refaire une étude pour mieux comprendre ce résultat [60].

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

Il y a moins de données sur l'administration intra-veineuse du métronidazole. Mais des concentrations allant de 6,3 à 24 µg/g ont été retrouvées dans les selles des patients. L'élimination biliaire du métronidazole et son exsudation dans la lumière du colon à partir du compartiment sanguin sont suffisantes pour atteindre des taux thérapeutiques dans la lumière colique. [2]

### 6.1.2 Vancomycine :

La vancomycine (Figure 23) est un antibiotique glycopeptide dont l'activité bactéricide s'exerce par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. Il n'existe pas de résistance croisée entre la vancomycine et les autres familles d'antibiotiques [61]. La concentration critique qui sépare les souches sensibles des souches résistantes est de 2 mg/l. [2]



**Figure 23:** Structure chimique de la vancomycine [2]

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

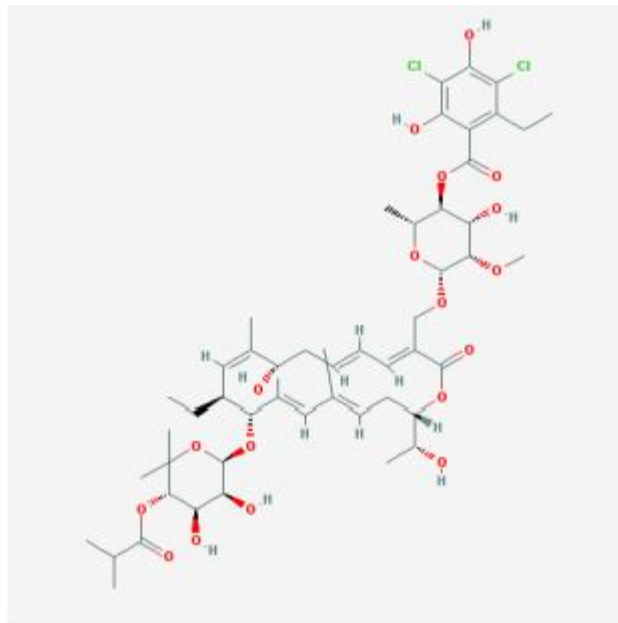
In vitro, la CMI de la vancomycine sur *C. difficile* varie entre 0,75 et 2 µg/mL. Une étude a montré que 3% des souches avaient une sensibilité diminuée à la vancomycine sans pouvoir toutefois établir un rapport avec les échecs cliniques [15]. Les concentrations de vancomycine mesurées dans les selles vont jusqu'à 3100 µg/g, ce qui suggère que les niveaux de résistance n'ont probablement pas de conséquence clinique majeure.

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

L'efficacité clinique de la vancomycine est démontrée en cas de première ICD, toutefois un taux de récurrence de 20% a été montré dans plusieurs études [62]. Les inconvénients majeurs de la vancomycine sont un coût élevé, l'absence de la forme orale en France, et le risque potentiel d'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine (VRE).

### 6.1.3 Fidaxomicine :

La fidaxomicine (Figure 24) est un antibiotique de type lactone macrocyclique à spectre étroit. La fidaxomicine est bactéricide et inhibe la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase bactérienne. Comme les rifamycines, la fidaxomicine va agir en inhibant la transcription mais à un stade plus précoce. Elle inhibe la sporulation de *C. difficile* in vitro. La concentration critique clinique n'est pas pertinente car il s'agit d'un médicament à action locale. [2]



**Figure 24:** Structure chimique de la fidaxomicine [2]

Les CMI90 de la fidaxomicine et de son principal métabolite l'OP-1118, pour *C. difficile* sont respectivement de 0,25 mg/l et 8 mg/l.[63]. L'absorption digestive est très faible, et les études cliniques ont montré un faible impact sur la flore intestinale et un très bon profil de tolérance.

Les dernières études de comparaison entre la vancomycine et la fidaxomicine datant de 2017 semblent montrer une efficacité thérapeutique supérieure de la fidaxomicine pour des ICD faibles à modérées [53]. De plus, la fidaxomicine permet d'obtenir un taux plus faible de récurrences après traitement [62].

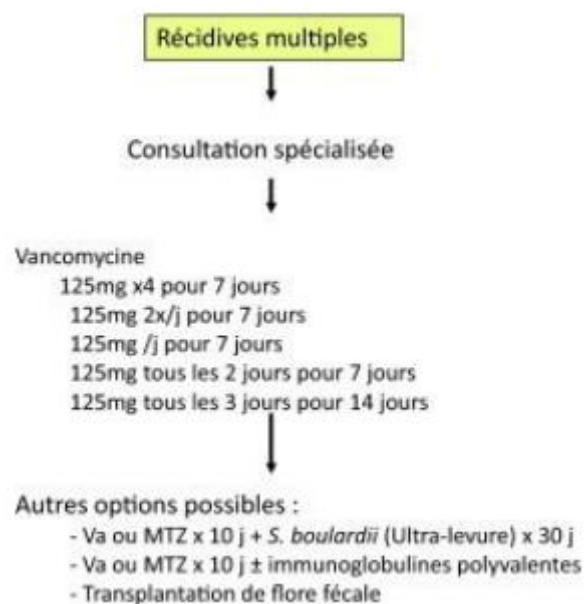
Les points forts de la fidaxomicine sont sa spécificité sur les bactéries à Gram positif tout en préservant l'activité barrière du microbiote intestinal, sa forte concentration dans les selles après une administration orale (non absorption) et son action régulatrice sur la sporulation et la régulation des toxines. Néanmoins, en raison de son coût élevé (supérieur au métronidazole et à la vancomycine), ce traitement est surtout recommandé chez les patients à fort risque de rechute [64]. Depuis 2011 la fidaxomicine est autorisée en Europe pour le traitement contre *Clostridium difficile*.

Les différences d'efficacité entre ces trois traitements antibiotiques sont faibles, et le métronidazole reste le traitement de choix du fait de son coût plus faible que tous les autres antibiotiques actuellement sur le marché [53].

## **6.2. Traitement des récurrences :**

On considère qu'il y a une récurrence lorsque les symptômes de l'épisode précédent ont été guéris à la fin du traitement initial, et lorsque l'ICD ré-intervient dans les 8 semaines après le début de l'épisode précédent. En pratique, il est difficile de différencier une rechute d'une récurrence (retour des symptômes d'une infection à *C. difficile* déjà présente ou réinfection par une souche différente) [46].

Une récurrence répond généralement bien à une nouvelle cure identique au traitement de base (métronidazole, vancomycine ou même simple arrêt de l'antibiotique en cause). Toutefois quelques patients vont avoir des récurrences multiples qui vont être un vrai challenge thérapeutique. Il n'y a pas d'approche consensuelle pour ces patients mais des schémas thérapeutiques ont été proposés (Figure 25). Ils devraient théoriquement éradiquer progressivement toutes les formes sporulées de *C. difficile*. En effet, lors de l'arrêt du traitement à la vancomycine, les formes sporulées vont pouvoir retourner à l'état végétatif puis être tuées lors de la dose suivante de vancomycine. Ainsi il est recommandé d'administrer la première semaine: 125mg/4 fois par jour, la deuxième semaine: 125mg/ 2 fois par jour, la troisième semaine: 125mg par jour, la quatrième semaine: 125mg tous les 2 jours, et enfin la cinquième semaine: 125mg tous les 3 jours.



**Figure 25:** Traitements des récurrences multiples d'infections à *Clostridium difficile* [15]

### **6.2.1 Fidaxomicine :**

La fidaxomicine a été reconnue pour avoir une efficacité similaire à la vancomycine pour résoudre les rechutes d'infections à *C. difficile*. De plus, les dernières études montrent que la fidaxomicine diminue le risque d'une récurrence aux ICD après une première rechute [65] [66]. Néanmoins sachant qu'il n'y a pas d'essais contrôlés randomisés prospectifs de l'efficacité de la fidaxomicine chez les patients à multiples récurrences d'ICD, la vancomycine reste le traitement de référence en cas de rechutes.

### **6.2.2 Combinaison de vancomycine et dérivés de la rifamycine :**

Plusieurs études depuis 1987 montrent l'efficacité d'une combinaison de vancomycine et de rifampicine après des rechutes non contrôlées réfractaires à la vancomycine et au métronidazole [15]. De plus récentes études ont également montré l'efficacité de traitement par vancomycine puis par rifaximine 400 à 800 mg par jour pendant deux semaines. Toutefois, une émergence de résistance à la rifaximine de l'ordre de 14.5% dans le traitement des ICD semble limiter son utilisation future [15]

## **6.3. Autres antibiotiques :**

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

### **6.3.1 Teicoplanine :**

Antibiotique glycopeptique bactéricide, il est administré à une posologie de 100 à 200 mg deux fois par jour. La teicoplanine semble plus efficace que la

vancomycine pour le traitement des ICDet semble permettre également un taux de rechutes plus faible [15]. Les plus récentes études semblent montrer que le teicoplanine peut être la molécule de choix pour les ICD modérées à sévères. La teicoplanine a des taux de rechute plus faibles que l'acide fusidique, et des taux également plus faibles de persistance des toxines à la fin de la thérapie comparé à l'acide fusidique et au métronidazole [67]. Toutefois, les évidences étant faibles, d'autres études sont recommandées. De surcroit, la teicoplanine étant un antibiotique peu cher, une étude comparant l'efficacité des deux antibiotiques les moins chers : le métronidazole et le teicoplanine serait intéressante afin d'établir une recommandation claire [53].

### **6.3.2 Bacitracine :**

C'est un antibiotique polypeptidique qui a une activité contre les bactéries à Gram positif. La bacitracine a une bonne activité in vitro et est peu absorbée par la muqueuse digestive. Les études comparant la bacitracine à la vancomycine montrent une efficacité similaire mais la bacitracine élimine moins bien *C. difficile* et il va rester plus de spores de *C. difficile* dans les selles. Enfin, le taux de rechute est supérieur à 34%. Du fait de ces résultats décevants, de son prix élevé et de son goût désagréable, la bacitracine n'est pas recommandée dans les traitements des ICD sauf en cas d'allergie à la vancomycine ou au métronidazole [15]. De plus, les derniers essais ont rapporté une augmentation de la résistance à cette molécule et limite donc son intérêt clinique [67].

### **6.3.3 Acide fusidique :**

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

des ICD. Les traitements à l'acide fusidique per os (0.5 à 1 g/j, pendant sept à dix jours) semblent être associés à un plus fort taux de rechutes ainsi qu'à de plus nombreux effets indésirables (troubles gastrointestinaux) que la vancomycine ou le métronidazole [15]. Les derniers essais ont rapporté une augmentation de la résistance à cette molécule et limitent donc son intérêt clinique [67].

#### **6.3.4 Tigécycline :**

La tigécycline a un spectre d'action très large, et des petites études récentes montrent une efficacité de cette molécule dans le cas de sévères ICD récurrentes réfractaires au métronidazole et à la vancomycine [68]. Toutefois, de plus larges études sont nécessaires avant de vraiment proposer la tigécycline en traitement des ICD sévère récurrentes.

#### **6.3.5 Dérivés de la Rifamycine : Rifampicine, Rifaximine, Rifalazil :**

Les dérivés de la rifamycine ont une très bonne activité in vitro sur les souches de *C. difficile*. Antibiotique de la classe des rifamycine, la rifaximine possède un large spectre, c'est un antibactérien non absorbé utilisé pour le traitement des ICD moyennes à modérées résistantes au métronidazole (69) ou utilisé en traitement post-vancomycine chez les patients à multiples rechutes présentant des échecs aux traitements précédents [67]. Des résistances commencent à être rapportées dans la littérature ce qui pourra limiter leur intérêt et utilisation clinique dans le futur.

#### **6.3.6 Nitazoxanide :**

Habituellement utilisée contre les infections parasitaires digestives, cette molécule bloque les voies du métabolisme anaérobie et présente une bonne activité in vitro contre *C. difficile*. Deux tiers de la molécule sont sécrétés dans

les fèces sous forme de métabolite actif : le tizoxanide. Des essais comparant le nitazoxanide (500mg, deux fois par jours, pendant sept jours) au métronidazole ou à la vancomycine ont montré un taux de guérison clinique et de rechute similaire [70]. Il est également efficace pour traiter les patients en échec thérapeutique après le métronidazole et a montré une bonne efficacité clinique avec un taux de guérison de l'ordre de 66% [15].

#### **6.4. Probiotiques**

Les probiotiques sont des bactéries non pathogènes vivantes capables de coloniser l'intestin humain et lorsqu'ils sont administrés chez l'homme, d'apporter un effet bénéfique pour la santé. L'utilisation de probiotiques permet la reconstruction de la flore de la barrière colique ce qui empêche la croissance de *C. difficile* et est susceptible d'entraîner une réduction des diarrhées associées aux antibiotiques [71]. Certains probiotiques ont également d'autres mécanismes d'actions, comme la production de bactériocines, la stimulation de la réponse immunitaire, la production de protéases détruisant les toxines ou l'interférence avec le site de fixation des toxines [72].

Le probiotique est administré en complément du traitement antibiotique standard pour le traitement ou la prévention des rechutes [73]. Toutefois les probiotiques sont à utiliser avec précaution dû à de potentiels transferts de micro-organismes.

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

#### **6.4.1 *Saccharomyces boulardii* :**

Le probiotique qui semble avoir le plus de potentiel en tant qu'adjuvant de traitement des rechutes d'ICD est *Saccharomyces boulardii*. Le mécanisme d'action de *S. boulardii* dans les ICD est la sécrétion d'une protéase qui va détruire les toxines A et B de *C. difficile* et également inhiber les sites de fixation des récepteurs [74]. *S. boulardii* est efficace pour lutter contre les rechutes lors de premiers cas d'infection à *C. difficile*, mais son efficacité pour lutter contre les rechutes chez des patients à multiples ICD n'est pour l'instant pas démontrée [74].

#### **6.4.2 *Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)* :**

C'est une souche résistante aux acides et aux biles isolées des fèces humaines, très utilisée surtout dans la population pédiatrique. Ce probiotique améliore l'immunité intestinale et entraîne une diminution des défauts de perméabilité intestinale. Les études montrent une diminution des risques d'ICD, notamment chez les enfants avec l'utilisation de ce probiotique [74]

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

Les différentes souches constituant ce probiotique ont une activité antimicrobienne contre les isolats de *C. difficile* et neutralisent ses toxines in vitro. Dans différents essais et analyses rétrospectives, cette combinaison a montré une efficacité pour lutter contre les ICD, les patients traités par ce probiotique avaient un taux plus faible d'incidence d'ICD que les patients sous placebo [74].

Toutefois, du fait du manque d'études sur le sujet et du risque potentiel d'infection sanguine, l'administration systématique de probiotique en même temps qu'un antibiotique pour traiter une rechute ou un premier épisode d'ICD n'est pas recommandé d'après les dernières recommandations européennes [45]

### **6.5. Anticorps monoclonaux :**

Un des facteurs de risque majeur de développer une ICD est la présence d'un faible taux d'anticorps contre la toxine A de *C. difficile*. Les immunoglobulines ont donc été étudiées dans le traitement et la prévention des ICD. Il s'agit majoritairement de gammaglobulines polyvalentes humaines administrées par perfusion de 200 à 400 mg/kg sous forme de dose unique ou répétée. Les IgG antitoxine A vont passer dans la lumière intestinale suite à l'inflammation colique. Ce traitement, qui a prouvé son efficacité dans le traitement des formes sévères d'ICD et des colites réfractaires à *C. difficile*, est toujours donné en complément d'un traitement standard de métronidazole ou vancomycine [75]. Différentes études ont été réalisées pour étudier l'efficacité, la posologie, la fréquence et le délai d'administration des IgG. Le taux de succès thérapeutique est variable d'une étude à l'autre, ce qui ne permet pas à l'heure actuelle de donner un consensus scientifique clair et précis sur l'utilisation de ce traitement dans la lutte contre les ICD [76]. Des études ont montré que l'administration d'IgA sécrétoires extraites de vaches immunisées par les toxines A et B, per os pendant 15 jours, suite à un traitement standard permet de réduire fortement les taux de rechutes.

En 2010, une étude multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo a démontré l'intérêt de l'utilisation de deux anticorps monoclonaux contre les toxines A et B pour la prévention secondaire des ICD. Cette étude a montré que

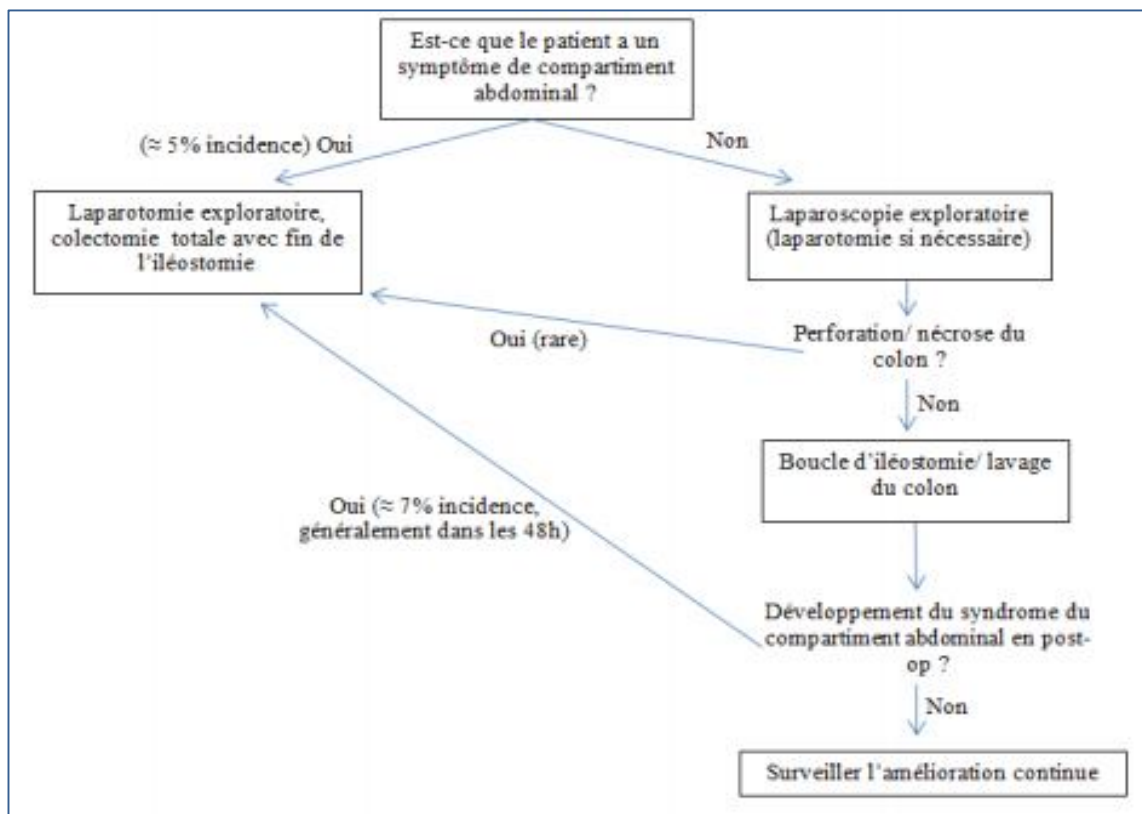
des patients traités par métronidazole ou vancomycine, et après avoir reçu une perfusion d'immunoglobulines (10m/Kg) avaient des taux de récurrences uniquement de 7% alors que le groupe placebo avait un taux de récurrences de 25%. Ce traitement par anticorps semble efficace quel que soit l'antibiotique utilisé, qu'il s'agisse d'une souche 027 ou non, d'un premier épisode ou de multiples récurrences [77].

Le bezlotoxumab est une solution injectable qui a été approuvée par la FDA en octobre 2016 et qui est en cours d'évaluation auprès de l'EMA. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain IgG, qui se lie à la toxine B de *C. difficile*, inhibe la liaison de la toxine B aux colonocytes et neutralise la toxine. Il est notamment indiqué pour réduire les récurrences d'ICD chez les patients à fort risque d'ICD [78].

## **6.6. Chirurgie**

Pour les cas compliqués d'infections à *C. difficile*, la chirurgie peut être recommandée. L'opération chirurgicale est en effet nécessaire chez les patients avec des ICD fulminants qui n'ont pas répondu aux traitements, et qui évoluent vers une toxicité systémique, une dilatation toxique du colon, ou une perforation intestinale. La colectomie partielle avec préservation du rectum et confection d'une iléostomie de dérivation est le traitement opératoire standard pour les cas de colite fulminante. Une revue systématique des études a montré que l'opération la plus commune chez les patients avec des ICD était la colectomie totale avec la réalisation d'une iléostomie de dérivation (Figure 26) [7]. Le taux de mortalité suite à des chirurgies d'urgence d'une ICD compliquée est de l'ordre de 19 à 71% suivant l'état clinique du patient au moment de la chirurgie [79]. Néanmoins, une colectomie en cas d'ICD fulminant est associée à une

mortalité moins importante et reste préférable plutôt que de continuer le traitement médical actuel lorsqu'il n'y a pas d'amélioration du patient. Plus la colectomie sera réalisée tôt, plus les chances de survie seront importantes [7]. Les facteurs de risque de mortalité suite à une colectomie sont : le développement de choc (besoin de vasopresseur), l'augmentation des lactates ( $\geq 5\text{mM}$ ), les changements d'état mental, l'insuffisance rénale, et le besoin en préopératoire d'intubation ou ventilation.



**Figure 26:** Schéma de la stratégie opératoire en cas d'ICD sévère [7]

Des stratégies moins invasives sont à l'étude afin de préserver le colon. Une étude a démontré qu'une boucle d'iléostomie et un lavage du colon suivi par l'administration par intraveineuse de métronidazole et de vancomycine est une alternative efficace à la colectomie totale. De plus, cette méthode entraîne une

réduction de la mortalité dans les cas d'ICD sévère [80]. Cette approche chirurgicale consiste à une création d'une boucle d'iléostomie par laparoscopie. Le colon va ensuite être lavé par l'iléostomie avec un volume élevé de polyéthylène glycol 3350 ou avec une solution d'électrolyte et l'effluent collecté via un drainage rectal. Un cathéter va être placé dans le membre efférent de l'iléostomie afin d'administrer la vancomycine. Le patient recevra en plus du métronidazole par voie intraveineuse pendant 10 jours. Cette stratégie est considérée comme traitement alternatif à la colectomie totale uniquement chez certains types de patients (déconseillé pour les patients avec des risques de colons ischémiques, nécrose ou perforation).

## **6.7. Transplantation de microbiote fécal :**

### **6.7.1 Généralités sur la transplantation :**

La transplantation fécale est l'administration d'une dilution de flore fécale d'un donneur sain par sonde gastrique ou par lavements à un patient afin de le traiter contre une pathologie. Bien que difficilement acceptable par les patients, elle est particulièrement efficace pour traiter les colites réfractaires ou les multiples rechutes. Les avantages de la transplantation fécale ont été observés dès 1958, mais du fait de sa difficile acceptation chez les patients, elle n'est encore que peu utilisée. De nombreuses études ont pourtant montré que les patients avec des récurrences d'ICD avaient un microbiote intestinal perturbé, et que la réintroduction de bactéries normales par le donneur de selles va justement corriger cette disproportion en rééquilibrant la flore intestinale et en restaurant la résistance à la colonisation [52].

Vu l'état actuel des connaissances et l'absence d'un rapport clair bénéfice-risque, la transplantation fécale en France est uniquement réservée aux situations graves ou rares, en cas d'échec de traitement conventionnel ou en absence d'alternative thérapeutique disponible et appropriée. Le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF) recommande cette procédure après la seconde récurrence [81]. Il n'existe pas de situation contre-indiquant la transplantation même chez les patients immunodéprimés [81].

### **6.7.2 Déroulement d'une transplantation :**

Le microbiote fécal est considéré comme un médicament, sa préparation doit donc être réalisée sous la responsabilité de la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé en France [42].

Le traitement se déroule en trois étapes (Figure 27):

#### **❖ Une antibiothérapie :**

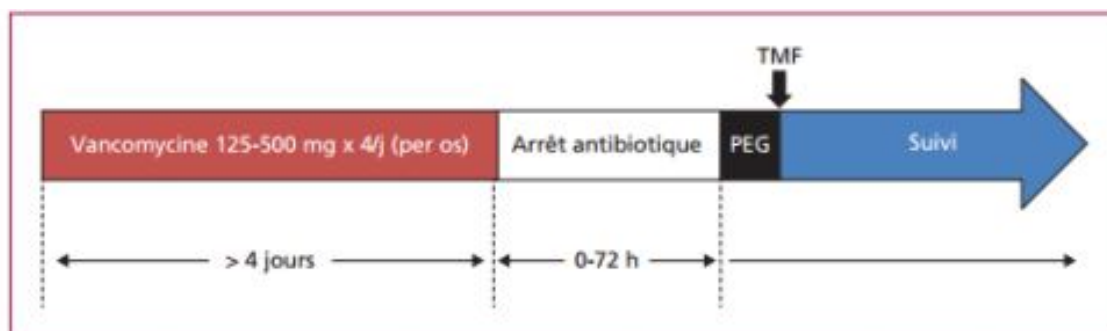
Généralement par vancomycine per os pendant 4 jours minimum avant la transplantation. Un délai de 24 à 72h entre la fin de la vancomycine et la transplantation peut être respecté mais n'est pas obligatoire. Des études sont en cours pour utiliser la fidaxomicine en prétraitement.

#### **❖ La préparation colique :**

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

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

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



**Figure 27:** Séquence thérapeutique de la transplantation [81]

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

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

<sup>1</sup> Afin d'éviter le portage de bactéries multirésistantes - cf. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des «Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes» (BHRE), Haut Conseil de Santé Publique, Juillet 2013  
<sup>2</sup> En l'absence d'arguments scientifiques, il convient de ne pas inclure les mineurs, en application des principes généraux régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain (art. L. 1241-2 du CSP) et de l'art. L. 1121-7 du CSP applicable dans le cadre des recherches biomédicales  
<sup>3</sup> Pour des raisons d'efficacité : le microbiote pouvant être altéré  
<sup>4</sup> Chez le sujet âgé d'une part, le microbiote peut être modifié et d'autre part, le risque de co-morbidités est plus important  
<sup>5</sup> D'une part, les personnes obèses présentent un microbiote modifié et d'autre part, de premiers résultats précliniques ont montré qu'il est possible de transférer via le microbiote des pathologies telles que l'obésité et le diabète

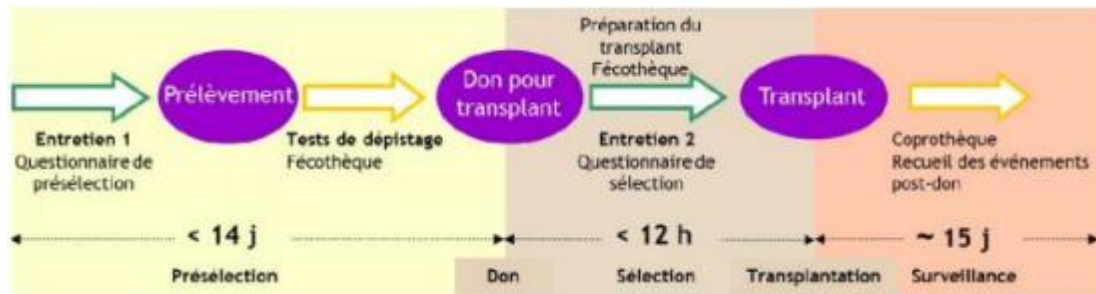
**Tableau VII:** Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles) [42]

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

**Tableau VIII:** Questionnaire de sélection/ Evènement depuis la visite de présélection [42]

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

Le délai entre les selles du dépistage et les selles fraîches pour le don doit être le plus court possible. Pour le don, les selles doivent être moulées et l'examen macroscopique doit être normal, c'est-à-dire une absence d'urine, de sang et de pus. La chronologie de la transplantation est résumée en Figure 28.



**Figure 28:** Chronologie de la transplantation du microbiote fécal en absence de congélation [42]

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

En 2017, l'ANSM a renforcé les mesures de sécurité pour la transplantation fécale [42]:

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

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

### **6.8. Traitement des porteurs asymptomatiques :**

Il n'y a pas d'intérêt à traiter les patients porteurs asymptomatiques. Premièrement, ces patients porteurs ne sont pas plus à risque de faire une infection à *C. difficile*. Deuxièmement le métronidazole et la vancomycine ne sont pas efficaces pour éliminer définitivement *C. difficile* [82]. Enfin les porteurs asymptomatiques sont une source de dissémination beaucoup plus faible que les porteurs symptomatiques.

### **6.9. Traitement des ICD chez l'enfant :**

Comme chez l'adulte, la première mesure à prendre est l'arrêt de l'antibiothérapie incriminée. Les ICD étant généralement faibles à modérées chez les enfants, cette mesure est généralement suffisante. Les ICD pédiatriques semblent mieux répondre au métronidazole et les ICD chez les adultes à la vancomycine [16]. Le traitement de référence sera donc le métronidazole par voie orale à une dose de 30mg/kg/jour en quatre administrations pendant 10 à 14 jours [83]. Dans le cas d'ICD sévères ou de récurrences fréquentes, la vancomycine sera la molécule de choix avec une posologie de 40mg/Kg/jour en 4 administrations. Les rechutes d'ICD ne sont toutefois que rarement reportées chez les enfants [22].

Une méta-analyse de 2013 a mis en évidence que l'utilisation de probiotiques, notamment les souches de *S. boulardii* et de *L. rhamnosus* GG permettait de réduire significativement les ICD chez les enfants (16,72). Le probiotique le plus utilisé dans les traitements des ICD chez l'enfant est le *Lactobacillus rhamnosus* GG [74].

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

### 6.10. Recommandations :

En 2014, la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) a fait un schéma (Figure 29) qui regroupe les différents traitements contre les ICD actuellement disponibles et recommandés, en incluant la qualité des preuves (QoE : de I à III) et la force des recommandations (SoR : de A D).

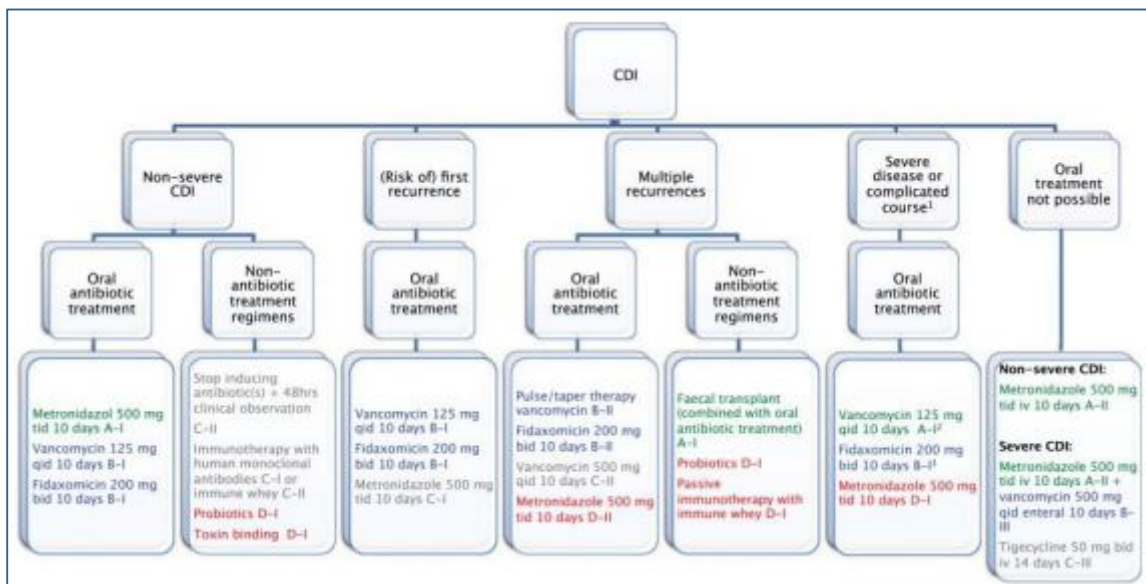


Figure 29: Recommandations générales de l'ESCMID 2014 [45]

A noter :

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

(SoR) A = vert (forte recommandation)

(SoR) B = bleu (recommandation moyenne)

(SoR) C = gris (faible recommandation)

(SoR) D = rouge (non recommandé)

### **6.11 Traitements en cours de développement :**

Il y a 20 ans, l'intérêt de développer de nouveaux traitements était très faible dû à la bonne réponse clinique au métronidazole et à la vancomycine. Les récurrences étaient fréquentes mais aisément gérables et les cas d'ICD sévères étaient très peu fréquents. Depuis l'émergence du nouveau clone hypervirulent 027, la résistance aux traitements actuels ainsi que les risques de rechutes ou récurrences n'ont cessé d'augmenter et de poser des difficultés [67].

Cela pousse les chercheurs et laboratoires pharmaceutiques à trouver de nouvelles solutions de traitements et de nouveaux schémas thérapeutiques pour lutter contre les infections à *C. difficile* [84].

D'après la plateforme de recherche clinicaltrial.gov au 24 juillet 2017, il y a 240 études cliniques sur *Clostridium difficile* dont 44 en cours de recrutement et 13 qui n'ont pas encore commencé leurs recrutements [85].

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

**Tableau IX: Essais cliniques en cours sur *C. difficile* [85]**

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

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

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

#### **6.11.1 Cadazolid :**

Parmi les molécules en voie de développement, le cadazolid, antibiotique de la famille des oxazolidinones a eu des résultats encourageants en phase I et II, toutefois les résultats de phase III sortis en juin 2017 sont mitigés et le laboratoire pharmaceutique fait de plus amples recherches [86]. Cet antibiotique agit en inhibant la synthèse des protéines de *C. difficile*, entraînant la suppression de la production de toxines [87].

#### **6.11.2 Ramoplanine :**

L'action de la ramoplanine s'apparente à l'action de la vancomycine. Cette bactérie va bloquer la biosynthèse du peptidoglycane de la paroi de *C. difficile* en inhibant la conversion du lipide I en lipide II. Il va notamment agir sur des bactéries résistantes à la vancomycine. Cet antibiotique est toujours en phase expérimentale [88].

#### **6.11.3 Surotomycine :**

C'est un lipopeptide bactéricide administré par voie orale. Les essais de phase 2 ont démontré une efficacité similaire à la vancomycine et un taux de récurrences beaucoup plus faible [89]. Toutefois les essais de phase 3 n'ont pas démontré une non infériorité de la surotomycine par rapport à la vancomycine [90].

#### **6.11.4 Tolevamer :**

C'est un traitement particulièrement intéressant, car il s'agit d'un traitement non antibiotique. Il s'agit d'un polymère anionique à haut poids moléculaire qui va se lier avec les toxines A et B et les neutraliser [91,92]. D'après des études de 2006, il a la même efficacité que la vancomycine dans les ICD moyennes à sévères, et semble associé à un faible taux de récurrence [15]. Il a aussi été associé à une augmentation de risque d'hypokaliémie. Mais des études plus récentes de 2014, l'associent à une infériorité clinique comparé aux antibiotiques déjà sur le marché [93]. Toutefois même s'il est inférieur cliniquement, son utilité pour réduire le taux de récurrences des ICD reste intéressante [15].

A decorative graphic consisting of a vertical green line on the left and a horizontal green line at the top. Two clusters of green circles of varying sizes are positioned at the top-left and bottom-left corners of the intersection. A large, rounded green rectangle is centered on the right side of the horizontal line.

**Prévention  
et contrôlé des ICD**

## **7-PREVENTION ET CONTROLE DES ICD**

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

### **7.1. Prévention de la transmission horizontale**

Les ICD nosocomiales surviennent généralement suite à un traitement antibiotique. La prévention des ICD repose donc principalement sur une politique raisonnée d'utilisation des antibiotiques, mais d'autres moyens de prévention peuvent également être mis en place afin de diminuer les transmissions horizontales. Ces mesures d'hygiène passent par la mise en place de précautions contact, le port des gants, l'isolement en chambre seul, le lavage des mains à l'eau et au savon (les solutés hydro-alcooliques sont inefficaces sur les spores de *C. difficile*), le bionettoyage au moins quotidien de la chambre du patient avec un produit sporicide (eau de javel à 0,5%), l'utilisation de petit matériel à usage unique, .... Il faut également privilégier l'information des patients et l'éducation du personnel.

#### **7.1.1 Politique de la prescription raisonnée des antibiotiques**

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

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

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

La réduction de prise ou de la durée de traitement par antibiotique, particulièrement des antibiotiques à haut risque, semble efficace pour diminuer l'incidence des ICD [20].

### **7.1.2 Traitements des sujets asymptomatiques**

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

### **7.1.3 Les probiotiques**

Les probiotiques sont utilisés en association dans le traitement des ICD mais également en prévention des ICD. Une méta-analyse démontre que l'utilisation de probiotiques en prévention des ICD semble entraîner une réduction importante des ICD sans pour autant augmenter les effets indésirables [94].

### **7.1.4 Vaccination**

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

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

#### **7.1.4.1 Essai de Sanofi Pasteur :**

Il s'agit d'un essai clinique de phase 3 qui a pour objectif d'évaluer l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité d'un vaccin pour la prévention des ICD. C'est un essai qui a été lancé en août 2013 aux Etats-Unis et qui est maintenant en cours dans plus de 20 pays dans le monde, sur 16 500 patients, contre placebo. Pour rentrer dans l'étude, les patients doivent remplir les critères de l'un des deux groupes [85]:

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

Le candidat vaccin de Sanofi Pasteur est un vaccin anatoxine (comme le vaccin contre le tétanos et la diphtérie) qui cible les toxines produites par *C. difficile*. Il va stimuler le système immunitaire du sujet afin qu'il lutte contre les toxines lors d'une exposition à *C. difficile* et pourrait prévenir des futures ICD [95]. La population cible de ce vaccin est composée d'adultes à risque, notamment les personnes âgées devant subir des interventions chirurgicales programmées, les patients en institution de long séjour, ainsi que les adultes qui ont des comorbidités qui nécessitent régulièrement des antibiotiques.

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

#### **7.1.4.2 Essai de Pfizer :**

En janvier 2017, Pfizer a annoncé que l'essai de phase II sur le vaccin contre *C. difficile* avait été positif d'après les premières analyses. L'essai de phase III a donc été lancé en mars 2017. C'est un essai sur environ 16 000 sujets contre placebo, les critères d'inclusion et d'exclusion sont moins exigeants que pour l'essai de Sanofi Pasteur. Il s'agit d'un vaccin recombiné en trois doses qui va stimuler les anticorps contre les toxines A et B [85]. La FDA a autorisé Pfizer en 2014 à faire partie du programme accéléré (fast-track).

#### **7.1.4.3 Essai de Valneva :**

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

#### **7.2 Contrôle des ICD :**

Un des éléments primordiaux pour la prise en charge des ICD est la rapidité du diagnostic. Une fois l'ICD identifiée, des mesures de protection doivent être mises en place le plus rapidement possible: isolement géographique, précautions d'hygiène supplémentaires (type « contact »), traitement cible. Cela peut permettre non seulement de diminuer l'intensité de la diarrhée, mais en plus de limiter la diffusion de *C. difficile* au sein d'un service. Cette mise en place de précautions supplémentaires doit aussi s'accompagner d'informations aux personnels soignants, au malade et à ses proches pour les informer des risques de transmission manuportée de *C. difficile*. Une signalisation claire avec les précautions à observer doit être mise sur la porte [3], et dû à la forte résistance des spores de *C. difficile* dans l'environnement, il faut également appliquer des mesures de désinfection spécifiques.

L'environnement hospitalier est fréquemment contaminé par des spores de *C. difficile*, avec des taux de contamination variant de 9.7% à 58 % [18]. Ce taux est variable en fonction de la méthode utilisée pour prélever les échantillons, de la qualité des désinfectants et de la présence ou non de diarrhée chez le patient.

Le taux de contamination est plus important chez les patients ayant une ICD, que chez les patients asymptomatiques porteurs de *C. difficile*. Il est important de noter que des spores de *C. difficile* ont également été retrouvées dans la chambre de patients testés négativement à *C. difficile*, ce qui suggère une persistance des spores d'un ancien patient infecté. Cette persistance de spores semble contribuer à augmenter le risque de transmission inter-patients [17].

Le réel impact de l'environnement comme réservoir de *C. difficile* et son rôle dans l'infection du patient n'est pas encore clair, car il est difficile de déterminer si la contamination environnementale est une cause ou une conséquence de la diarrhée. Les spores de *C. difficile* peuvent survivre des semaines voire des mois sur des surfaces inertes [18].

### **7.2.1 Isolement géographique :**

Afin d'éviter des transmissions croisées avec d'autres patients, les patients atteints d'ICD doivent être isolés dans des chambres individuelles ou regroupés dans le même secteur si l'isolement n'est pas possible. De surcroît, les diarrhées peuvent souvent être inattendues et explosives, ce qui entraîne une dissémination importante des spores de *C. difficile* dans l'espace [17]. Les mesures d'isolements sont donc nécessaires.

### **7.2.2 Renforcement de l'hygiène des mains :**

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

mécanique du lavage semble déjà efficace pour éliminer une partie des spores sur les mains des patients [3].

L'usage des gants est également important et a entraîné une baisse significative de l'incidence des ICD [3]. La fréquence de cultures positives de *C. difficile* sur les mains du personnel soignant est significativement liée à l'intensité de la contamination environnementale.

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

### **7.2.3 Surblouses :**

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

### **7.2.4 Matériel de soins :**

*C. difficile* est souvent isolée sur du matériel de soins tels que les machines à ultrasons, les oxymètre de pouls, claviers d'ordinateur, appareils de pression sanguine, stéthoscopes et lampes torche [18]. Il est donc préférable d'utiliser du matériel à usage unique ou individualisé chez les patients porteurs de *C. difficile*.

### **7.2.5 Désinfection des locaux :**

Le lit est le site le plus commun où l'on retrouve *C. difficile* et le sol est le lieu le plus contaminé en terme de nombre de colonies [17]. Les spores de *C. difficile*

sont également fréquemment retrouvées, sur les sièges des toilettes, éviers, boutons d'appel, rail de lit et téléphones.

Il y a un manque d'évidence considérant l'efficacité des détergents ou désinfectants pour le nettoyage des chambres des patients. Les désinfectants communément utilisés (comme les composés à base d'ammonium quaternaire) sont inefficaces pour éliminer *C. difficile* de l'environnement, il faut utiliser des désinfectants sporicides.

Les recommandations de différents pays diffèrent sur la désinfection des chambres. Les USA recommandent l'utilisation de l'hypochlorite ou de l'eau de javel uniquement en cas d'épidémies, alors que les guidelines européennes recommandent une désinfection journalière de l'environnement, avec un agent sporicide contenant idéalement du chlore, et une désinfection complète de la chambre une fois le patient sorti [18].

Plusieurs essais cliniques ont été effectués pour comparer les différents désinfectants dans la lutte contre les infections à *C. difficile*. Les solutions à bases d'hypochlorite semblent être les plus efficaces pour éliminer les spores et lutter contre les ICD [96] : hypochlorite, hypochlorite tamponné au phosphate, hypochlorite de sodium, eau de javel diluée. Un des désavantages de ces solutions est la nature corrosive de l'hypochlorite sur les surfaces métalliques, surtout si de fortes concentrations en chlorite sont utilisées. De plus, les produits contenant uniquement des hypochlorites ne sont pas efficaces pour enlever les matières organiques [96]. Des produits contenant une solution hypochlorite et un détergent pourraient être une alternative.

D'autres solutions peuvent être envisagées comme [17] :

- Vapeur de peroxyde d'hydrogène : actuellement à l'étude, celle-ci semble démontrer une efficacité pour éradiquer *C. difficile* de l'environnement. Mais ce produit est cher et les chambres doivent être évacuées avant son utilisation ce qui limite son utilisation au quotidien [96].
- La lumière ultraviolette peut également être utilisée. Mais comme pour la vapeur de peroxyde d'hydrogène, le patient et le personnel soignant doivent être évacués de la chambre avant son utilisation [18,20].
- Le glutaraldéhyde est connu pour inactiver les spores de *C. difficile* et a été utilisé lors d'épidémies nosocomiales de *C. difficile*. Toutefois, à cause de son risque pour la santé humaine et pour l'environnement, il n'est plus utilisé [96]. Une alternative à ce produit à base d'acide peracétique 0.2% est étudiée, mais il nécessite un temps de contact long ce qui limite son intérêt.

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

#### **7.2.6 Levée des mesures :**

Les USA recommandent la levée de l'isolement dès que le patient est devenu asymptomatique, car la dissémination de la bactérie sera alors fortement réduite. Le Québec recommande lui une levée d'isolement 72h et la France 48h après la fin de la diarrhée [3].



# Conclusion

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

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

Avec l'augmentation du développement des formes graves, des récurrences et l'accroissement de la résistance au traitement actuel, les ICD restent un challenge thérapeutique. De plus, la difficulté de prise en charge à l'hôpital est notamment due à l'absence de score valide pour prévenir le développement des

formes graves et à l'indispensable usage des antibiotiques malgré le risque des ICD. De surcroît, l'absence de consensus scientifique et le manque de standardisation pour la prise en charge des ICD, la définition des facteurs de risque des ICD graves, les définitions des manifestations cliniques et les différents algorithmes de diagnostic et de traitement, compliquent le suivi épidémiologique et la comparaison entre les pays.

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

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



# Résumé

## RESUME

**Titre** : Antibiothérapie et colite pseudomembraneuse

**Auteur** : CHEIKH ALI YOUSRA

**Mots clés** : *Clostridium difficile* – diarrhées post-antibiotiques – colite pseudomembraneuse – antibiothérapie

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

Les principaux facteurs de risque d'infections à *C. difficile* sont l'administration d'antibiotiques, l'âge >65 ans, les antécédents d'hospitalisations et les procédures modifiant le microbiote intestinal.

Un bon suivi épidémiologique des infections à *Clostridium difficile* (ICD) nécessite une standardisation des différentes définitions et un consensus scientifique au niveau mondial.

La symptomatologie clinique est dominée par la diarrhée post-antibiotique, la fièvre, et les douleurs abdominales. Cette symptomatologie clinique est de sévérité variable et les deux principales complications sont le mégacôlon toxique et la colite fulminante.

Le diagnostic d'infection à *C. difficile* se base sur les manifestations cliniques et la notion d'une prise d'antibiotiques récente mais le diagnostic microbiologique de l'infection à *C. difficile* est essentiel pour la prise en charge de l'infection,

Le traitement de première ligne des formes peu à modérément sévères est le métronidazole. La vancomycine est réservée aux formes sévères. La fidaxomicine entraîne moins de récurrences que la vancomycine. Le transfert de microbiote fécal est recommandé en cas de récurrences multiples.

Des précautions « contact » ainsi qu'une sensibilisation du personnel et des patients infectés par *C. difficile* sont nécessaires pour permettre de limiter les risques de propagation et de contamination.

## **ABSTRACT**

**Title:** Antibiotic therapy and pseudomembranous colitis

**Author:** Cheikh Ali Yousra

**Key words:** *Clostridium difficile* - post-antibiotic diarrhea - pseudomembranous colitis - antibiotic therapy

*Clostridium difficile* is the primary cause of nosocomial post-antibiotic diarrhea and is responsible for 95% of pseudomembranous colitis. The toxins A and B are the main causes of its virulence.

The main risk factors for *C. difficile* infections are the administration of antibiotics, an age > 65 years, an antecedent of hospitalizations, and the procedures that alter the gut microbiota.

A good epidemiological monitoring of *Clostridium difficile* infections (CDI) requires a standardization of the different definitions and scientific consensus at the global level.

The clinical symptomatology is dominated by post-antibiotic diarrhea, fever and abdominal pain. This clinical symptomatology is of varying severity and the two main complications are toxic megacolon and fulminant colitis.

The diagnosis of *C. difficile* infection is based on clinical manifestations and the notion of a recent antibiotic take, but the microbiological diagnosis of *C. difficile* infection is essential for the management of the infection.

The first-line treatment for mild to moderately severe forms is metronidazole. Vancomycin is reserved for severe forms. Fidaxomicin causes fewer recurrences than vancomycin. The transfer of fecal microbiota is recommended in the event of multiple recurrences.

“Contact” precautions as well as the sensitization of staff and patients infected with *C. difficile* are necessary to limit the risks of spread and contamination.

## ملخص

العلاج بالمضادات الحيوية والتهاب القولون الغشائي الكاذب: العنوان

يسرى الشيخ علي: الكاتبة

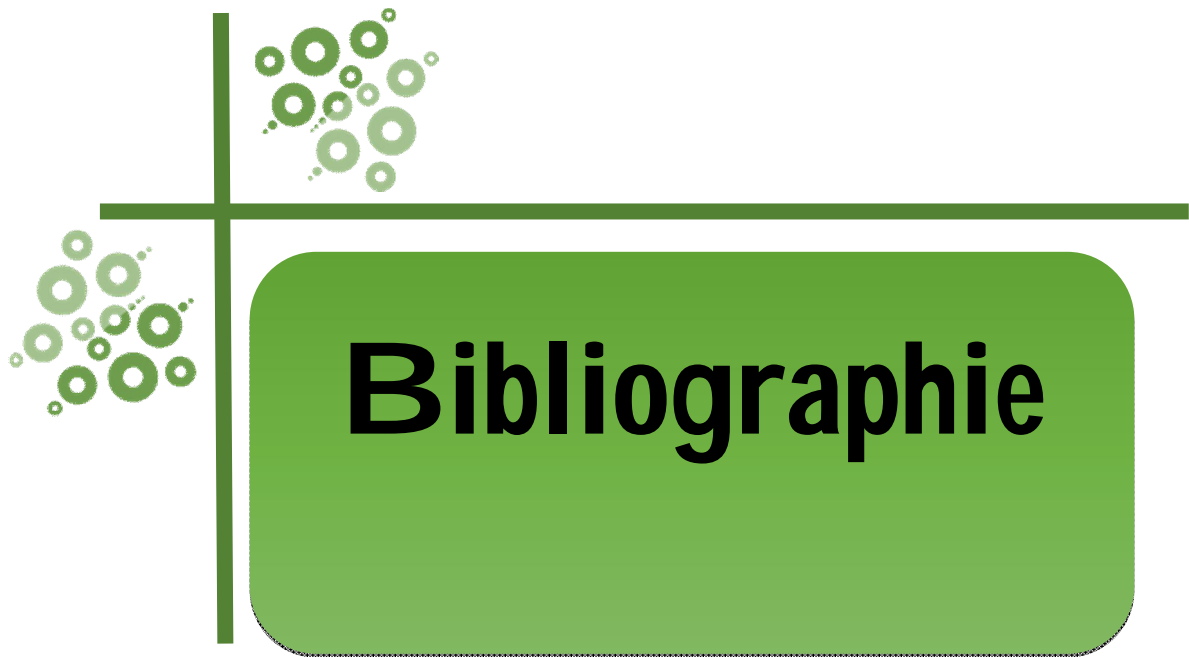
- الإسهال التالي للمضادات الحيوية - التهاب القولون الغشائي Clostridium difficile: كلمات البحث  
الكاذب - العلاج بالمضادات الحيوية

هو السبب الرئيسي للإسهال الناتج عن أخذ المضادات الحيوية بالمستشفيات ، Clostridium difficile ، هي الأسباب الرئيسية B و A وهو مسؤول عن 95% من حالات التهاب القولون الغشائي الكاذب. السموم لمقدار حدة الفيروس

هي إدارة المضادات الحيوية ، والعمر < 65 سنة ، وسوابق C. difficile عوامل الخطر الرئيسية لعدوى الاستشفاء ، والإجراءات التي تغير الميكروبات المعوية. توحيد التعاريف المختلفة والتوافق العلمي C. difficile يتطلب الرصد الوبائي الجيد للعدوى الناتجة عن على المستوى العالمي.

ويهيمن على الأعراض السريرية الإسهال والحمى وآلام البطن بعدأخذ المضادات الحيوية. هذه الأعراض السريرية ذات شدة متفاوتة والمضاعفات الرئيسية هي تضخم القولون السام والتهاب القولون المدمر. على الأعراض السريرية وفكرة تناول حديث للمضادات الحيوية ، C. difficile يعتمد تشخيص عدوى ضروري لإدارة العدوى. C. difficile ولكن التشخيص الميكروبيولوجي ل علاج الخط الأول للأشكال الخفيفة إلى متوسطة الحدة هو ميترونيدازول. يتم حجز الفانكوميسين للأشكال للعدوى أقل من فانكوميسين. يوصى بنقل الكائنات الحية الدقيقة شديدة الحدة. يسبب فيداكسوميكين تكراراً البرازية في حالة التكرارات المتعددة.

إن احتياطات "الاتصال" بالإضافة إلى توعية الموظفين والمرضى المصابين بالعدوى ضرورية للمساعدة في الحد من مخاطر الانتشار وانتقال العدوى.

A decorative graphic consisting of a vertical green line on the left and a horizontal green line crossing it. In the top-right and bottom-left quadrants, there are clusters of green circles of varying sizes, some with smaller dots around them, resembling a molecular or network structure.

# Bibliographie

- [1] **Beaugerie L., Barbut F.** Post'U 2009 153-162
- [2] **Marine Tertrais** «Nouvelles options thérapeutiques et prophylactiques dans les infections à *Clostridium difficile*» 2017 13-49
- [3] InVS. Diagnostic, investigation, surveillance et principes de prévention et de maîtrises des ICD [Internet]. [Mai 2017]. Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2006/guide\\_raisin/conduite\\_clostridium\\_difficile.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2006/guide_raisin/conduite_clostridium_difficile.pdf)
- [4] **Buyse S, Azoulay E, Barbut F, Schlemmer B.** Infection à *Clostridium difficile* : physiopathologie, diagnostic et traitement. Réanimation. Juin 2005 ;14[4]:255–63.
- [5] **Abt MC, McKenney PT, Pamer EG.** *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence. Nat Rev Microbiol. Oct 2016 ;14[10]:609–20
- [6] **Poutanen SM, Simor AE.** *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ. Jul 2004 6;171[1]:51–8.
- [7] **Napolitano LM, Edmiston CE.** *Clostridium difficile* disease: Diagnosis, pathogenesis, and treatment update. Surgery. Aout 2017 1;162[2]:325–48.
- [8] **Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N, di Masi A.** *Clostridium difficile* Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. Toxins [Internet]. Mai 2016 3 [Sept 2017];8[5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885049/>
- [9] Haute Autorité de santé. Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à *Clostridium difficile* [Internet]. 2016 [Juin 2017 ]. Available from: [https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/argumentaire\\_clostridium.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/argumentaire_clostridium.pdf)
- [10] **Lessa FC, Gould CV, McDonald LC.** Current Status of *Clostridium difficile* Infection Epidemiology. Clin Infect Dis. Aout 2012 1;55(Suppl 2):S65–70.
- [11] **Beaugerie L, Metz M, Barbut F, Bellaïche G, Bouhnik Y, Raskine L, Nicolas JC, Chatelet FP, Lehn N, Petit JC, Group TICS.** *Klebsiella oxytoca* as an agent of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:370-6.

- [12] **Hogenauer C, Langner C, Beubler E, Lippe IT, Schicho R, Gorkiewicz G, Krause R, Gerstgrasser N, Krejs GJ, Hinterleitner TA.** Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med* 2006;355:2418-26.
- [13] **Minami J, Saito S, Yoshida T, Uemura T, Okabe A.** Biological activities and chemical composition of a cytotoxin of Klebsiella oxytoca. *J Gen Microbiol* 1992;138 ( Pt 9):1921-7.
- [14] **Bohnhoff M, Miller CP, Martin WR.** Resistance of the mouse's intestinal tract to experimental salmonella infection. *J Exp Med* 1964;120:805-16.
- [15] **Barbut F, Meynard J-L, Eckert C.** Traitement des infections digestives à *Clostridium difficile* : anciennes et nouvelles approches. *J Anti-Infect.* Juin 2011 ;13[2]:74–86.
- [16] **McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S.** Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22[11]:3078.
- [17] **Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P.** Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12, Supplement 6:2–18.
- [18] **Barbut F.** How to eradicate *Clostridium difficile* from the environment. *J Hosp Infect.* Avr 2015 ;89[4]:287–95.
- [19] **Rodriguez C, Taminiau B, Van Broeck J, Delmée M, Daube G.** *Clostridium difficile* in Food and Animals: A Comprehensive Review. *Adv Exp Med Biol.* 2016;932:65–92.
- [20] **Khanafer N, Voirin N, Barbut F, Kuijper E, Vanhems P.** Hospital management of *Clostridium difficile* infection: a review of the literature. *J Hosp Infect.* Juin 2015 ;90[2]:91– 101.
- [21] **Khanafer N, Vanhems P, Barbut F, Luxemburger C.** Factors associated with *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study in a three year prospective cohort. *Anaerobe.* Avr 2017 1;44:117–23.

- [22] **Cózar-Llistó A, Ramos-Martinez A, Cobo J.** *Clostridium difficile* Infection in Special HighRisk Populations. *Infect Dis Ther.* Sep 2016 1;5[3]:253–69.
- [23] **Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N.** Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect.* 2003 Jul 1;54[3]:243–5.
- [24] **Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN.** Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* Jul 2012 ;107[7]:1001–10.
- [25] **Kociolek LK, Gerding DN.** Breakthroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Mar 2016 ;13[3]:150–60.
- [26] **Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, Atlan P, Lalande V, Cousin P, Cadilhac M, Petit JC.** Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:905-12.
- [27] **Beaugerie L, Petit JC.** The gut microflora and the pathogenesis of gastrointestinal disease: antibiotic-associated diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, in press.
- [28] **Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG.** A prospective nationwide study of Clostridium difficile-associated diarrhea in Sweden. The Swedish *C. difficile* Study Group. *Clin Infect Dis* 1998;26:141-5.
- [29] **Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, Lee ML, Platt R.** Epidemiology of community-acquired Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Infect Dis* 1994;169:127-33.
- [30] **Beaugerie L, Metz M, Barbut F, Bellaiche G, Bouhnik Y, Raskine L, Nicolas JC, Chatelet FP, Lehn N, Petit JC, Group TICS.** Klebsiella oxytoca as an agent of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:370-6.
- [31] **Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, Rene P, Monczak Y, Dascal A.** A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9.

- [32] **Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard D.** Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. Cmaj 2004;171:466-72.
- [33] **Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, Svenungsson B.** Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2001;47:43-50.
- [34] **Barbut F, Corthier G, Charpak Y, Cerf M, Monteil H, Fosse T, Trevoux A, De Barbeyrac B, Boussougant Y, Tigaud S, Tytgat F, Sedallian A, Duborgel S, Collignon A, Le Guern ME, Bernasconi P, Petit JC.** Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients. A French multicenter study. Arch Intern Med 1996;156:1449-54
- [35] **Kelly CP, LaMont JT.** Clostridium difficile--more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359:1932-40.
- [36] ECDC. CDI surveillance protocol V2.3 [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated\\_infections/Clostridium-difficileinfections/Pages/Clostridium-difficile-infections.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/Clostridium-difficileinfections/Pages/Clostridium-difficile-infections.aspx)
- [37] **Davies KA, Ashwin H, Longshaw CM, Burns DA, Davis GL, Wilcox MH, et al.** Diversity of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in Europe: results from the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID), 2012 and 2013. Eurosurveillance [Internet]. 2016 Jul 21 [May 2017];21[29]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22536>
- [38] **Tj H, D K, A B, Ds Y.** Clinical risk factors for severe Clostridium difficile-associated disease., Clinical Risk Factors for Severe Clostridium difficile-associated Disease. Emerg Infect Dis. Mar 2009 ;15, 15(3, 3):415, 415–22.
- [39] **Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN.** A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother. Aout 2008 ;62[2]:388–96.

- [40] **Vecchio AL, Lancella L, Tagliabue C, Giacomo CD, Garazzino S, Mainetti M, et al.** *Clostridium difficile* infection in children: epidemiology and risk of recurrence in a lowprevalence country. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Jan 2017 1;36[1]:177–85.
- [41] **Le Monnier A, Duburcq A, Zahar J-R, Corvec S, Guillard T, Cattoir V, et al.** Hospital cost of *Clostridium difficile* infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. *J Hosp Infect.* Oct 2015 ;91[2]:117–22.
- [42] La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Mai 2017]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points->
- [43] **Carter GP, Rood JI, Lyras D.** The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* associated disease. *Gut Microbes.* 2010;1[1]:58–64.
- [44] **Jean- Claude Debongnie,** Colite pseudomembraneuse après traitement antibiotique Critères du diagnostic morphologique, *Acta Endoscopica* · August 1980 : 319-323
- [45] **Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect.* Mar 2014 ;20, Supplement 2:1–26.
- [46] **Figueroa I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJC, Citron DM, Gerding DN.** Relapse Versus Reinfection: Recurrent *Clostridium difficile* Infection Following Treatment With Fidaxomicin or Vancomycin. *Clin Infect Dis.* Aout 2012 1;55(suppl\_2):S104–9.
- [47] **PRICE A.B., DAVIES D.R.** — The diagnosis of pseudomembranous colitis by rectal biopsy. *Gut*, 1974, 75, 346-347.
- [48] **PRICE A.B., DAVIES D.R.** — Pseudomembranous colitis. /. *Cin. Path.*, 1977, 30, 1-12.
- [49] **GOULSTON S.J.M., Mac GOVERN VJ.** — Pseudomembranous colitis. *Gut*, 1965, 6, 207-212.

- [50] **Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. Aout 2016 1;22:S63–81.
- [51] **Poilane I, Bert F, Cruaud P, Nicolas-Chanoine M-H, Collignon A.** Évaluation de l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé pour le dépistage de souches de *Clostridium difficile* de sensibilité diminuée aux antibiotiques. Pathol Biol. Nov 2007 ;55(8–9):429–33.
- [52] **Surawicz M, Brandt L, Binion D, Ananthakrishnan A, Curry S, Gilligan P, et al.** Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections | American College of Gastroenterology [Internet]. [Mai 2017]. Available from: <https://gi.org/guideline/diagnosis-and-management-of-c-difficile-associated-diarrhea-andcolitis/>
- [53] **Nelson RL, Suda KJ, Evans CT.** Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 03;3:CD004610.
- [54] **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. Juin 2005 1;40[11]:1586–90.
- [55] Efficacy and Safety of Oral Vancomycin Versus Oral Metronidazole for Treatment of *Clostridium difficile* Associated Diarrhea : Pooled Results from Two Randomized Clinical Trials [Internet]. 2012 [Mai 2017]. Available from: <https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Paper35060.html>
- [56] **Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, Khader K, Jones MM, Brown KA, et al.** Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. JAMA Intern Med. Avr 2017 1;177[4]:546–53.

- [57] Résumé des caractéristiques du produit - METRONIDAZOLE BIOSEDRA 500 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Mai 2017]. Available from: <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69680680&typedoc=R>
- [58] **Peláez T, Cercenado E, Alcalá L, Marín M, Martín-López A, Martínez-Alarcón J, et al.** Metronidazole resistance in *Clostridium difficile* is heterogeneous. J Clin Microbiol. Sep 2008 ;46[9]:3028–32.
- [59] **Barkin JA, Sussman DA, Fifadara N, Barkin JS.** *Clostridium difficile* Infection and Patient Specific Antimicrobial Resistance Testing Reveals a High Metronidazole Resistance Rate. Dig Dis Sci. Avr 2017 1;62[4]:1035–42.
- [60] **Kocielek LK, Gerding DN, Osmolski JR, Patel SJ, Snyderman DR, McDermott LA, et al.** Differences in the Molecular Epidemiology and Antibiotic Susceptibility of *Clostridium difficile* Isolates in Pediatric and Adult Patients. Antimicrob Agents Chemother. Jul 2016 22;60[8]:4896–900.
- [61] Résumé des caractéristiques du produit - VANCOMYCINE MYLAN 500 mg, poudre pour solution pour perfusion (IV) en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Mai 2017]. Available from: <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69031610&typedoc=R>
- [62] **Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al.** Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. Fev 2011 3;364[5]:422–31.
- [63] Fiche info - DIFICLIR 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Mai2017]. Available from: <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61973350#>

- [64] **Mullane K.** Fidaxomicin in *Clostridium difficile* infection: latest evidence and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* Mar 2014 ;5[2]:69–84.
- [65] **Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al.** Fidaxomicin Preserves the Intestinal Microbiome During and After Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI) and Reduces Both Toxin Reexpression and Recurrence of CDI. *Clin Infect Dis.* Aout 2012 1;55(suppl\_2):S132–42.
- [66] **Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL.** Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin. *Clin Infect Dis.* Aout 2012 1;55(suppl\_2):S154–61.
- [67] **Venugopal AA, Johnson S.** Current State of *Clostridium difficile* Treatment Options. *Clin Infect Dis.* Aout 2012 1;55(Suppl 2):S71–6.
- [68] **Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, et al.** Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* Juin 2009 15;48[12]:1732–5.
- [69] **Patrick Basu P, Dinani A, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Hampole H, et al.** Rifaximin therapy for metronidazole-unresponsive *Clostridium difficile* infection: a prospective pilot trial. *Ther Adv Gastroenterol.* Juil 2010 ;3[4]:221–5.
- [70] **Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol J-F.** Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis.* Fev 2009 15;48[4]:e41-46.
- [71] **Hempel S, Newberry S, Maher A, Wang Z, Miles J, Shanman R, et al.** Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea [Internet]. [Mai 2017]. Available from:  
[https://ods.od.nih.gov/pubs/ebpr.probiotics\\_for\\_the\\_prevention\\_and\\_treatment\\_of\\_antibiotic-associated\\_diarrhea.pdf](https://ods.od.nih.gov/pubs/ebpr.probiotics_for_the_prevention_and_treatment_of_antibiotic-associated_diarrhea.pdf)
- [72] **McFarland LV.** Preventing pediatric antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections with probiotics: A meta-analysis. *World J Meta-Anal.* 2013;1[3]:102.

- [73] **Ollech JE, Shen NT, Crawford CV, Ringel Y.** Use of probiotics in prevention and treatment of patients with *Clostridium difficile* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Fev 2016 1;30[1]:111–8.
- [74] **Goldstein EJC, Johnson SJ, Maziade P-J, Evans CT, Sniffen JC, Millette M, et al.** Probiotics and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* [Internet]. [cited Mai 2017]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075996416301664>
- [75] **O'Horo J, Safdar N.** The role of immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Int J Infect Dis.* Nov 2009 ;13[6]:663–7.
- [76] **Negm OH, MacKenzie B, Hamed MR, Ahmad O a. J, Shone CC, Humphreys DP, et al.** Protective antibodies against *Clostridium difficile* are present in intravenous immunoglobulin and are retained in humans following its administration. *Clin Exp Immunol.* Juin 2017 ;188[3]:437–43.
- [77] **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.* Jan 2010 21;362[3]:197–205.
- [78] **Bezlotoxumab (Zinplava) for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection.** *JAMA.* Aout 2017 15;318[7]:659–60.
- [79] **Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A, Torrance A, Singh P,** West Midlands Research Collaborative. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg.* Nov 2012 ;99[11]:1501–13.
- [80] **Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS.** Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg.* Sep 2011 ;254[3]:423-427; discussion 427-429.
- [81] **Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al.** Fecal microbiota transplantation for treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection : guidelines for clinical practice. *Hépatogastro Oncol Dig.* Avr 2015 1;22[4]:278–90.

- [82] **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.* Aout1992 15;117[4]:297–302.
- [83] **Esposito S, Umbrello G, Castellazzi L, Principi N.** Treatment of *Clostridium difficile* infection in pediatric patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* Juin 2015 3;9[6]:747–55.
- [84] **Bassères E, Endres BT, Dotson KM, Alam MJ, Garey KW.** Novel antibiotics in development to treat *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol.* Jan 2017 ;33[1]:1–7.
- [85] Search of: *Clostridium difficile* - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [Juil 2017]. Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Clostridium+Difficile&term=&cntry1=&state1=&recs=>
- [86] Cadazolid Gets Mixed Phase III Results as *C. difficile* Treatment | MD Magazine [Internet]. [Oct 2017]. Available from: <http://www.mdmag.com/medical-news/cadazolid-gets-mixed-phase-iii-results-as-c-difficile-treatment>
- [87] **Kali A, Charles MVP, Srirangaraj S.** Cadazolid: A new hope in the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Australas Med J.* Aout 2015;8[8]:253–62.
- [88] **Gallo Imperiale D, Vogel T, Kaltenbach G.** *Clostridium difficile* : actualités et perspectives thérapeutiques. *Médecine Thérapeutique.* Juil 2010 ;16[3]:231–7.
- [89] **Lee CH, Patino H, Stevens C, Rege S, Chesnel L, Louie T, et al.** Surotomycin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: Phase 2, randomized, controlled, doubleblind, non-inferiority, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother.* Oct 2016 ;71[10]:2964–71.
- [90] **Boix V, Fedorak RN, Mullane KM, Pesant Y, Stoutenburgh U, Jin M, et al.** Primary Outcomes From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial of Surotomycin in Subjects With *Clostridium difficile* Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4[1]:ofw275.

- [91] **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.* Aout 2006 ;43[4]:411–20.
- [92] Tolevamer, a Toxin-Binder, Is Inferior to Antibiotics for Acute CDI - NEJM Journal Watch [Internet]. [Oct 2017]. Available from: <http://www.jwatch.org/na35221/2014/07/17/tolevamer-toxin-binder-inferior-antibioticsacute-cdi>
- [93] **Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al.** Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* Aout 2014 1;59[3]:345–54.
- [94] **Pillai A, Nelson R.** Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* Jan 2008;[1]:CD004611.
- [95] **Sanofi Pasteur.** Tell me more about the CDiffense Study | Cdiffense [Internet]. [Juil 2017]. Available from: <http://www.cdifense.org/node/9>
- [96] **Vonberg R-P, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al.** Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect.* Mai 2008;14, Supplement 5:2–20.

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

## أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلة 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله .
- والله على ما أقول شهيد .

# ***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 dieu.*



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

2020 سنة :

285 أطروحة رقم:

# العلاج بالمضادات الحيوية والتهاب القولون الغشائي الكاذب

## أطروحة

2020 / / قدمت ونوقشت علانية يوم :

### من طرفه

السيدة يسرى الشيخ علي  
المزداة في 27 أكتوبر 1994 بطنجة

### لنيل شهادة

## دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : Clostridium difficile؛ الإسهال التالي للمضادات الحيوية؛ التهاب  
القولون الغشائي الكاذب؛ العلاج بالمضادات الحيوية

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيدة مريمة الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة