

# Comment traiter une infection digestive à *Clostridium difficile* en 2014 ?

## How to Treat *Clostridium difficile* Infections in 2014?

F. Barbut · B. Guery · C. Eckert

Reçu le 26 novembre 2013 ; accepté le 15 février 2014  
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

**Résumé** *Clostridium difficile* est devenu, en l'espace d'une dizaine d'années, un entéropathogène de toute première importance, en raison de l'évolution des infections qui sont devenues plus fréquentes, plus sévères et plus difficiles à traiter. Pour tenir compte des avancées thérapeutiques récentes, les recommandations européennes pour le traitement des infections à *C. difficile* (ICD) ont été actualisées en 2013. Le métronidazole (MTZ) [500 mg × 3/j, 10 jours] per os reste toujours la molécule de choix pour le traitement des formes peu à modérément sévères d'ICD. Pour les formes sévères, la vancomycine (VA) [125 mg × 4/j, 10 jours] per os est toujours préconisée, et la fidaxomicine (FDX) [200 mg × 2/j, 10 jours] représente une alternative à la VA. La chirurgie (colectomie) doit être envisagée en cas de complications (mégacolon ou choc septique). Le traitement de la première récurrence ou des patients à risque de récurrence repose principalement sur l'utilisation de la VA (125 mg × 4/j, 10 jours)

ou de la FDX (200 mg × 2/j, 10 jours). La transplantation fécale devient le traitement de première intention des récurrences multiples (grade A-I). Les doses dégressives et intermittentes de VA ou l'utilisation de FDX sont des alternatives (grade B-II).

**Mots clés** *Clostridium difficile* · Diarrhée · Colite · Antibiotique · Traitement

**Abstract** During the last decade, *Clostridium difficile* emerged as a major enteropathogen, mainly because the infections became more frequent, more severe, and more refractory to standard treatments. In order to take into account recent therapeutic advances in the clinical management of patients with *C. difficile* infections (CDI), the European guidelines have been updated in 2013. Oral metronidazole (500 mg × 3/d, 10 d) is still the drug of choice for the initial episode of mild to moderate CDI. Vancomycin (125 mg × 4/d, 10 d) is proposed in case of severe CDI, but fidaxomicin (200 mg × 2/d, 10 d) can be used as an alternative. Colectomy should be early considered in case of severely ill patients (megacolon or septic shock). Treatment of the first recurrence or patients at high risk of recurrence is based on the use of vancomycin (125 mg × 4/d, 10 d) or fidaxomicin (200 mg × 2/d, 10 d). Fecal transplantation has become the best treatment of multiple recurrences (A-I) but the use of fidaxomicin or tapered and pulse dose of vancomycin are two other possible options (B-II).

**Keywords** *Clostridium difficile* · Diarrhea · Colitis · Antibiotic · Treatment

F. Barbut (✉)

Unité d'hygiène et de lutte contre les infections nosocomiales, hôpital Saint-Antoine, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, F-75012 Paris, France  
e-mail : frederic.barbut@sat.aphp.fr

F. Barbut · C. Eckert

Laboratoire *Clostridium difficile* associé au CNR des bactéries anaérobies et du botulisme, faculté Pierre-et-Marie-Curie, site Saint-Antoine, 27, rue de Chaligny, F-75571 Paris cedex 12, France

B. Guery

Service de gestion du risque infectieux, des vigilances et infectiologie, unité de maladies infectieuses, hôpital Huriez, pavillon Fourier, CHRU de Lille, 1, place de Verdun, F-59045 Lille cedex, France

### Abréviations :

ICD : infection à *Clostridium difficile*

MTZ : métronidazole

VA : vancomycine

FDX : fidaxomicine

CMI : concentration minimale inhibitrice

CPM : colite pseudomembraneuse

ERV : entérocoque résistant à la vancomycine

## Introduction

Pendant plus de 30 ans, les infections à *Clostridium difficile* (ICD) ont été traitées par le métronidazole (MTZ) ou par la vancomycine (VA). La plupart des patients répondaient à ces traitements, la fréquence des récurrences ou des formes sévères et/ou compliquées d'infection était rare, et la prise en charge

des ICD posait alors peu de problèmes au clinicien. À partir de 2003, les ICD ont émergé comme une cause majeure de diarrhées associées aux soins. L'épidémiologie des ICD a considérablement évolué suite à l'apparition d'épidémies de formes sévères d'infections en Amérique du Nord et en Europe et à l'émergence de plusieurs clones (PCR-ribotypes 027, 078) associés à une virulence accrue [1]. Les limites des traitements actuels sont alors apparues : les échecs cliniques avec le MTZ ou la VA sont devenus plus fréquents, les récurrences ont augmenté, et la description de souches de sensibilité diminuée au MTZ est devenue préoccupante [2]. Cette évolution a stimulé la recherche pharmaceutique et abouti à la récente commercialisation d'un nouvel antibiotique, la fidaxomicine (FDX), spécifiquement dédié aux ICD. De nouvelles approches immunologiques (anticorps monoclonaux ou vaccins) ou biothérapeutiques (transplantation de microbiote fécal ou transfert de flore) sont également à l'étude. Nous nous proposons dans cette revue de présenter les différents traitements actuellement disponibles ou en voie de développement et de résumer les récentes recommandations de l'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) pour la prise en charge des patients infectés par *C. difficile* [3].

## Rappels épidémiologiques et physiopathologiques

En France, l'incidence rapportée des ICD augmente, mais reste encore largement sous-évaluée. Elle est passée de 2,3 cas pour 10 000 journées d'hospitalisation (JH) en 2009 [4] à 3,9 cas pour 10 000 JH en 2013 [5]. L'incidence est étroitement corrélée à la densité de prescription (= nombre de tests réalisés pour 10 000 JH) qui varie largement d'un établissement de santé à l'autre (médiane : 30,0 pour 10 000 JH, intervalle interquartile [IQR] : 18,5–54,1). Si de nombreux pays (comme l'Allemagne) font face à une augmentation de la fréquence des ICD sans doute en relation avec un meilleur diagnostic, d'autres au contraire ont enregistré des progrès : la France par exemple a bien contrôlé les épidémies du PCR-ribotype 027 survenues dans les années 2006–2007, et le Royaume-Uni, qui possède une surveillance exhaustive, connaît depuis plusieurs années une diminution du nombre de cas d'ICD ([http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1278944283388](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1278944283388)). L'impact médical et le poids économique de l'infection sont considérables : une ICD nosocomiale entraîne une augmentation de la durée d'hospitalisation allant d'une à trois semaines [6]. Les patients atteints d'ICD ont 2,5 fois plus de risques de décéder dans les 30 jours suivant l'infection par comparaison à des patients non diarrhéiques, indépendamment de leur âge et de leurs comorbidités [7]. Au total, le surcoût d'une ICD est estimé à 7 499 € par cas [8].

Les cinq principaux PCR-ribotypes circulant en France sont les PCR-ribotypes 014/020/077 (18,7 %), 078/126 (12,1 %), 015 (8,5 %), 002 (8 %) et 005 (4,9 %) [4]. Les ICD ont longtemps été décrites chez des patients âgés (> 65 ans) au décours d'une antibiothérapie, mais le profil de patients à risque a aussi évolué ces dernières années. En effet, les ICD sont de plus en plus souvent rapportées chez des patients considérés jusque-là comme à faible risque (patient jeune, sans antécédent d'antibiothérapie, femmes enceintes) [9,10]. De plus, si l'origine des ICD reste majoritairement nosocomiale, la part des formes communautaires (patients sans antécédent d'hospitalisation dans les 12 semaines précédentes) semble en augmentation, notamment en Amérique du Nord et au Royaume-Uni [11].

La physiopathologie des ICD fait intervenir plusieurs étapes. La contamination a lieu par ingestion de spores de *C. difficile*. Celles-ci résistent à l'acidité gastrique et se transforment en formes végétatives sous l'action des sels biliaires. Le processus de colonisation digestive se fait à la faveur d'un déséquilibre du microbiote intestinal et de la rupture de son effet barrière qui permettent à la bactérie de se multiplier. Des protéines de surface qui permettent aux souches d'adhérer aux entérocytes de la muqueuse digestive ont été identifiées : protéine de la couche S, Cwp66 (*cell wall protein*), Fbp68 (*fibronectin binding protein*), GroEL (*heat shock protein*), FliC (flagelline) et FliD (cap flagellaire) [12]. Si la souche est toxigène, elle produit deux toxines (TcdA et TcdB) qui sont les principaux facteurs de virulence. Les deux toxines détruisent les jonctions serrées des entérocytes (dépolymérisation des filaments d'actine du cytosquelette). Elles induisent une réaction inflammatoire intense avec recrutement de polynucléaires au niveau de la lamina propria. Des données récentes étudiant le pouvoir pathogène des mutants de toxines sur un modèle de colite du hamster suggèrent que chacune des deux toxines séparément peut induire le décès des hamsters [13,14]. En clinique, les souches ne produisant que la toxine B (variants A<sup>-</sup>B<sup>+</sup>) peuvent être responsables d'ICD parfois sévères. En revanche, les souches non toxigènes (A<sup>-</sup>B<sup>-</sup>) sont considérées, à ce jour, comme non pathogènes. Une troisième toxine, la toxine binaire (ADP ribosyl transférase spécifique de l'actine), est isolée chez environ 22 % des souches, mais son rôle dans la virulence demeure encore hypothétique [4]. Plusieurs études ont montré que cette toxine est associée à des formes plus sévères d'ICD, une mortalité accrue et davantage de récurrences [15,16].

## Les différentes formes cliniques d'ICD et leur définition

Les souches toxigènes de *C. difficile* sont responsables de 10 à 25 % des diarrhées postantibiotiques et de plus de 95 %

des cas de colite pseudomembraneuse (CPM). Chez l'adulte, *C. difficile* est également impliqué dans environ 10 % des diarrhées associées aux soins.

### Portage asymptomatique

Dans une population d'adultes sains, moins de 3 % sont porteurs de *C. difficile* et moins de 1 % sont porteurs de toxines libres dans les selles. Cependant, la fréquence du portage asymptomatique de souches toxigènes et/ou de toxines libres est beaucoup plus élevée chez le nourrisson et chez le patient hospitalisé [17]. Dans l'étude multicentrique de Loo et al., où les patients étaient systématiquement prélevés à l'admission et une fois par semaine jusqu'à leur sortie, 7,4 % des patients étaient des porteurs asymptomatiques de *C. difficile* : 4,4 % étaient positifs dès l'admission et 3 % avaient acquis une souche (qui était toxigène dans 25 % des cas) au cours de leur hospitalisation [18].

### Différentes manifestations digestives

Un épisode d'ICD est défini par :

- un tableau clinique compatible avec une ICD (diarrhée, iléus) et la mise en évidence microbiologique d'un *C. difficile* toxigène dans les selles en l'absence d'autre cause évidente de diarrhée ;
- ou une CPM diagnostiquée au cours de l'examen endoscopique.

Une diarrhée est habituellement définie par l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides par jour (aspect de type 5, 6, 7 sur l'échelle de Bristol) pendant au moins 48 heures. D'un point de vue thérapeutique, il est important de différencier les infections bénignes, les infections sévères ou compliquées, la première récurrence ou les patients à risques de récurrences et les récurrences multiples afin d'assurer une prise en charge optimale de ces patients.

### Définition d'une infection sévère

Selon les dernières recommandations de l'ESCMID, une ICD sévère est définie par une infection associée à un ou plusieurs signes de colite sévère ou par une évolution vers une forme compliquée, elle-même caractérisée par des signes de choc septique nécessitant un passage en réanimation ou une colectomie ou encore par un décès imputable à l'infection. Par ailleurs, une ICD sans signe de sévérité mais survenant chez un patient fragilisé par l'âge (> 65 ans), de nombreuses comorbidités, ou une immunodéficience peut être considérée comme un épisode à risque élevé de sévérité. Cette définition de la sévérité n'est pas consensuelle, et d'autres propositions ont été faites par les sociétés savantes (Tableau 1) [3].

Les formes sévères d'infections surviennent chez environ 10 % des patients ayant une ICD [19,20]. Plusieurs études ont suggéré qu'un âge supérieur à 70 ans, les récurrences, la présence d'au moins deux comorbidités, une hyperleucocytose supérieure à 20 000/mm<sup>3</sup>, une hypoalbuminémie inférieure à 25 g/l, une augmentation de la créatinémie, un iléus ou une inflammation colorectale au scanner étaient des facteurs associés de manière significative à une forme sévère d'infection [21,22]. Greenstein et al. ont montré, au cours d'une analyse multivariée, que les facteurs de risque de colite fulminante (nécessitant une prise en charge chirurgicale) étaient, au moment du diagnostic, une numération leucocytaire supérieure à 16 000/mm<sup>3</sup>, des antécédents de chirurgie dans les 30 jours, l'administration d'immunoglobulines (Ig) polyvalentes ou le fait d'être atteint de maladies inflammatoires du tube digestif [23].

### Définition d'une récurrence

Les récurrences d'ICD sont définies par la réapparition d'une infection dans les huit semaines qui suivent le début de l'épisode initial [3]. Les récurrences sont dites multiples lorsque le patient développe plus d'une récurrence. Les récurrences surviennent chez environ 25 % des patients ayant un premier épisode, et le risque de faire des récurrences multiples est plus élevé (40 %) chez le patient qui fait une première récurrence. Les récurrences peuvent être liées soit à la persistance sous forme de spores de la souche initiale (rechutes), soit à l'acquisition d'une nouvelle souche de *C. difficile* (réinfection). Les récurrences représentent un défi thérapeutique majeur. Certaines études ont suggéré que le taux de récurrences avait tendance à augmenter ces dernières années [2,24].

Les facteurs de risque de récurrence comprennent un âge supérieur à 65 ans, l'administration concomitante d'antibiotiques, la sévérité de la maladie sous-jacente (index de Horn) et la durée prolongée d'hospitalisation [25]. Un autre facteur particulièrement prédictif de rechutes est la faible réponse immunitaire après un premier épisode [26,27].

### Scores prédictifs

L'intérêt d'un score prédictif de formes sévères, de récurrences ou de mortalité est évident : il permettrait d'adapter les stratégies thérapeutiques ou de réserver les traitements efficaces mais coûteux à des patients à risque, en vue de réduire ainsi la fréquence des récurrences et des complications ainsi que la mortalité. Idéalement, un score prédictif doit être simple à calculer, si possible au lit du malade et au moment du diagnostic. Paradoxalement, si de nombreuses études de facteurs de risque de formes sévères, de récurrences ou de mortalité liées à l'ICD ont été publiées, très peu ont proposé et validé des scores prédictifs d'évolution clinique. Une récente revue systématique de la littérature a suggéré que beaucoup

d'études étaient entachées de biais importants liés à la trop petite taille des effectifs, à leur caractère rétrospectif et à l'absence de poids donné à chaque variable entrée dans le modèle de prédiction [28]. Bauer et al. ont analysé les données de deux études randomisées de phase III comprenant 1 105 patients ayant une ICD. Ils ont montré que l'hyperleucocytose et l'insuffisance rénale mesurées au moment du diagnostic étaient deux marqueurs prédictifs d'une évolution vers une forme sévère [29]. Récemment, Miller et al. ont montré que le score ATLAS (incluant l'âge des patients, le

traitement concomitant avec des antibiotiques, la leucocytose, l'albuminémie et la créatinémie) pouvait prédire la réponse favorable au traitement par MTZ ou par VA [30]. Par souci de clarification, l'ESCMID a sélectionné de manière consensuelle un ensemble de paramètres permettant d'identifier les patients à risque d'évolution vers des formes sévères ou vers des récurrences (Tableau 2).

Deux autres paramètres, la virulence de la souche et la réponse immunitaire de l'hôte, doivent être pris en compte pour prédire une évolution clinique. Ces deux paramètres ne

<b>Tableau 1</b> Définition de la sévérité des infections à <i>Clostridium difficile</i> (ICD) selon les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA)/Society of Healthcare and Epidemiology of America (SHEA), de l'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) et de l'American College for Gastroenterology (ACG)		
<b>IDSA/SHEA (2010)</b> [94]	<b>ESCMID (2013)</b> [3]	<b>ACG (2013)</b> [52]
<p><b>ICD de sévérité moyenne à modérée</b> Leucocytes <math>\leq 15\ 000/\text{mm}^3</math> et Créatinine <math>&lt; 1,5 \times</math> valeur de base</p> <p><b>ICD sévère</b> Leucocytes <math>\geq 15\ 000/\text{mm}^3</math> ou Créatinine <math>\geq 1,5 \times</math> valeur de base</p> <p><b>ICD compliquée</b> Hypotension, choc, iléus ou mégacôlon</p>	<p><b>Critères de sévérité</b> (au moins un parmi les suivants<sup>a</sup>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre <math>&gt; 38,5\ ^\circ\text{C}</math></li> <li>• Frissons</li> <li>• Instabilité hémodynamique (incluant le choc septique)</li> <li>• Défaillance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique</li> <li>• Signes ou symptômes de péritonite</li> <li>• Signes ou symptômes d'iléus colique</li> <li>• Leucocytose <math>&gt; 15\ 000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Augmentation créatinine <math>&gt; 50\ \%</math> la valeur initiale</li> <li>• Élévation de la lactatémie (<math>\geq 5\ \text{mmol/l}</math>)</li> <li>• Diminution marquée de l'albuminémie (<math>&lt; 30\ \text{g/l}</math>)</li> <li>• Pseudomembranes à l'endoscopie</li> <li>• Distension colique (imagerie)</li> <li>• Épaississement paroi colique (imagerie)</li> <li>• Densité de la graisse péricolique (imagerie)</li> <li>• Ascite sans autre explication</li> </ul> <p><b>ou</b></p> <p>Forme compliquée d'ICD (signes de choc, passage en réanimation, colectomie, décès lié à l'ICD)</p>	<p><b>Critères de sévérité</b> Albuminémie <math>&lt; 30\ \text{g/l}</math> + Leucocytes <math>\geq 15\ 000/\text{mm}^3</math> ou Douleurs abdominales</p>
<p><sup>a</sup> Caractéristiques qui peuvent être raisonnablement associées à la sévérité de l'ICD, en l'absence d'autre explication plausible.</p>		

<b>Tableau 2</b> Marqueurs permettant d'identifier les patients à risque d'évolution vers des formes sévères d'infections ou des récurrences (d'après Debast et al. [3]). La lettre entre parenthèses correspond à la force de la graduation	
<b>Facteurs associés à un risque de formes sévères</b>	<b>Facteurs associés à un risque de récurrences</b>
<p>Âge <math>\geq 65</math> ans (A)</p> <p>Hyperleucocytose <math>&gt; 15\ 000/\text{mm}^3</math> (A)</p> <p>Hypoalbuminémie (<math>&lt; 30\ \text{g/l}</math>) (A)</p> <p>Augmentation de la créatinémie (<math>\geq 133\ \mu\text{mol/l}</math> ou <math>\geq 1,5</math> fois la valeur de base) (A)</p> <p>Comorbidité (maladie sévère sous-jacente et/ou immunodépression) (B)</p>	<p>Âge <math>&gt; 65</math> ans (A)</p> <p>Antibiothérapie concomitante au traitement de l'ICD (A)</p> <p>Comorbidité (maladie sévère sous-jacente) et/ou insuffisance rénale (A)</p> <p>Antécédents de récurrence (A)</p> <p>Prise concomitante d'antiacide (inhibiteur de pompes à protons) (B)</p> <p>Maladie initiale sévère (B)</p>

rentrent pas dans des scores prédictifs, car ils sont plus difficiles (immunité) ou plus longs (typage de la souche) à obtenir.

Certains génotypes de souches de *C. difficile* ont été associés à un excès de mortalité ou à des formes plus sévères ou des récurrences plus fréquentes d'ICD. Dans une étude canadienne, le PCR-ribotype 027 était significativement associé à une forme clinique plus sévère et à une mortalité plus élevée, quelle que soit la tranche d'âge des patients [31]. D'autres études ont suggéré que le PCR-ribotype 027 était associé à une plus forte mortalité uniquement en situation épidémique [32]. Plus récemment, une étude incluant plus de 2 222 patients hospitalisés dans la région d'Oxford a montré que certains génotypes, tels que les PCR-ribotypes 078 ou 027, étaient significativement associés à des marqueurs biologiques d'inflammation et à une mortalité plus élevée [1]. L'identification rapide du PCR-ribotype pourrait ainsi se révéler utile pour choisir le traitement dans certaines situations épidémiques.

La réponse immunitaire de l'hôte intervient également dans l'évolution clinique de l'ICD et représente un important déterminant de la sévérité et de la durée des signes cliniques. Les travaux de Kyne et al. ont montré que les patients qui ont un faible taux d'anticorps sériques antitoxine A sont plus à risque de développer une infection après avoir acquis une souche de *C. difficile* [33]. Par ailleurs, les patients qui développent, au décours de l'infection, une réponse immunitaire insuffisante sont également plus à risque de faire des récurrences [27]. La mesure des taux d'anticorps sériques du patient n'étant pas facilement accessible (absence de test commercialisé), les données relatives à la contribution de l'immunité comme facteur indépendant prédictif de forme sévère restent encore limitées. Le rôle de l'immunité a cependant amené les cliniciens à envisager des traitements d'appoint par immunothérapie passive ou a conduit les industriels à mettre au point un vaccin anti-*C. difficile*.

## Mesures de base

Dès que le diagnostic d'ICD est posé, l'arrêt du ou des antibiotique(s) inducteur(s) doit être envisagé. La restauration rapide du microbiote intestinal et de son effet barrière est un élément clé permettant la guérison des patients. L'administration de toute antibiothérapie (y compris le MTZ ou la VA) augmente le risque de récurrences en perturbant l'écosystème digestif. Dans le cas de formes bénignes d'ICD, le simple retrait de l'antibiotique inducteur permet une amélioration clinique dans 15 à 20 % des cas, et aucun traitement spécifique n'est alors nécessaire [34,35]. En pratique, l'amélioration clinique des patients pour lesquels aucun traitement antibiotique n'est envisagé est observée sous 48 heures. Dans le cas contraire ou en cas de détérioration clinique,

un traitement antibiotique spécifique doit alors immédiatement être instauré.

Il est recommandé d'arrêter tout agent antipéristaltique (lopéramide, diphénoxylate) qui peut favoriser une stase toxique et entraîner une aggravation du tableau clinique (mégacôlon). Enfin, il faut envisager la rééquilibration hydroélectrolytique quand elle est nécessaire.

Il n'y a pas d'indication, selon les dernières recommandations de l'ESCMID, à traiter les porteurs asymptomatiques. D'une part, les patients porteurs de *C. difficile* ne sont pas à risque plus élevé de faire une ICD [36], d'autre part, le MTZ et la VA se sont avérés inefficaces pour éradiquer définitivement le portage [37]. Les porteurs asymptomatiques de souches toxigènes représentent cependant une source potentielle de dissémination de spores dans l'environnement [38]. Par ailleurs, une étude très récente a suggéré que les porteurs asymptomatiques seraient à l'origine de 29 % des cas d'ICD associées aux soins [39].

La réponse à un traitement est définie par la diminution du nombre de selles ou l'amélioration de leur consistance et l'amélioration de paramètres cliniques, biologiques et radiologiques. L'amélioration s'observe habituellement après trois jours de traitement, mais peut être plus longue, notamment après un traitement par MTZ (cinq jours) [40].

Tout patient symptomatique chez qui une ICD est suspectée doit être isolé suivant les précautions complémentaires de type contact spécifiques de *C. difficile*. Elles comprennent le port de gants et d'une surblouse à manches longues, l'utilisation de matériels à usage unique et le bionettoyage de l'environnement (associant une détersion, un rinçage et une désinfection avec un désinfectant sporicide comme l'eau de javel). Il faut noter que les solutions hydroalcooliques, habituellement utilisées pour l'hygiène des mains sont inefficaces vis-à-vis des spores de *C. difficile*. Après le retrait des gants, il est actuellement recommandé de pratiquer un lavage simple des mains au savon doux pour éliminer les spores suivi d'une friction hydroalcoolique pour éliminer les formes végétatives résiduelles et toutes les autres bactéries (Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la maîtrise de la diffusion des ICD dans les établissements de santé. 2008. [http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2008\\_clostridium\\_HCSP.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2008_clostridium_HCSP.pdf)).

## Traitement antibiotique

### Métronidazole

Le MTZ oral (500 mg 3×/j, 10 jours) a longtemps été utilisé comme traitement de première ligne des ICD, surtout aux États-Unis en alternative à la VA dans le but de prévenir l'émergence d'entérocoques résistants aux glycopeptides. À l'issue d'une analyse regroupant trois essais cliniques

randomisés ( $n = 335$  patients) comparant l'efficacité de la VA à celle du MTZ, aucune différence significative dans la guérison clinique (respectivement 79 et 71 %) n'a été retrouvée entre ces deux antibiotiques (risque relatif : 0,91 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,83–1,03 ;  $p = 0,14$ ) [41]. Néanmoins, des observations plus récentes semblent indiquer que les échecs cliniques et la fréquence des récurrences sont en augmentation après traitement par MTZ. [42]. Ces données ont été récemment confirmées par l'analyse de deux essais cliniques de phase III comparant le tolévamer à la VA et au MTZ. Dans cette étude, le succès clinique global de la VA était supérieur à celui du MTZ (81,1 versus 72,7 %, odds ratio : 1,68,  $p = 0,013$ ) et la réponse (disparition de la diarrhée) plus rapide (3,0 versus 4,6 jours,  $p < 0,001$ ). En stratifiant les patients selon la sévérité de l'infection, la VA était significativement supérieure au MTZ pour le traitement des formes sévères d'ICD (84,8 versus 64,9 %,  $p = 0,04$ ), mais pas pour les formes bénignes d'ICD (respectivement 85,2 et 75,5 %) [43]. Ces résultats confirment ceux de Zar et al., obtenus au cours d'un essai randomisé dont la méthodologie avait été vivement critiquée [44].

L'efficacité microbiologique du MTZ a été aussi remise en question au cours de ces dernières années. Plusieurs études ont montré que les concentrations minimales inhibitrices (CMI) du MTZ étaient plus élevées de plusieurs dilutions vis-à-vis de certains génotypes (PCR-ribotypes 027, 001 ou 106) [45,46]. En utilisant la méthode des disques en milieu gélosé, une équipe espagnole a montré que 6,5 % des souches de *C. difficile* isolées dans leur hôpital étaient résistantes au MTZ [47]. Néanmoins, l'impact clinique de ces souches semble limité, car une étude cas-témoin n'a pas retrouvé de différence significative dans l'évolution clinique entre les patients infectés par une souche de sensibilité diminuée au MTZ et les témoins infectés par une souche sensible [45]. Les souches de sensibilité diminuée au MTZ demeurent cependant préoccupantes, car une modeste élévation de la CMI pourrait suffire à rendre les faibles concentrations fécales de MTZ inefficaces sur les formes végétatives. En effet, après administration par voie orale, le MTZ est rapidement absorbé par la muqueuse digestive, et les concentrations fécales sont faibles et varient de moins de 0,25 à 9,5 µg/l [48].

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

Les données concernant l'administration intraveineuse (IV) de MTZ (500 mg/8 h) pour le traitement des ICD sont assez éparpillées. L'élimination biliaire de cette molécule et son exsudation dans la lumière du côlon à partir du compartiment sanguin sont suffisantes pour atteindre des taux thérapeutiques dans la lumière colique. Les concentrations de MTZ retrouvées dans les selles vont de 6,3 à 24 µg/g [49].

Aucune étude n'a comparé l'efficacité de l'administration IV et orale de MTZ dans le traitement des ICD.

## Vancomycine

Pendant longtemps, la VA (125 mg 4×/j, 10 jours) a été considérée comme le traitement le plus efficace des ICD et est, à ce titre, souvent utilisée comme antibiotique de référence dans les essais cliniques de nouveaux traitements. En dépit de son efficacité, environ 25 % des patients présenteront une récurrence au décours du traitement. Tedesco et al. [50] puis McFarland et al. [51] ont proposé d'utiliser des doses d'abord dégressives puis intermittentes de VA pour traiter les patients atteints de récurrences multiples. Bien que des études observationnelles aient suggéré que cette approche pouvait être efficace, aucune étude randomisée prospective n'a été réalisée à ce jour. Le rationnel des doses dégressives et intermittentes de VA est d'éradiquer progressivement toutes les formes sporulées de *C. difficile*. Le schéma proposé diffère selon les recommandations publiées. Surawicz et al. [52] proposent de commencer par 125 mg 4×/j pendant dix jours puis de faire 125 mg/j tous les trois jours pendant 30 jours, tandis que Tedesco et al. avaient initialement proposé le schéma suivant étalé sur six semaines : semaine 1 : 125 mg 4×/j, semaine 2 : 125 mg 2×/j, semaine 3 : 125 mg/j, semaine 4 : 125 mg un jour sur deux, semaines 5 et 6 : 125 mg trois fois par semaine [50].

Administrée par voie orale, la VA n'est pas absorbée, et des concentrations élevées (3 100 µg/g) sont retrouvées dans la lumière intestinale. Ces concentrations sont des centaines de fois supérieures à la CMI<sub>90</sub> des souches qui varient entre 0,75 et 2 µg/ml. L'absence d'absorption digestive fait que la VA per os n'induit pas les effets ototoxiques et néphrotoxiques de la forme IV. L'utilisation de la VA a été longtemps restreinte pour éviter l'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). En réalité, le MTZ et la VA ont tous deux été associés à un risque de sélection d'ERV [53]. Dans une étude ciblée sur les patients colonisés par l'ERV et infectés par *C. difficile*, la fréquence de contamination environnementale et cutanée par l'ERV était similaire entre les patients traités par VA et ceux traités par MTZ [54].

Une étude espagnole a retrouvé 3 % de souches avec une sensibilité diminuée à la VA (CMI allant de 4 à 16 µg/ml), mais aucune corrélation n'a pu être établie avec les échecs cliniques [55]. Les concentrations de VA mesurées dans les selles étant élevées, les niveaux de résistance rapportés à ce jour n'ont probablement pas de conséquences cliniques majeures.

Le coût de la VA IV (que l'on utilise par voie orale) n'est plus un frein à son utilisation depuis que des formes génériques sont disponibles. En revanche, il n'y a toujours pas, en France, de forme galénique de VA dédiée à la forme orale.

## Fidaxomicin

La FDX (Dificilir<sup>®</sup>, laboratoires Astellas) est un macrocycle à 18 atomes de carbone qui est caractérisé par un spectre d'action étroit ciblé sur les bactéries à Gram positif. Elle entraîne moins d'effet délétère sur le microbiote intestinal que la VA et le MTZ [56]. La FDX inhibe la transcription en agissant sur l'ARN polymérase, possède une activité bactéricide et un effet postantibiotique plus marqué que celui de la VA [57]. Les CMI de la FDX varient de 0,015 à 0,25 µg/ml avec une CMI<sub>90</sub> de 0,125 µg/ml [58]. Il n'y a pas d'absorption digestive : les concentrations fécales de FDX après administration orale de 200 mg deux fois par jour sont de  $1\,225 \pm 759$  µg/g selles. Les concentrations sanguines sont négligeables (< 161 ng/ml) après dix jours de traitement chez le volontaire sain [59].

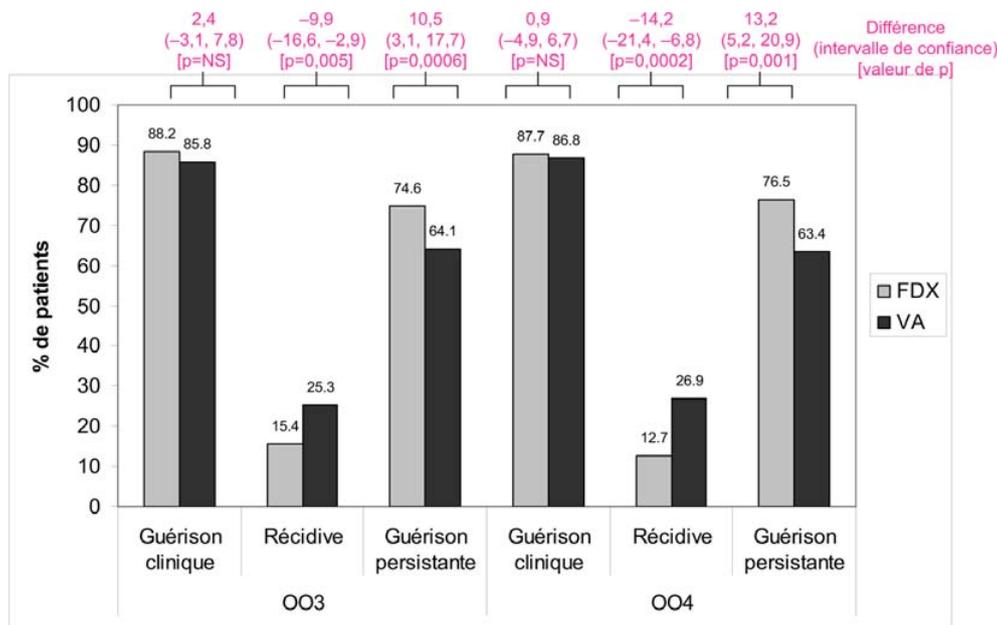
Cet antibiotique a été commercialisé fin 2012 en France après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne comme alternative au traitement de première intention des ICD et une ASMR III (amélioration du service médical rendu modéré) par la commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS). Deux études pivots internationales randomisées double insu de phase III ont motivé cet avis. Ces deux études ont comparé un traitement par FDX (200 mg ×2/j, 10 jours) à la VA (125 mg ×4/j, 10 jours) et ont abouti à des résultats semblables [60]. À l'issue du traitement, la FDX s'est avérée non inférieure à la VA en termes de guérison clinique (Fig. 1). En revanche, le traitement par FDX entraîne significativement moins de

rechutes à 28 jours (-47 % par rapport à la VA en poolant les résultats des études pivots). Par ailleurs, le temps de résolution de la diarrhée est plus court, et la sélection d'ERV est moins fréquente par rapport à la VA (7 versus 31 % au cours de l'essai 003 de phase III). La fréquence des effets indésirables est similaire à celle de la VA [61]. Des analyses sur des sous-groupes de patients définis a priori et en poolant les résultats des études pivots 003 et 004 ont montré une diminution significative des récurrences chez les patients traités par FDX dans les groupes de patients âgés de plus de 65 ans, ceux recevant une antibiothérapie concomitante, ceux ayant une forme sévère d'ICD (les formes compliquées ou mettant en jeu le pronostic vital étaient exclues) ou ceux ayant présenté un épisode antérieur d'ICD [62]. En revanche, les patients ayant des récurrences multiples étaient exclus des études pivots. Dans l'essai clinique 003, la FDX n'était pas associée à une diminution significative de récurrences chez les patients infectés par le clone épidémique 027 [63]. Le prix actuel de la FDX (1 500 € environ pour dix jours de traitement) représente un frein majeur à son utilisation systématique pour tous les patients atteints d'ICD.

## Autres traitements antibiotiques disponibles ou futurs

### Téicoplanine

La téicoplanine per os (100 à 200 mg, 2 fois par jour) est un glycopeptide qui a montré une efficacité clinique équivalente à celle de la VA pour le traitement des ICD [64]. Cet



**Fig. 1** Résultats des essais multicentriques, double insu randomisés, 003 (Amérique du Nord) et 004 (Europe) de la fidaxomicine : comparaison des taux de guérison clinique (amélioration de la diarrhée), de récurrences et de guérison persistante (= guérison clinique et absence de récurrences dans les 28 jours qui suivent la fin du traitement)

antibiotique n'est pas disponible dans de nombreux pays comme les États-Unis, et il n'y a pas de formes spécifiquement destinées à la voie orale.

### Acide fusidique

L'acide fusidique per os (0,5 à 1 g par jour, pendant 7 à 10 jours) a été utilisé avec succès pour traiter certains cas de diarrhées ou colites à *C. difficile* [65,66], mais l'expérience clinique reste limitée. Au cours d'une étude européenne comparant plusieurs molécules pour le traitement d'ICD, l'acide fusidique semblait entraîner davantage de rechutes (30 %) [65]. Sur les 20 patients traités par l'acide fusidique et qui avaient toujours des selles positives en culture à l'issue du traitement, 11 (55 %) avaient une souche devenue résistante à cet antibiotique [67]. L'acide fusidique n'est pas commercialisé aux États-Unis.

### Nitazoxanide

La nitazoxanide est un thiazolide habituellement utilisé pour traiter les infections parasitaires digestives. Elle présente une excellente activité in vitro sur les souches de *C. difficile* (CMI<sub>90</sub> = 0,125 µg/ml) [58]. Un essai randomisé double insu comparant la nitazoxanide (500 mg ×2/j, 7 jours) au MTZ (250 mg ×4/j, 7 jours) a montré des taux équivalents de guérison clinique et de récurrences. Ces résultats encourageants ont été récemment confirmés en utilisant la VA comme comparateur [68,69]. La nitazoxanide s'est également avérée efficace (taux de guérison 66 %) pour traiter des patients en échec thérapeutique avec le MTZ [70].

### Tigécycline

La tigécycline IV est un antibiotique du groupe des glycylicyclines. Son spectre d'action est large et inclut *C. difficile*. L'expérience clinique est très limitée. La tigécycline a été utilisée avec succès chez quatre patients souffrant d'ICD sévère et réfractaire à un traitement par MTZ et VA [71]. Son utilisation dans le cadre des ICD reste anecdotique.

### Rifaximine

La rifaximine est un antibiotique non absorbable actif in vitro sur les souches de *C. difficile* (CMI<sub>90</sub> = 0,015 µg/ml) [58]. Néanmoins, des résistances à haut niveau (CMI > 256 µg/ml) semblent émerger assez rapidement au cours du traitement [72]. La rifaximine a surtout été utilisée comme traitement de consolidation de la VA chez les patients souffrant de récurrences multiples ou chez des patients ne répondant pas aux traitements conventionnels [72,73].

### Ramoplanine

La ramoplanine est un glycolipodepsipeptide dont le spectre d'action couvre les bactéries à Gram positif aérobies et anaérobies dont le *C. difficile* (CMI<sub>50</sub> = 0,25 µg/ml et CMI<sub>90</sub> = 0,5 µg/ml). Son efficacité s'est avérée comparable à celle de la VA sur le modèle de colite du hamster, mais les spores de *C. difficile* ont été isolées plus fréquemment dans le contenu caecal des hamsters traités par VA que par ramoplanine ( $n = 19/23$  versus  $n = 6/23$ ,  $p < 0,05$ ) [74]. Cette observation suggère que la ramoplanine pourrait :

- réduire le risque de récurrences ultérieures en éliminant les spores ;
- diminuer la contamination environnementale.

### CB-183,315

Le CB-183,315 (Cubist) est un lipopeptide à spectre étroit, actif sur les bactéries anaérobies à Gram positif et *C. difficile* (CMI<sub>90</sub> = 0,5 mg/l). Il possède une activité bactéricide puissante [75]. Son efficacité est comparable à celle de la VA dans le modèle de colite du hamster. L'administration orale de 0,5 à 1 g n'entraîne aucune concentration détectable dans le sang et les urines. Des études de phase III sont en cours.

## Autres approches thérapeutiques

### Perfusions d'Ig

Des perfusions d'Ig polyvalentes humaines (200 à 400 mg/kg, dose unique ou répétée) riches en anticorps antitoxine A ont été utilisées pour traiter avec des succès variables des formes sévères d'ICD ou des colites réfractaires à *C. difficile* [76–78]. Le mécanisme d'action consiste vraisemblablement en un passage dans la lumière intestinale d'IgG antitoxine A, secondaire à l'inflammation colique. Une revue de la littérature sur l'utilisation des Ig polyvalentes dans cette indication a été récemment publiée [79]. Ces traitements sont toujours complémentaires d'un traitement standard (VA). La posologie, le rythme et le délai d'administration varient d'une étude à l'autre, expliquant sans doute l'hétérogénéité des succès thérapeutiques qui vont de 43 à 100 %. Chez les patients souffrant d'hypogammaglobulinémies (par exemple à la suite d'une transplantation), les Ig pourraient être éventuellement utiles, mais des études supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir recommander cette mesure.

Des études ouvertes chez l'homme ont indiqué qu'à l'issue d'un traitement standard, l'administration orale pendant 15 jours d'IgA sécrétoires extraites du lait de vaches

immunisées par les toxines A et B permettait de diminuer le taux de récurrences [80].

### Anticorps monoclonaux antitoxines A et B

Une étude multicentrique randomisée en double insu versus placebo portant sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux dirigés contre les toxines A et B dans la prévention secondaire des ICD a été publiée en 2010 [81]. Deux cents patients ont été inclus dans cette étude. Les patients, traités soit par MTZ, soit par VA, ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit une perfusion d'anticorps monoclonaux (10 mg/kg). Les résultats ont montré que le taux de récurrences était de 7 % dans le groupe qui a reçu des anticorps et de 25 % dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Ce traitement semble efficace quel que soit l'antibiotique utilisé, la VA ou le MTZ, qu'il s'agisse d'une souche épidémique 027 ou non et chez les patients souffrant d'un premier épisode ou de multiples récurrences. Ces résultats sont encourageants en termes de prise en charge et de prévention secondaire des ICD. Un essai clinique de phase III est en cours.

### Probiotiques (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*)

Une méta-analyse (*Cochrane review*) [82] concluait en 2008 à l'insuffisance de preuves pour recommander l'administration systématique de probiotiques en même temps qu'un traitement antibiotique pour traiter les ICD. Toutefois, un essai contrôlé versus placebo chez des patients ayant déjà présenté une ou plusieurs récurrences a montré que la coadministration d'une antibiothérapie standard (VA ou MTZ) et de *S. boulardii* (1 g/j pendant 4 semaines) diminuait de 50 % le taux de récurrences ultérieures (35 versus 65 %,  $p = 0,04$ ) [83,84]. *S. boulardii* agirait par protéolyse de toxines A et B de *C. difficile* et de leurs récepteurs et stimulation de la réponse immunitaire antitoxine A [85]. Des cas de fongémies à *S. boulardii* ont été rapportés, liés à l'aérosolisation de la levure au moment de l'ouverture des sachets et à la colonisation des abords vasculaires des patients.

### Transplantation de microbiote fécal (ou transfert de flore)

La transplantation de microbiote fécal consiste à administrer un filtrat de suspension de selles d'un donneur sain à un patient malade, dans l'espoir de reconstituer une flore de barrière. Ce traitement a été initialement réalisé en 1958 par Eiseman et al. chez quatre patients atteints d'entérocolite pseudomembraneuse [86]. La transplantation fécale a été utilisée depuis quelques années chez les patients souffrant de récurrences multiples d'ICD pour lesquels il a été montré une

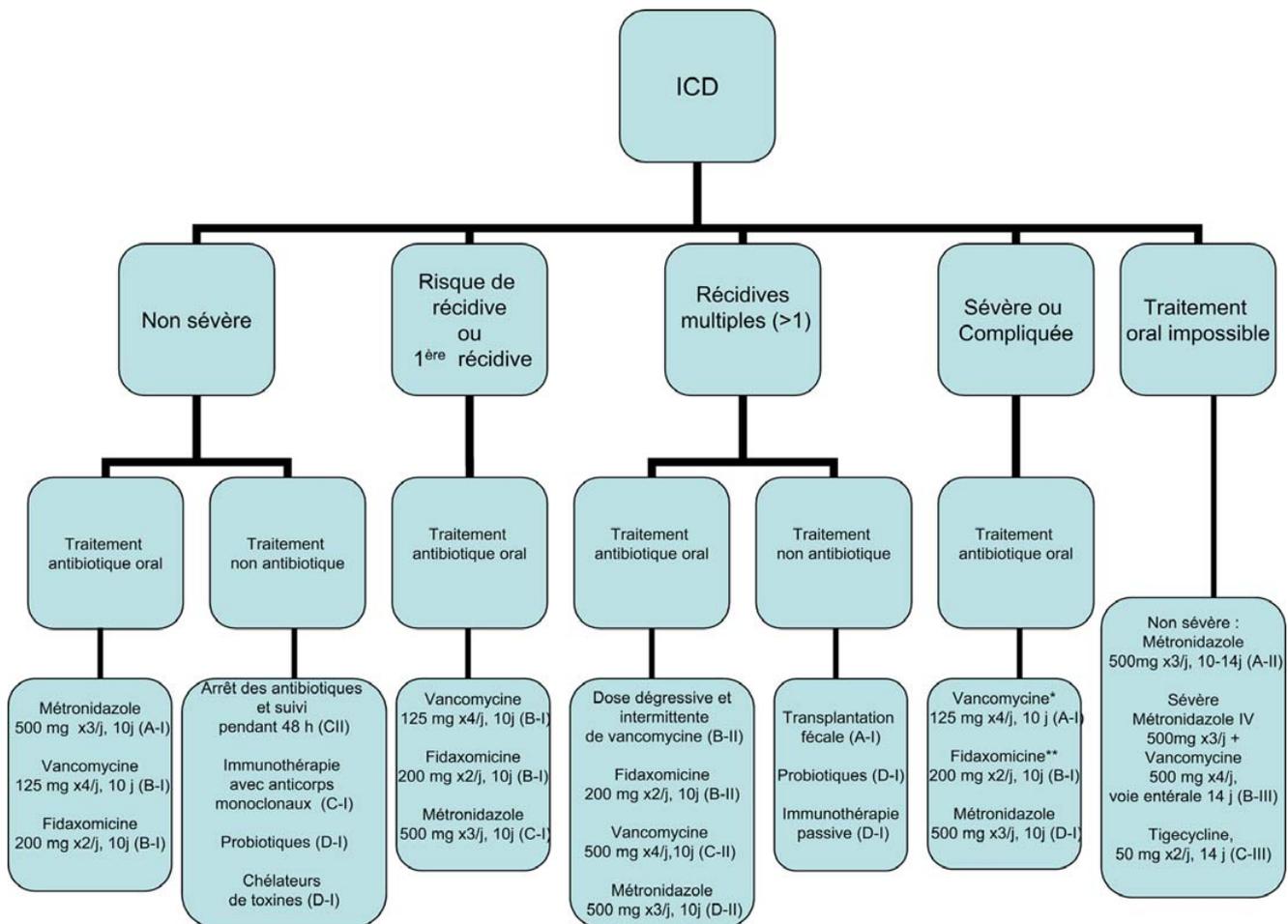
perte de la diversité du microbiote intestinal [87]. Une revue de la littérature a recensé 317 patients traités par transplantation fécale avec un succès thérapeutique global de 92 %. Néanmoins, les modalités de sélection de donneur (origine, tests de dépistage), de préparation du filtrat de selles (volume, matériels utilisés, délai de préparation...) et d'administration (lavements, coloscopie, sonde nasoduodénale) sont très variables d'une étude à l'autre [88]. Plusieurs groupes de travail sont actuellement en place en France pour tenter d'harmoniser et de standardiser cette pratique. Les résultats prometteurs obtenus avec la transplantation fécale ont récemment été confortés par une étude randomisée. Les patients ayant des récurrences multiples d'ICD étaient traités soit par VA orale à fortes doses (500 mg 4×/j pendant 14 jours), soit par VA orale associée à un lavement, soit par quatre jours de VA 500 mg ×4/j suivis d'un lavement puis d'une ou plusieurs transplantations fécales [89] administrées par sonde nasoduodénale. Les résultats de cette étude ont montré que le taux de guérison à dix semaines de suivi après une (81,3 %) ou deux transplantations fécales (93,8 %) était significativement supérieur à celui obtenu par VA seule (30,8 %) ou associée à un lavement (23,1 %). Il faut cependant noter que les patients inclus étaient tous des patients immunocompétents ne recevant pas d'autres antibiothérapies concomitantes. Une étude réalisée sur dix patients suivis pendant 24 semaines a montré que les modifications de microbiotes induits par la transplantation fécale restaient stables dans le temps avec une population bactérienne à 24 semaines essentiellement composée du microbiote du donneur [90]. La transplantation du microbiote fécal a été également proposée chez des patients ayant des formes sévères d'ICD avec des résultats encourageants même si ceux-ci restent à confirmer [91,92]. Une approche future consisterait à restaurer de manière élective le microbiote à l'aide de certaines sous-populations bactériennes : cette approche a montré son efficacité sur un modèle murin d'ICD [93].

### Recommandations [3,94] (Fig. 2)

Des recommandations pour le traitement des ICD ont été récemment publiées sous l'égide de l'ESCMID. Le niveau de preuve scientifique (I à III) et la gradation des recommandations (A à D) sont évalués selon la méthodologie GRADE (Tableau 3). Les recommandations américaines de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) et de la *Society of Healthcare and Epidemiology of America* (SHEA) datent de 2010 et ne prennent pas en compte les résultats des essais thérapeutiques les plus récents, en particulier ceux concernant la FDX et la transplantation de microbiote fécal. De façon générale, le choix des traitements est guidé par la présentation clinique et la sévérité de l'ICD.

**Tableau 3** Niveau de preuve scientifique et gradation des recommandations de l'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) pour le traitement des infections à *Clostridium difficile*

Niveau de preuve scientifique	Définition
I	Au moins 1 essai comparatif randomisé
II	Au moins 1 essai clinique comparatif bien conduit sans randomisation Étude de cohorte ou cas-témoin de préférence multicentrique
III	Comparaison de séries non contemporaines Avis d'experts basés sur l'expérience clinique Études descriptives
Gradation des recommandations	Définitions
A	Recommandation forte pour l'utilisation
B	Recommandation modérée pour l'utilisation
C	Recommandation faible pour l'utilisation
D	Recommandation forte contre l'utilisation



**Fig. 2** Représentation simplifiée des recommandations de l'European Society of Clinical Microbiology and Infection (ESCMID) pour le traitement des infections à *C. difficile* (ICD) \* On peut envisager une augmentation des posologies de vancomycine à 500 mg x4 pendant dix jours (B-III). Cette posologie est recommandée par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA). \*\* Il n'y a pas de preuve qui supporte l'utilisation de la fidaxomicine dans les formes d'ICD menaçant le pronostic vital (D-III)

### Diarrhées simples à modérées

Le MTZ (500 mg  $\times$ 3/j, 10 jours) per os est recommandé à l'heure actuelle comme le traitement de première intention des diarrhées simples et des colites peu sévères à *C. difficile* (A-I). La VA (125 mg  $4\times$ /j, 10 jours) ou la FDX (200 mg  $2\times$ /j, 10 jours) sont des alternatives thérapeutiques (B-I). Si la voie orale n'est pas possible, le MTZ i.v. 500 mg  $3\times$ /j pendant 10–14 jours peut être donné (A-II).

### Diarrhées sévères ou compliquées

En cas de formes sévères d'ICD, la VA per os (125 mg  $4\times$ /j, 10 jours) est l'antibiotique de choix (A-I). Une augmentation de la posologie à 500 mg  $4\times$ /j peut être envisagée au cas par cas (B-III) ; cette mesure est proposée dans les recommandations de l'IDSA. L'utilisation de MTZ est fortement déconseillée (D-I). La FDX (200 mg  $2\times$ /j, 10 jours) est une alternative thérapeutique (B-I), mais aucune étude ne permet de proposer cet antibiotique pour les formes d'ICD menaçant le pronostic vital (D-III).

Si la voie orale n'est pas possible, le MTZ i.v. 500 mg  $3\times$ /j 14 jours peut être donné en association avec la VA soit par lavement (500 mg dans 100 ml de sérum physiologique  $4\times$ /j), soit par sonde nasogastrique (500 mg  $4\times$ /j) (B-III), mais aucun essai clinique randomisé n'a été réalisé à ce jour.

Le traitement chirurgical (colectomie totale avec iléostomie) doit être réalisé en cas de :

- perforation colique ;
- détérioration clinique avec absence de réponse antibiotique.

Il doit être envisagé avant que la colite ne devienne trop sévère et notamment avant que la lactatémie ne dépasse 5 mmol/l. Le taux de mortalité associée à une chirurgie en urgence est élevé (19–71 % selon les séries) [95]. Récemment, une nouvelle approche chirurgicale a été proposée permettant de conserver le côlon : elle consiste à réaliser une boucle de dérivation d'iléostomie, de laver le côlon avec du polyéthylène glycol (PEG) par l'iléostomie en recueillant les effluents par une sonde rectale puis d'administrer de la VA afin d'éradiquer *C. difficile* du côlon (Fig. 3) [96]. Un essai clinique est en cours (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01441271?term=NCT01441271&rank=1>).

### Première récurrence et patient à risque de récurrence

Les deux antibiotiques préconisés pour le traitement des patients ayant une première récurrence ou des patients à risque élevé de récurrence sont la VA (125 mg  $4\times$ /j, 10 jours) et la FDX (200 mg  $2\times$ /j, 10 jours) (B-I). Cependant, la définition des patients à risque de récurrences n'est pas à ce jour totalement standardisée et est laissée à l'appréciation des clini-

ciens. Le MTZ (500 mg  $3\times$ /j, 10 jours) peut être utilisé comme alternative (C-I).

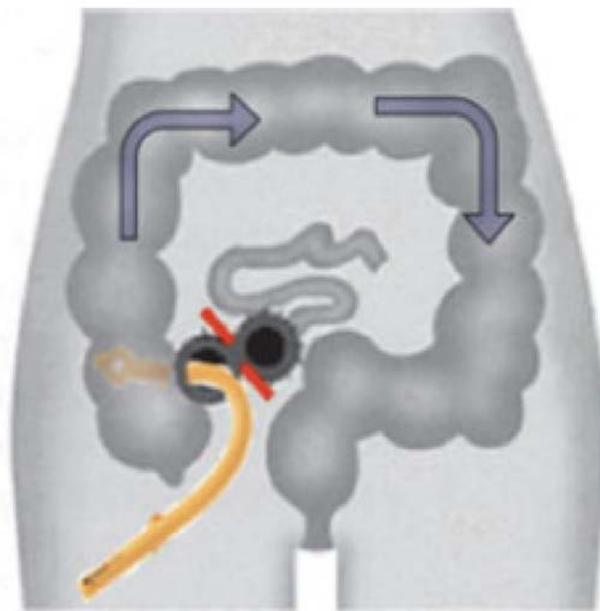
### Récurrences multiples

Les récurrences multiples représentent un véritable défi thérapeutique. L'approche qui recueille la meilleure graduation est la transplantation fécale (A-I). Deux options antibiotiques sont proposées par l'ESCMID, avec le même niveau de preuve et la même graduation (B-II) :

- soit la FDX per os 200 mg  $2\times$ /j, 10 jours (B-II), alors même qu'aucun essai clinique n'a été publié chez des patients souffrant de récurrences multiples ;
- soit les doses dégressives et intermittentes de VA (B-II) selon des schémas variables : soit 125 mg  $4\times$ /j pendant 14 jours puis doses intermittentes pendant quatre semaines ; soit 125 mg  $4\times$ /j pendant 14 jours puis dégression jusqu'à 125 mg/2–3 j pendant deux à huit semaines.

### Conclusion

Le traitement des ICD devient une préoccupation majeure des cliniciens, en particulier la prise en charge des formes sévères et des récurrences multiples. Les recommandations européennes de l'ESCMID ont été récemment actualisées au regard des derniers essais cliniques publiés dans la littérature scientifique. Ces recommandations contrastent avec



**Fig. 3** Schéma de la boucle d'iléostomie pour le traitement des infections compliquées à *Clostridium difficile* (d'après Neal et al. [96])

celles de 2009 (en particulier en ce qui concerne le traitement de la première récurrence, des récurrences multiples et des patients à risque de récurrences) et définissent mieux la place de la FDX et de la transplantation fécale dans l'arsenal thérapeutique. Gageons que les progrès en matière de traitement des ICD se poursuivent et que l'approche immunologique pour la prévention primaire (vaccin) ou celle des récurrences (anticorps monoclonaux) puissent voir rapidement le jour.

**Conflits d'intérêt :** F. Barbut : interventions ponctuelles, activités de conseil ou invitation à des congrès pour les laboratoires Merck, Cubist, Biocodex, Astellas, Sanofi-Aventis, Pfizer, Anios.

B. Guery : participation à un board organisé par les laboratoires Astellas concernant la fidaxomixine.

C. Eckert : interventions ponctuelles, activités de conseil ou invitation à des congrès pour les laboratoires Astellas, bioMérieux, Cubist, Diasorin, Biosynex, R-Biopharm.

## Références

- Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al (2013) Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 56:1589–600
- Aslam S, Hamill RJ, Musher DM (2005) Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 5:549–57
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ (2014) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 20(suppl 2):1–26
- Eckert C, Coignard B, Hebert M, et al (2013) Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. *Med Mal Infect* 43:67–74
- Rame L, Petit A, Suzon L, et al (2013) Prévalence des infections à *Clostridium difficile* (CD) chez les patients hospitalisés avec une diarrhée : résultats d'une étude biannuelle prospective multicentrique. In: 33<sup>e</sup> Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, 21–22 novembre; Paris
- Dubberke ER, Wertheimer AI (2009) Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:57–66
- Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, et al (2013) All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 56:1108–16
- Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, et al (2012) Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect* 81:1–14
- CDC (2005) Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk—four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54:1201–5
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, et al (2008) A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 62:388–96
- Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al (2012) The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 107:89–95
- Janoir C, Grenery J, Savariau-Lacomme MP, Collignon A (2004) Characterization of an extracellular protease from *Clostridium difficile*. *Pathol Biol (Paris)* 52:444–9
- Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, et al (2010) The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature* 467:711–3
- Kuehne SA, Collery MM, Kelly ML, et al (2014) Importance of toxin A, toxin B, and CDT in virulence of an epidemic *Clostridium difficile* strain. *J Infect Dis* 209:83–6
- Bacci S, Molbak K, Kjeldsen MK, Olsen KE (2011) Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection. *Emerg Infect Dis* 17:976–82
- Barbut F, Decre D, Lalande V, et al (2005) Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. *J Med Microbiol* 54:181–5
- Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al (1986) *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 146:95–100
- Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al (2011) Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 365:1693–703
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al (2011) *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 377:63–73
- Hensgens MP, Dekkers OM, Goorhuis A, et al (2013) Predicting a complicated course of *Clostridium difficile* infection at the bedside. *Clin Microbiol Infect* [in press]
- Andrews CN, Raboud J, Kassen BO, Enns R (2003) *Clostridium difficile*-associated diarrhea: predictors of severity in patients presenting to the emergency department. *Can J Gastroenterol* 17:369–73
- Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS (2009) Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis* 15:415–22
- Greenstein AJ, Bym JC, Zhang LP, et al (2008) Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgery* 143:623–9
- Musher DM, Aslam S, Logan N, et al (2005) Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 40:1586–90
- Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I (2006) Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 42:758–64
- Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al (2009) Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 136:1206–14
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP (2001) Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 357:189–93
- Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L (2012) Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One* 7:e30258
- Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, et al (2012) Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis* 55:S149–S53
- Miller MA, Louie T, Mullane K, et al (2013) Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis* 13:148
- Miller M, Gravel D, Mulvey M, et al (2010) Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age

- and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 50:194–201
32. Walk ST, Micic D, Jain R, et al (2012) *Clostridium difficile* ribotype does not predict severe infection. *Clin Infect Dis* 55:1661–8
  33. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP (2000) Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 342:390–7
  34. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT Jr, Gerding DN (1994) Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982–1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15:371–81
  35. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al (1983): Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 2:1043–6
  36. Shim JK, Johnson S, Samore MH, et al (1998) Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 351:633–6
  37. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al (1992) Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 117:297–302
  38. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE (1989) Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 320:204–10
  39. Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, et al (2013) Use of multi-locus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. *Clin Infect Dis* 57:1094–102
  40. Wilcox MH, Howe R (1995) Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 36:673–9
  41. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al (2011) Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD004610
  42. Johnson S, Gerding DN, Davidson D, et al (2012) Efficacy and safety of oral vancomycin versus oral metronidazole for treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea: pooled results from two randomized clinical trials. In: IDSA, San Diego
  43. Louie T, Gerson M, Grimard D (2007) Results of a phase III clinical trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. In 47th Annual ICAAC; Chicago, IL, USA
  44. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB (2007) A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 45:302–7
  45. Baines SD, O'Connor R, Freeman J, et al (2008) Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 62:1046–52
  46. Kuijper EJ, Wilcox MH (2008) Decreased effectiveness of metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis* 47:63–5
  47. Pelaez T, Cercenado E, Alcalá L, et al (2008) Metronidazole resistance in *Clostridium difficile* is heterogeneous. *J Clin Microbiol* 46:3028–32
  48. Bolton RP, Culshaw MA (1986) Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut* 27:1169–72
  49. Kleinfeld DI, Sharpe RJ, Donta ST (1988) Parenteral therapy for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *J Infect Dis* 157:389
  50. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC (1985) Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 80:867–8
  51. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM (2002) Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 97:1769–75
  52. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al (2013) Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 108:478–98; quiz 499
  53. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, et al (2008) Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother* 52:2403–6
  54. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Donskey CJ (2009) Skin and environmental contamination with vancomycin-resistant Enterococci in patients receiving oral metronidazole or oral vancomycin treatment for *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:13–7
  55. Pelaez T, Alcalá L, Alonso R, et al (2002) Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 46:1647–50
  56. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, et al (2012) 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* 55:S132–S42
  57. Karlowsky JA, Laing NM, Zhanel GG (2008) In vitro activity of OPT-80 tested against clinical isolates of toxin-producing *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 52:4163–5
  58. Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, et al (2007) In vitro activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 51:2716–9
  59. Duggan ST (2011) Fidaxomicin: in *Clostridium difficile* infection. *Drugs* 71:2445–56
  60. Bartlett JG (2009) New antimicrobial agents for patients with *Clostridium difficile* infections. *Curr Infect Dis Rep* 11:21–8
  61. Weiss K, Allgren RL, Sellers S (2012) Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for *Clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis* 55:S110–S5
  62. Mullane KM, Gorbach S (2011) Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9:767–77
  63. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al (2011) Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 364:422–31
  64. de Lalla F, Privitera G, Rinaldi E, et al (1989) Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 33:1125–7
  65. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, et al (1996) Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 22:813–8
  66. Wullt M, Odenholt I (2004) A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 54:211–6
  67. Noren T, Wullt M, Akerlund T, et al (2006) Frequent emergence of resistance in *Clostridium difficile* during treatment of *C. difficile*-associated diarrhea with fusidic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 50:3028–32
  68. Musher DM, Logan N, Bressler AM, et al (2009) Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 48:e41–e6
  69. Musher DM, Logan N, Hamill RJ, et al (2006) Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* 43:421–7
  70. Musher DM, Logan N, Mehendiratta V, et al (2007) *Clostridium difficile* colitis that fails conventional metronidazole therapy: response to nitazoxanide. *J Antimicrob Chemother* 59:705–10

71. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, et al (2009) Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 48:1732–5
72. Johnson S, Schriever C, Patel U, et al (2009) Rifaximin redux: treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment. *Anaerobe* 15:290–1
73. Garey KW, Jiang ZD, Bellard A, Dupont HL (2009) Rifaximin in treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: An uncontrolled pilot study. *J Clin Gastroenterol* 43:91–3
74. Freeman J, Baines SD, Jabes D, Wilcox MH (2005) Comparison of the efficacy of ramoplanin and vancomycin in both in vitro and in vivo models of clindamycin-induced *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 56:717–25
75. Mascio CT, Mortin LI, Howland KT, et al (2012) In vitro and in vivo characterization of CB-183,315, a novel lipopeptide antibiotic for treatment of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 56:5023–30
76. McPherson S, Rees CJ, Ellis R, et al (2006) Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum* 49:640–5
77. Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, et al (1997) Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 41:366–70
78. Wilcox MH (2004) Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 53:882–4
79. Abougergi MS, Broor A, Cui W, Jaar BG (2010) Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe *Clostridium difficile* colitis: an observational study and review of the literature. *J Hosp Med* 5:E1–E9
80. van Dissel JT, de Groot N, Hensgens CM, et al (2005) Bovine antibody-enriched whey to aid in the prevention of a relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: preclinical and preliminary clinical data. *J Med Microbiol* 54:197–205
81. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al (2010) Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 362:197–205
82. Pillai A, Nelson R (2008) Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004611
83. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al (1994) A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 271:1913–8
84. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al (2000) The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 31:1012–7
85. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, et al (1999) *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 67:302–7
86. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ (1958) Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 44:854–9
87. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, et al (2008) Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 197:435–8
88. Gough E, Shaikh H, Manges AR (2011) Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 53:994–1002
89. van Nood E, Dijkgraaf MG, Keller JJ (2013) Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 368:2145
90. Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, et al (2010) Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 44:551–61
91. Neemann K, Eichele DD, Smith PW, et al (2012) Fecal microbiota transplantation for fulminant *Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient. *Transpl Infect Dis* 14:E161–E5
92. Trubiano JA, Gardiner B, Kwong JC, et al (2013) Faecal microbiota transplantation for severe *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25:255–7
93. Lawley TD, Clare S, Walker AW, et al (2012) Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoS Pathog* 8:e1002995
94. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al (2010) Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:431–55
95. Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A, et al (2012) Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg* 99:1501–13
96. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, et al (2011) Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg* 254:423–7; discussion 427–9