

# CLOSTRIDIUM DIFFICILE

## Introduction

Le clostridium difficile est un bacille anaérobie strict, Gram positif, responsable chez l'homme de 15 à 25% des diarrhées post antibiotiques et de plus de 95% des colites pseudomembraneuses. Il est la principale cause de diarrhée nosocomiale chez les patients hospitalisés et devient un pathogène de plus en plus souvent rencontré en médecine ambulatoire. L'infection peut se présenter sous diverses formes, allant du portage sain à une colite toxique sévère. Certains patients développent une colite fulminante nécessitant une prise en charge chirurgicale.

## Épidémiologie

La capacité de sporulation permet au C. difficile de survivre sur des surfaces inertes. Ces formes revivifiables constituent une source de contamination importante.

Le réservoir de C. difficile est digestif, avec un portage asymptomatique de l'ordre de 20 à 50% chez le nourrisson, de 3% chez l'adulte sain, de 10 à 20% des patients âgés.

La transmission s'effectue par voie manuportée (féco-orale), directement de patient à patient ou par l'intermédiaire du personnel soignant.

Le facteur déclenchant de l'infection est une modification de la flore digestive liée à l'administration d'antibiotiques, le plus souvent pénicillines, céphalosporines, lincosamides et fluoroquinolones. La rupture de l'effet barrière de la flore digestive favorise l'implantation et la prolifération de C. difficile. L'infection est plus fréquente chez les patients âgés (> 65 ans), si hospitalisation prolongée, si prise d'antiacides.

## Le pouvoir pathogène est lié à la production de deux toxines, une toxine A et une toxine B. Les souches non productrices de toxines ne sont pas pathogènes.

La grande majorité des souches produisent simultanément les toxines A et B. Mais 1 à 10 % des souches sont toxine A -, toxine B +. Les souches A + / B - sont rarissimes.

Une toxine binaire CDT est présente en plus des toxines A et B dans un faible nombre d'isolats. Son rôle n'est pas encore très bien établi. Elle agirait en synergie avec les

toxines A et B.

En 2002, une épidémie associée à une surmortalité a été décrite en Amérique du Nord. Cette épidémie s'est ensuite propagée en Europe. Elle est liée à une souche émergente (ribotype O27) de virulence accrue, à fort pouvoir épidémique. Le pouvoir pathogène de cette souche est lié à sa capacité de produire beaucoup plus de toxines A et B (délétion d'un gène régulateur des gènes codant les toxines A et B, gène tcdC). Outre cette production accrue de toxine, cette souche se caractérise par la présence de la toxine binaire et par une résistance aux fluoroquinolones.

Par la suite, d'autres ribotypes de virulence accrue ont été décrits.

## Manifestations cliniques

- Asymptomatique dans la grande majorité des cas. Chez le sujet sain, la flore intestinale normale limite la croissance de C. difficile et la production de toxines. Étonnamment, plusieurs études ont suggéré que la colonisation serait un facteur protecteur contre une infection symptomatique.

- Diarrhées à C. difficile, diarrhées aqueuses fréquemment accompagnées de douleurs abdominales, survenant généralement quelques jours à quelques semaines après le début d'une antibiothérapie, notamment les pénicillines, céphalosporines, lincosamides et fluoroquinolones (parfois quelques semaines après l'arrêt du traitement). Guérison après simple arrêt de l'antibiothérapie dans 25% des cas.

- 20% de rechutes après un 1<sup>er</sup> épisode, 60% après une 1<sup>ère</sup> rechute.

- Colite à C. difficile : Atteinte du colon, sans présence de fausses membranes. Une leucocytose et de la fièvre sont généralement associés.

- Colite pseudo-membraneuse, présence de plaques jaunes dispersées sur la muqueuse rectale lors de l'endoscopie. Symptômes plus sévères que la simple colite.

- Colite fulminante souvent associée à une défaillance multi-organique avec un taux de mortalité élevé. Les diarrhées aqueuses peuvent être absente en cas d'iléus réactionnel.

## Examens de laboratoire

Recommandations Générales :

Une infection à clostridium difficile (ICD) est définie par « un tableau clinique compatible avec une ICD et la mise en évidence microbiologique d'un C. difficile producteur de toxines dans les selles en l'absence d'une autre cause

évidente de diarrhée » OU par « une colite pseudomembraneuse » (European society of clinical microbiology and infectious dedeases)

- Compte tenu du fait que 20% des patients hospitalisés sont porteurs sains de *C. difficile*, la recherche doit être effectuée uniquement sur des selles diarrhéiques.

- Ne pas tester les enfants de moins de 3 ans (une colonisation asymptomatique est très fréquente chez le nouveau-né, le portage diminue progressivement)

- Un contrôle après la disparition des symptômes et la multiplication des tests pendant un épisode infectieux sont inutiles.

- Prélever les selles avant de démarrer le traitement. Si l'examen doit être différé, les selles doivent être conservées à 4°C.

La recherche se fait en 2 étapes

Mise en évidence du clostridium difficile (producteur et non producteur de toxines) puis recherche des toxines

Deux méthodes de référence, non utilisables en routine (elles nécessitent une infrastructure lourde et le délai de réponse est beaucoup trop long :

Mise en évidence de l'effet cytopathogène de la toxine B par culture cellulaire.

Culture toxigénique : culture sur milieu sélectif puis détermination du pouvoir toxigène de la souche isolée.

En pratique courante :

Glutamate déshydrogénase (GDH) : La GDH est une enzyme produite par *C. difficile*, recherchée dans les selles par méthode immuno-enzymatique. Bonne sensibilité, mais manque de spécificité. La présence de GDH ne fournit aucun renseignement sur le caractère toxigène de la souche.

Recherche des toxines A et B par méthode immuno-enzymatique. Technique rapide, peu onéreuse, très bonne spécificité mais sensibilité parfois insuffisante. En cas de forte suspicion clinique, la recherche de toxines par EIA ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

Biologie moléculaire (PCR) :

Il existe diverses techniques, certaines détectent uniquement le gène *tcdB* (pour la toxine B), d'autres détectent à la fois le gène *tcdB*, le gène *cdt* (pour la toxine binaire) et la présence d'une délétion au niveau de *tcdC* (ribotype 027).

Le principal inconvénient de la PCR est son coût élevé. L'interprétation d'un résultat positif en PCR et négatif en EIA est délicate et doit être confrontée à la clinique.

## Traitements

Métronidazole : Conseillé pour un épisode initial. Ses avantages sont son faible coût et le fait de ne pas sélectionner d'entérocoques résistants à la vancomycine.

Vancomycine : Conseillé si infection sévère ou si récidive. Contrairement au métronidazole, la vancomycine n'est pas réabsorbée par le tube digestif, ce qui permet des concentrations très élevées dans les selles.

Fidaxomicine : Nouvel antibiotique macrocyclique, non réabsorbé par le tube digestif. Son principal inconvénient est son coût très élevé.

Probiotiques, en prophylaxie si antibiothérapie : Résultats discordants selon les études, il n'y a pas de données scientifiques suffisantes pour les recommander.

Chirurgie, en cas de forme ultra sévère, diverses techniques allant de la colectomie à des iléostomies à double canon.

Transplantation de flore fécale : L'indication, actuellement, la plus reconnue de cette technique est la colite à *C. difficile* réfractaire à tous les traitements médicamenteux. Divers résultats encourageants ont été publiés. Les effets indésirables, éventuels, à long terme ne sont pas encore connus.

## Références :

**Diagnostic des infections à clostridium difficile, F. Barbut**

**Diagnostic de l'infection à clostridium difficile, annales bio clinique, R. Le Guern, F. Wallet**

**Clostridium difficile, mise à jour 2016, forum médical suisse, A. Durovic**

**Colite à clostridium difficile, recommandation de prise en charge, Rev Méd Suisse, F. Tissot, M. Maillard**

**Rédaction : Dr Edmond Renard**