



**HAL**  
open science

## Infections à Clostridium difficile: thérapeutiques d'aujourd'hui et de demain

Tiphaine Gagnaire

► **To cite this version:**

Tiphaine Gagnaire. Infections à Clostridium difficile: thérapeutiques d'aujourd'hui et de demain. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02092363

**HAL Id: dumas-02092363**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02092363v1>**

Submitted on 8 Apr 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 11 MARS 2019

PAR

Mlle GAGNAIRE TIPHAINE

Né(e) le 24 août 1991 à Paris

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**Infections à *Clostridium difficile* : thérapeutiques d'aujourd'hui et de  
demain**

**JURY :**

Président : MR PHILIPPE COLSON

Membres : MME VERONIQUE ANDRIEU  
MR JULIEN LEDAIN



# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 11 MARS 2019

PAR

Mlle GAGNAIRE TIPHAINE

Né(e) le 24 août 1991 à Paris

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**Infections à *Clostridium difficile* : thérapeutiques d'aujourd'hui et de  
demain**

**JURY :**

Président : MR PHILIPPE COLSON

Membres : MME VERONIQUE ANDRIEU  
MR JULIEN LEDAIN



# LISTE DU PERSONNEL

## ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VAN ELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

## PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-  
MALATERRE Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

## ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

---

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien - Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

## REMERCIEMENTS

### **Aux membres du Jury :**

#### **A Monsieur le Professeur Philippe Colson,**

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

#### **A Madame Véronique Andrieu,**

Merci d'avoir accepté d'être la Directrice de cette thèse, et pour toute votre aide durant sa rédaction. Un grand merci également pour votre implication dans la filière Industrie et pour vos précieux conseils lors de ma réorientation dans cette filière.

#### **A Monsieur Julien Ledain,**

Merci d'avoir été là depuis le début, de mes premiers pas dans le monde du travail jusqu'à cette soutenance de thèse tant attendue. Merci ton soutien, ta persévérance pendant ces 3 années et tes précieux conseils. On ne peut espérer mieux comme manager et comme co-directeur de thèse.

## **A ma famille :**

### **Mamie, Papa, Maman, Yoann,**

Merci de m'avoir soutenu durant toutes mes études de pharmacie et de m'avoir accompagné jusqu'à cette thèse. Merci de m'avoir accompagnée pour le début de ma vie professionnelle et le grand changement qu'a été le départ à Paris. Vous m'avez donné la force de me battre pendant toutes ces années pour arriver où j'en suis aujourd'hui.

### **Mickaël,**

Merci d'avoir été et d'être toujours là, où que j'aie et quoi que je fasse.

## **A mes amis :**

### **Aux Marseillais,**

Maë, Marie-No, Bruno, Marie, Emma, François, les Yannis, les Nico, les Ju, Olivia, Romain, Marc, Fred et tous les autres ... merci de me supporter depuis tant d'années (et c'est pas fini !).

### **Aux Parisiens,**

Betty, Gabrielle, Sarah, Cyril, Ikrame, Nelly, Chacha, Aïda et les autres ... pour m'avoir fait découvrir Paris et avoir rendu ces 3 années merveilleuses.

### **Aux Pharmaciens,**

Chloé, Mathilde, Sam, Sophie, pour avoir passé de supers moments à vos côtés durant nos études, en France et à l'étranger.

## **A mes collègues :**

### **A l'équipe BIOCODEX,**

Gérard, pour m'avoir persécuté pendant plus d'un an pour que je rédige cette thèse ! Et pour tout ce que tu m'as appris sur la Recherche Clinique et la maîtrise de soi (notamment à l'aide d'une batte de base-ball).

Marine, pour avoir été mon binôme de choc durant ces 18 mois chez Bioco.

Xavier et Philippe, pour avoir accepté généreusement de revoir cette thèse et de partager vos connaissances sur le sujet.

La team Recherche Clinique, pour être une équipe tellement sympa !

### **A l'équipe Alexion,**

Emmanuel, Caroline, Pascale et Betty, pour m'avoir permis de passer des bons moments malgré le contexte et pour avoir gardé le contact après mon départ.

### **A l'équipe Astellas,**

Julien, Lionel, Laura et tous les autres ... pour m'avoir formée à l'assurance qualité en industrie pharmaceutique, j'en suis là aujourd'hui grâce à vous !

### **A l'équipe Sanofi Sisteron,**

Jean-Christophe, Emmanuelle et Bénédicte, merci de m'avoir donné ma chance pour mon premier stage et de votre gentillesse. Je ne vous oublie pas.

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

## Table des matières

Liste des abréviations .....	16
Liste des figures .....	17
Liste des tableaux .....	17
Introduction .....	18
1. <i>Clostridium difficile</i> .....	19
1.1. Epidémiologie.....	19
1.2. Caractéristiques microbiologiques .....	23
1.3. Mode de transmission .....	24
1.4. Facteurs de risque .....	25
1.5. Physiopathologie .....	27
1.6. Manifestations cliniques .....	29
1.7. Diagnostic .....	34
1.8. Impacts d'une ICD pour le patient et pour la société .....	41
2. Traitements de l'Infection à <i>Clostridium difficile</i> .....	45
2.1. Traitements Européens actuels .....	45
2.2. Nouveaux traitements disponibles ou en développement.....	57
2.3. Quelle place pour ces nouveaux traitements dans les futures recommandations thérapeutiques Européennes ? .....	84
Conclusion.....	87
Bibliographie .....	90

## Liste des abréviations

AGA	American Gastroenterological Association
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CT	Culture Toxigénique
CTA	Test de cytotoxicité des selles
ECDC	European Centre for Disease prevention and Control
EIA	Tests immuno-enzymatiques
ERV	Entérocoque Résistant à la Vancomycine
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESGCD	Groupe d'Etude Européen sur <i>Clostridium difficile</i>
GDH	Glutamate Déshydrogénase
GFTF	Groupe Français de Transplantation Fécale
GI	Gastrointestinal
GRADE	Grades Recommendation Assessment Development and Evaluation
ICD	Infection à <i>Clostridium difficile</i>
IgG	Immunoglobuline G
IM	Intra Musculaire
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
IV	Intra Veineuse
LAMP	Loop mediated isothermal DNA
NAAT	Techniques de biologie moléculaire
NAP1	North American Pulse-field 1
PCR	Polymerase Chain Reaction
SNFGE	Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TMF	Transplantation de Microbiote Fécal

## Liste des figures

Figure 1 - Physiopathologie d'une infection à <i>C. difficile</i> – d'après Shen A. [31].....	28
Figure 2 - Echelle de Bristol (Bristol Stool Scale) [34] .....	30
Figure 3 - Algorithmes de diagnostic des ICD d'après les recommandations de l'ESCMID ...	40
Figure 4 - Résumé des recommandations de l'ECSMID pour la prise en charge des ICD .....	56

## Liste des tableaux

Tableau 1 - Méthodes de diagnostic des infections à <i>C. difficile</i> . Avantages et inconvénients. [35] .....	39
Tableau 2 - Définition de la force de recommandation pour l'ESCMID .....	50
Tableau 3 - Définition de la qualité des données scientifiques pour l'ESCMID.....	51
Tableau 4 - Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs [68].....	70

## Introduction

*Clostridium difficile* (ou *C. difficile*) est un bacille anaérobie à Gram positif identifié pour la première fois en 1978 comme principale cause de diarrhée associée aux soins. Les souches toxigènes sont responsables de 10 à 25% des diarrhées post-antibiotiques et de plus de 95% des cas de colites pseudo-membraneuses. L'infection à *C. difficile* (ICD) peut aller d'une colonisation asymptomatique à une diarrhée légère, jusqu'à une maladie plus grave pouvant entraîner une colite pseudomembraneuse, un mégacôlon toxique, un sepsis et la mort [1] [2].

Pendant très longtemps, les ICD étaient traitées par deux molécules : le métronidazole ou la vancomycine. Les patients répondaient la plupart du temps à ces traitements, les récurrences ou formes sévères et/ou compliquées restant rares [3].

Cependant, depuis les années 2000 et l'émergence d'un clone hypervirulent (PCR-ribotype 027/NAP1/BI) ayant causé des épidémies de formes sévères d'abord aux Etats-Unis/Canada puis en Europe, les limites des traitements utilisés sont apparues. Les échecs cliniques ont augmenté, les récurrences sont devenues plus fréquentes. Cette évolution a entraîné un regain d'intérêt et a stimulé la recherche pharmaceutique pour la création de nouveaux traitements. Plusieurs recommandations Européennes ont également été publiées, portant notamment sur les méthodes diagnostic ou de prise en charge thérapeutique de ces infections [3].

Mais parmi la multitude de nouveaux traitements déjà commercialisés ou en cours de développement, quels sont ceux de demain en Europe ? Les antibiotiques resteront-ils les recommandations de première ligne ? Ou les autres catégories de traitements (biologiques, immunologiques ...) prendront-ils leur place dans les futures recommandations ?

Pour répondre à ces questions, une première partie de ce travail consistera en la présentation de la bactérie, de son épidémiologie en Europe, de sa physiopathologie et des méthodes diagnostiques existantes. Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons aux recommandations thérapeutiques Européennes actuelles, puis nous passerons en revue les traitements actuellement sur le marché et ceux en développement. Pour finir, nous mettrons en évidence quels sont, parmi ces nouveaux traitements, ceux qui pourraient être intégrés dans les futures recommandations Européennes.

## 1. *Clostridium difficile*

### 1.1. Épidémiologie

*Clostridium difficile* est présent dans les selles d'environ 2 à 4% des adultes sains occidentaux. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un portage de souches non toxigènes, non pathogènes. 40 à 80% des nourrissons de moins de 6 mois sont également porteurs asymptomatiques du germe, et ce, en dépit de la présence de toxines.

Sur le plan épidémiologique, l'ICD se définit par la présence de la toxine A et/ou B du germe dans les selles [4].

Depuis sa découverte en 1935, et surtout depuis la découverte de son rôle dans la colite pseudomembraneuse associée à l'antibiothérapie en 1978, l'ICD est la principale cause identifiable de diarrhée associée aux antibiotiques (responsable de 10 à 25% des cas) et *Clostridium difficile* le 8<sup>ème</sup> agent responsable d'infection associée aux soins, avec une augmentation marquée de son incidence depuis le début du XXI<sup>ème</sup> siècle en Amérique du Nord et en Europe sous formes d'épidémies et une augmentation de la gravité des atteintes [5] [6].

En effet, en 2000, un nombre accru d'ICD sévères a été signalé à Pittsburg (USA). Une augmentation du nombre de patients atteints d'ICD sévère et nécessitant une colectomie a ensuite été signalée au Québec, où le taux de cas compliqués est passé de 7,1% à 18,2% et la mortalité à 30 jours de 4,7% à 13,8% entre 1991 et 2003. Ces épidémies étaient associées à l'émergence d'une nouvelle souche hypervirulente et épidémique connue sous le nom de clone PCR-ribotype 027 (ou NAP1 ou BI), jusque-là rare.

Ce clone produit la toxine binaire ; il présente une délétion de 18 paires de bases du gène TcdC régulant la production de toxines A et B, ainsi qu'une délétion en position 117 introduisant un codon d'arrêt prématuré. Il est résistant à l'érythromycine et aux nouvelles fluoroquinolones. Ce clone a, plus tard, été responsable d'épidémies parfois exceptionnelles à partir de 2006 dans plusieurs hôpitaux européens et français [7]. En effet, en avril 2006, un premier groupe de *C. difficile* de type 027 a été signalé dans le nord de la France. Il a affecté dans l'année 64 établissements de santé (29 en 2006 et 35 en 2007, sans chevauchement).

La plupart des cas provenaient d'établissements de santé de la région Nord Pas-de-Calais, mais en 2007, de petits groupes de *C. difficile* de type 027 ont été signalés dans trois autres régions françaises, Picardie, Rhône-Alpes et Lorraine [8]. L'origine de cette première épidémie pourrait être liée à la proximité du Nord-Pas-de-Calais avec d'autres pays déjà concernés par des épisodes similaires (Belgique, Pays-Bas, Grande-Bretagne) [9]. Une seconde épidémie fût recensée à Marseille en 2013.

Les premières données sur l'incidence de l'ICD en Europe ont été recueillies dans le cadre d'une enquête menée par le Groupe d'Etude Européen sur le *C. difficile* (ESGCD) auprès de 212 hôpitaux au Royaume-Uni, en France, en Belgique, au Danemark, en Allemagne, en Italie, aux Pays-Bas et en Espagne en 2002. L'incidence moyenne de l'ICD était de 11 cas pour 10 000 admissions. En 2005, l'ESGCD a réalisé une deuxième enquête européenne de deux mois sur 38 hôpitaux de 14 pays. Tous les patients hospitalisés avec une ICD ont été inclus (un cas d'ICD a été défini comme un patient souffrant de diarrhée et avec une culture toxigène positive). L'incidence moyenne de l'ICD était de 2,45 cas par 10 000 patients-jour, mais variait de 0,13 à 7,1 cas / 10 000 patients-jour. La comparaison avec l'étude réalisée en 2002 n'a pas été possible en raison de différences dans la conception et dans l'analyse des données. Au total, 354 isolats toxigènes de *C. difficile* ont été collectés et caractérisés. Plus de 66 différents ribotypes de PCR ont été reconnus avec une distribution qui variait considérablement entre les hôpitaux et les pays. Le ribotype 001 était le plus commun (13%) de tous les isolats toxigènes, suivi du ribotype 014 (9%) ; les ribotypes 002, 012, 017, 020 et 027 ont été trouvés dans 6% des isolats toxigènes, tandis que le ribotype 078 a été trouvé dans 3% des isolats toxigènes [7].

L'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) a par la suite réalisé en 2008 une enquête européenne prospective sur l'incidence des cas d'ICD dans un à sept hôpitaux par pays (en fonction de la taille de la population). L'étude visait à déterminer l'incidence initiale de l'ICD, les ribotypes causaux, les facteurs de risque et les résultats obtenus dans les hôpitaux et les communautés, et à établir un réseau de 106 laboratoires capables d'isoler les souches de *C. difficile* dans 34 pays européens. L'incidence de l'ICD variait d'un hôpital à l'autre (moyenne de 5,5 cas par 10 000 patients-jour ; de 0 à 36,3) et d'un pays à l'autre (de 0 à 19,1). Soixante-quatre ribotypes différents de PCR de *C. difficile* ont été trouvés, parmi lesquels les ribotypes 014/020 (15%), 001 (10%) et 078 (8%) étaient les plus prévalents ; la prévalence du ribotype 027 était de 5%.

La plupart des patients avaient un profil de risque similaire : patient âgé avec comorbidités et sous traitement antibiotique concomitant ou récent. Lors du suivi, 22% des patients étaient décédés et, pour 40% de ces cas, l'ICD a été considérée comme ayant joué un rôle [7].

Au 1<sup>er</sup> janvier 2016, l'ECDC a commencé la coordination de la surveillance des ICD dans les hôpitaux de soin de courte durée dans les pays Européens et de l'Espace Economique Européen. Cette année-là, 20 pays ont participé et 7 711 cas d'ICD ont été reportés dont 74,6% étaient associés aux soins. 7,9% de ces cas ont été classés comme infections récidivantes et 16,7% de ces cas ont eu une complication. 79,3% des cas sont sortis en vie de l'hôpital, 20,7% sont morts de diverses causes, dont 3,9% où l'ICD a contribué au décès. Dans cette étude, l'incidence brute de l'ICD était de 2,4 cas pour 10 000 patients-jour, et l'incidence médiane de 2,9 cas pour 10 000 patients-jour [10]. En France, l'étude ICD-RAISIN a montré en 2009 que l'incidence globale des ICD était de 2,28 cas pour 10 000 patients-jour [11]. L'étude EUCLID a montré, trois ans plus tard, que cette incidence était montée à 3,6 cas pour 10 000 patients-jour [12].

Aujourd'hui, en Europe, le nombre d'ICD est estimé à 124 000 cas par an dans les établissements de soin de courte durée de séjour, avec une mortalité attribuable de 3% (3 700 décès attribuables par an). Cette incidence est en augmentation du fait notamment de l'amélioration des techniques de diagnostic, d'une sensibilisation croissante des cliniciens et d'une diffusion du clone 027 en Europe de l'Est, mais reste cependant sous-estimée [6].

Même si l'ICD associée aux soins reste la forme la plus fréquente, de récentes études ont montré des changements importants dans son épidémiologie : l'apparition de formes acquises dans la communauté, chez des personnes pourtant à faible risque, pose de nouvelles questions (est définie comme acquise dans la communauté une infection dont les symptômes apparaissent dans les 48 heures suivant l'admission à l'hôpital ou plus de 12 semaines après la sortie du lieu de soin).

Plusieurs études ont révélé que 41% des ICD étaient en réalité acquises dans la communauté. Ces infections touchent des personnes considérées autrefois comme « à faible risque » : patients plus jeunes, sans exposition antibiotique préalable.

Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer la transmission hors de l'hôpital de ces infections : par les porteurs asymptomatiques, par les actes de soin autres qu'une hospitalisation (consultation en médecine générale, dentiste, dialyse, urgence ... contamination de l'environnement par d'anciens malades ayant été l'hôpital), par l'eau, la nourriture et les animaux (*C. difficile* est une bactérie ubiquitaire).

Une proportion importante des cas d'ICD serait donc absente et les données démographiques et de gravité seraient faussées si seules les données hospitalières étaient utilisées comme source d'études épidémiologiques sur l'ICD. Compte tenu de la proportion importante de personnes présentant une infection acquise en communauté, l'ICD devrait être envisagée chez tous les patients en consultation externe souffrant de diarrhée aiguë [13] [14] [15] [16].

## 1.2. Caractéristiques microbiologiques

*Clostridium difficile* est un bacille à Gram positif, anaérobie strict et sporulé qui a été mis en évidence en 1935 par Hall et O'Toole dans la flore fécale de nouveau-nés [17].

Il existe sous deux formes :

- Une forme sporulée : forme de résistance lui permettant de survivre de façon prolongée dans l'environnement et résistante aux antibiotiques
- Une forme végétative ou active : forme biologiquement active infectieuse du bacille, après action des sels biliaires dans l'intestin grêle sur la forme sporulée [5]

Il existe plusieurs souches dont certaines toxigènes (sécrétrices de toxines pathogènes).

Deux principales toxines ont été décrites : [18] [19]

- La toxine A : ou entérotoxine en raison de son activité toxique dans le tractus intestinal
- La toxine B : ou cytotoxine en raison de son activité cytotoxique beaucoup plus puissante que celle de la toxine A

La production de ces toxines varie d'une souche à l'autre, et est influencée par la nature du milieu de culture ou par l'alimentation [4].

La grande majorité des souches de *C. difficile* produisent parallèlement les toxines A et B : en France, environ 2,5% des souches ne produisent que la toxine B (souches toxA- toxB+), ce qui est inférieur aux 3% du pays de Galles, et aux 12% du Japon, mais supérieur aux 0,2% des Etats-Unis. Ces toxines sont impliquées dans la pathogénicité de *C. difficile*, et ont pour principales cibles les cellules épithéliales du colon [20] [21].

Les souches non toxigènes de *C. difficile* sont considérées comme non pathogènes [22].

En plus des toxines A et B, certaines souches de *C. difficile* produisent des toxines binaires. Le rôle de la toxine binaire dans la pathogénèse de *C. difficile* reste incertain, cependant, sa présence parmi les souches épidémiques 027/NAP1/BI a suscité des inquiétudes quant à sa synergie avec les toxines A et B pour provoquer une colite sévère [22].

### 1.3.Mode de transmission

La contamination par *C. difficile* peut se faire de deux façons :

- Directe : par voie oro-fécale
- Indirecte : via l'environnement

Dans les deux cas, l'acquisition de *C. difficile* se fait par voie orale, après ingestion des spores qui sont résistantes à l'acidité gastrique, et qui évoluent en formes végétatives (plus sensibles) après leur passage dans l'intestin (via action des sels biliaries), leur permettant ainsi de le coloniser.

A l'hôpital, la transmission directe se fait essentiellement entre patients et par le personnel hospitalier par manuportage. Les patients séjournant dans des chambres doubles ou ayant accueillies des patients porteurs de *C. difficile* (symptomatiques ou asymptomatiques) sont donc plus à risque d'être infectés, surtout dans les 48h suivant leur admission. Les patients symptomatiques (surtout ceux ayant des diarrhées), contaminent plus leur environnement que les porteurs sains (49% vs 29%). Les porteurs sains représentent cependant un réservoir possible de transmission de *C. difficile*, justifiant leur dépistage lors d'épidémies hospitalières.

Pour la transmission via les mains du personnel hospitalier, une étude de McFarland a montré que 59% des mains du personnel testé étaient positives à *C. difficile* après un contact avec des patients infectés, montrant donc l'importance de l'utilisation de gants et d'un lavage de mains à l'eau et au savon (élimination mécanique des spores) suivi d'une friction hydroalcoolique (qui va tuer les formes végétatives résiduelles) pour limiter la transmission aux patients suivants.

En ce qui concerne la transmission via l'environnement, elle se fait lors de contacts directs avec les surfaces contaminées (par exemple infection intestinale directe via l'utilisation d'un thermomètre souillé). Elle est possible grâce à la résistance des spores à la dessiccation, qui peuvent ainsi persister sur des surfaces inertes de l'environnement hospitalier pendant des mois. Ces spores sont en effet résistantes aux désinfectants et antiseptiques utilisés communément à l'hôpital. La pression antibiotique et la promiscuité entre les patients sont également deux facteurs expliquant la transmission de *C. difficile* [23] [24] [5] [3].

## 1.4. Facteurs de risque

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés pour l'infection à *C. difficile*.

Le facteur de risque majeur est l'antibiothérapie (environ 90% des ICD surviennent au cours ou au décours d'une antibiothérapie). En détruisant le microbiote intestinal, qui normalement transforme les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires ce qui empêche la germination des spores, les antibiotiques permettent une colonisation du tube digestif par *C. difficile*.

Tous les antibiotiques sont susceptibles de rompre l'équilibre de la flore intestinale (dont le métronidazole et la vancomycine, pourtant utilisés comme traitements de première intention d'une ICD), mais les antibiotiques « large spectre » administrés par voie orale ou parentérale sont considérés comme à risque particulièrement élevé : céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations, clindamycine, amoxicilline + acide clavulanique, et plus récemment les fluoroquinolones [2].

De la même façon, toute autre cause de rupture de l'équilibre de la flore intestinale est un facteur de risque d'infection à *C. difficile* : alimentation entérale par sonde, stase gastrique, stase fécale, chirurgie digestive, traitements antiacides et antisécrétoires ...

Les antiacides multiplient le risque d'infection à *C. difficile* par 2 (risque relatif qui monte à 2,9 pour les inhibiteurs de la pompe à protons - ou IPP) [5]. Les raisons pour lesquelles les IPP augmentent le risque d'ICD ne sont à ce jour pas encore connues.

3 hypothèses sont avancées par les chercheurs : une modification du microbiote, une baisse du pH dans le petit intestin et les effets anti-inflammatoires des IPP pourraient être à l'origine de ce phénomène [25].

Il existe également d'autres facteurs de risques individuels comme l'âge du patient ( $\geq 65$  ans), la durée prolongée et/ou la multiplication des antibiothérapies (facteurs de risque surajoutés), les antécédents d'hospitalisation, la durée de l'hospitalisation et sa prolongation, la sévérité de la pathologie sous-jacente ... le risque étant alors plus important pour les personnes âgées institutionalisées ou en maison de retraite, pour lesquelles un séjour en milieu hospitalier est combiné et se prolonge.

L'immunodépression, notamment humorale, peut représenter un facteur de risque : les patients colonisés ayant une réponse IgG antitoxine A faible sont à haut risque de colite et de rechutes (les nourrissons semblant être protégés par des anticorps maternels antitoxine A alors qu'ils sont porteurs de souches toxigènes) [5].

Il existe enfin des facteurs de risque de récurrences (plus ou moins communs avec les facteurs présentés ci-dessus) : un âge > 65 ans, l'administration concomitante d'une antibiothérapie, les comorbidités du patient (insuffisance rénale, cancer), la sévérité de la maladie sous-jacente, la durée prolongée d'une hospitalisation et une faible réponse immunitaire après un premier épisode [2].

Les récurrences d'infections à *C. difficile* sont un facteur de risque majeur de mortalité. Elles surviennent en général dans le mois qui suit le premier épisode (délai médian de 28 jours). Les réinfections quant à elles apparaissent dans un délai médian de 38 jours [26].

On entend par récurrence la réapparition de l'ICD dans les 8 semaines suivant l'apparition d'un épisode précédent, à condition que les symptômes de l'épisode précédent aient disparu après la fin du traitement initial. Elle est à différencier de la réinfection, qui est l'apparition d'une ICD après acquisition d'une nouvelle souche de *C. difficile* (différente de la souche de l'ICD précédente) [27].

Les récurrences sont dues :

- Soit à un déséquilibre du microbiote intestinal
- Soit à la persistance des spores de la souche initiale dans le tube digestif ou dans l'environnement du patient
- Soit à une réponse immunitaire antitoxine suboptimale de l'hôte [6]

Une étude a ainsi montré qu'environ 25% des patients ayant eu une infection à *C. difficile* vont récidiver dans les 2 mois suivant l'épisode initial, que 40% d'entre eux vont récidiver une deuxième fois et qu'enfin 65% de ces derniers récidiveront une troisième fois [28] [29].

## 1.5. Physiopathologie

Le développement d'une infection à *C. difficile* se déroule en plusieurs étapes et fait intervenir 3 facteurs :

- Un facteur déclenchant (par exemple la prise d'antibiotiques)
- Un facteur de virulence (lié à la souche)
- La réceptivité de l'hôte (notamment son immunité humorale) [26]

Physiologiquement, le microbiote intestinal transforme les acides biliaires primaires (acide cholique et chénodésoxycholique) en acides biliaires secondaires (désoxycholiques et lithocholiques). La contamination se fait par ingestion de spores, qui résistent à l'acidité gastrique et se transforment en formes végétatives plus sensibles dans l'intestin sous l'action des sels biliaires primaires (notamment par l'acide cholique, synthétisé par le foie).

Un facteur déclenchant va entraîner un déséquilibre du microbiote intestinal, ce qui résulte en une diminution de la transformation des sels biliaires primaires en acides biliaires secondaires qui va permettre à *C. difficile* de se multiplier et de coloniser le système digestif. Si la souche est toxigène, *C. difficile* va alors produire la toxine A (TcdA, 308 kDa) et/ou la toxine B (TcdB, 270 kDa), qui font partie des plus volumineuses du règne bactérien et sont entérotoxiques et cytotoxiques.

Ce sont des glucosyltransférases, qui vont, par leur action, moduler de nombreuses activités cellulaires, notamment par glycosylation de protéines régulatrices de la superfamille Ras.

Les souches non productrices de ces toxines (A-B-) sont non pathogènes, alors que les souches productrices de l'une ou l'autre des toxines (A-B+ ou A+B-) ou des deux (A+B+) sont pathogènes et peuvent être responsables d'infections parfois sévères. En plus de ces deux toxines, *C. difficile* produit également des toxines dites binaires (nécessitant deux sous-unités : une catalytique et une enzymatique possédant une activité ADP-ribosyltransférase capable de participer à la désorganisation cytosquelettique).

Les toxines vont se fixer sur un récepteur membranaire présent à la surface des entérocytes et être internalisées par endocytose. Lors de cette internalisation, elles vont subir un clivage auto catalytique qui va les transformer en toxines actives.

Ces toxines actives vont inactiver de nombreuses protéines du cytosquelette, entraînant notamment une destruction des fibres qui sous-tendent les jonctions serrées (dépolymérisation des filaments d'actine du cytosquelette) et aboutissant à des troubles de la perméabilité et à une altération fonctionnelle de la barrière épithéliale intestinale. Elles vont également induire une réaction intense avec recrutement de polynucléaires neutrophiles au niveau de la lamina propria. Ce sont ces troubles de la perméabilité et cette inflammation qui vont être responsables des manifestations cliniques des infections à *C. difficile* [3] [5]. La toxine binaire va quant à elle augmenter l'adhérence du *Clostridium* à la surface des cellules intestinales, et jouerait un rôle dans la résistance aux fluoroquinolones (cf Figure 1) [5] [30].

Enfin, si l'hôte a un faible taux d'anticorps sériques anti toxine A, il sera plus à risque de développer une infection à *C. difficile* après avoir acquis une souche toxino-gène (et/ou de récidiver si la réponse immunitaire est insuffisante suite à une première infection) [2].

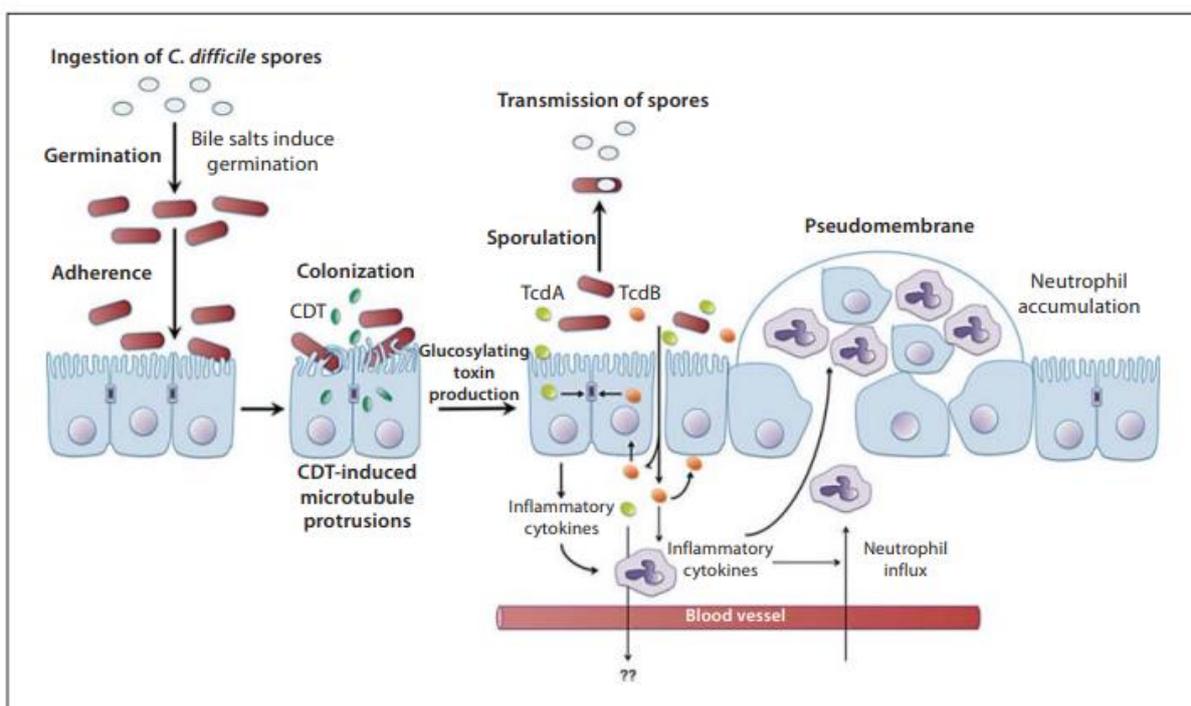


Figure 1 - Physiopathologie d'une infection à *C. difficile* – d'après Shen A. [31]

## 1.6. Manifestations cliniques

Les infections à *C. difficile* sont responsables de tableaux cliniques variables, classés habituellement en trois groupes de sévérité distincte : les formes légères à modérées, les formes sévères et les formes compliquées.

L'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) a retenu la définition suivante pour une infection digestive liée à *C. difficile* : patient qui réunit un ou plusieurs des critères suivants :

- Diarrhée\* ou mégacôlon toxique et test positif pour la présence de toxine de *C. difficile* dans les selles (test immuno-enzymatique détectant la toxine A et/ou B ou test de cytotoxicité cellulaire avec neutralisation) ou culture de selles positive pour une souche toxigène
- Diagnostic de colite pseudomembraneuse lors d'une endoscopie digestive basse
- Diagnostic histopathologique de colite à *C. difficile* (avec ou sans diarrhée) sur un prélèvement obtenu lors d'une endoscopie, colectomie ou autopsie

\* diarrhée définie par la survenue d'au moins 3 selles liquides ou prenant la forme du récipient par 24 heures. Cette définition exclue les diarrhées liées à une autre cause (après avis du médecin responsable du patient) et les patients asymptomatiques avec un test positif pour la présence de toxine A et/ou B ou avec une culture de selles positive de *C. difficile* (colonisation) [32].

Il existe un portage asymptomatique qui est de moins 3% de porteurs sains de *C. difficile* et de moins de 1% de porteurs de toxines libres dans les selles, la fréquence du portage asymptomatique de souches toxigènes et/ou de toxines étant cependant plus élevé chez le nourrisson et chez le patient hospitalisé (les résultats préliminaires de l'étude PORTADIFF ont montré que 11% des patients hospitalisés étaient porteurs asymptomatiques de *C. difficile*) [6] [2] [33].

### 1.6.1. Les formes légères à modérées

Les souches toxigènes de *C. difficile* sont responsables de 10 à 25% des diarrhées post-antibiotiques. Le tableau clinique des formes simples d'une ICD est principalement constitué d'une diarrhée (qui est parfois le seul symptôme), définie par au moins 3 selles non moulées (liquides voire aqueuses) par jour (aspect de type 5, 6, 7 sur l'échelle de Bristol – Cf Figure 2), nauséabondes et verdâtres voire muco-purulentes, mais sans glaire ni sang visible, pendant au moins 48 heures, et apparaissant dans les 72 heures suivant le début de l'antibiothérapie et jusqu'à 8 semaines après son interruption. Cette diarrhée peut s'accompagner d'une fièvre modérée, mais il n'y a pas d'altération marquée de l'état général.

C'est une entéropathie exsudative qui accompagne les troubles de la perméabilité de la barrière intestinale qui a été lésée. Une endoscopie (qui n'est pas nécessaire à ce stade), montrerait une muqueuse d'aspect normal, voire un érythème, mais sans pseudomembrane ni ulcération franche [2] [5] [3].

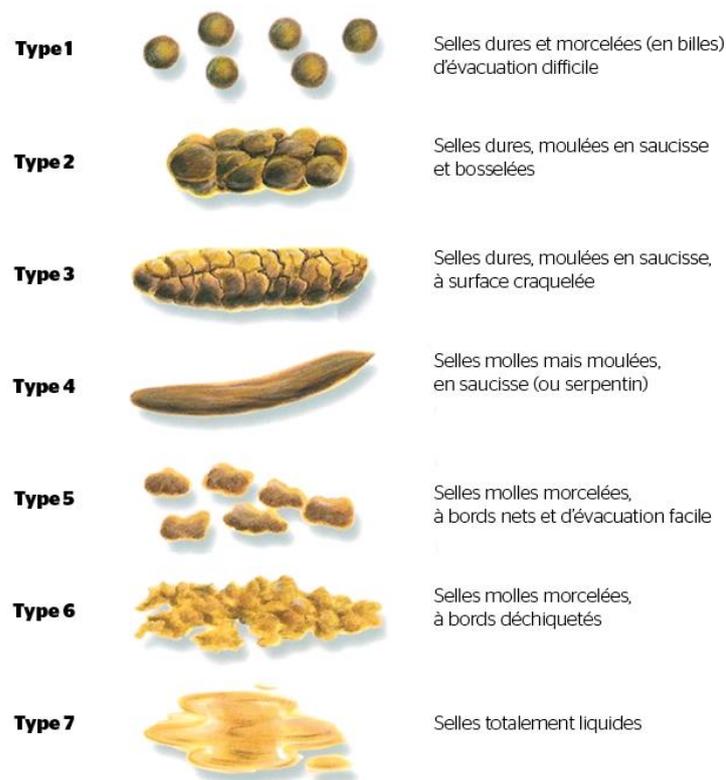


Figure 2 - Echelle de Bristol (Bristol Stool Scale) [34]

### 1.6.2. Les formes sévères

A ce jour, il n'existe pas de consensus international sur la définition d'une forme sévère d'infection à *C. difficile*.

L'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) considère qu'une forme est sévère lorsqu'au moins un des critères suivants est présent :

- Fièvre > 38,5°C
- Frissons
- Instabilité hémodynamique (incluant le choc septique)
- Défaillance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique
- Signes ou symptômes de péritonite
- Signes ou symptômes d'iléus colique
- Leucocytose > 15 000/mm<sup>3</sup>
- Augmentation de la créatinine > 50% de la valeur initiale
- Elévation de la lactatémie ( $\geq 5$  mmol/L)
- Diminution marquée de l'albuminémie (< 30 g/L)
- Pseudomembranes à l'endoscopie
- Distension colique (imagerie)
- Epaissement de la paroi colique (imagerie)
- Densité de la graisse péricolique (imagerie)
- Ascite sans autre explication

Ou une forme d'emblée compliquée d'ICD (signes de choc, passage en réanimation, colectomie, décès lié à l'ICD) [27].

L'InVS considère quant à lui qu'une infection à *C. difficile* est sévère lorsqu'un patient atteint d'ICD réunit un ou plusieurs des critères suivants :

- Si d'origine communautaire, admission dans un établissement de santé pour traitement de l'ICD
- Admission dans une unité de réanimation pour traitement de l'ICD ou de complications
- Hyperleucocytose  $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$
- Chirurgie (colectomie) pour mégacôlon, perforation ou colite réfractaire
- Décès dans les 30 jours qui suivent le début des symptômes si l'ICD est la cause initiale ou associée [32]

Pour établir la sévérité de la maladie, il faut enfin prendre en compte les récurrences, qui sont définies par la survenue d'un nouvel épisode dans les 8 semaines qui suivent le début de l'épisode initial (environ 25% des patients récidiveront).

Comme vu dans le §1.4 Facteurs de risques, un patient qui présente une première récurrence a davantage de risque de faire de nouvelles récurrences (rechutes ou réinfections) dans le futur, ce qui pose un véritable défi thérapeutique [2].

Cette classification en forme sévère est essentielle pour une prise en charge optimale des patients. En effet, le délai entre l'apparition des symptômes et la confirmation du diagnostic d'infection à *C. difficile* sévère peut prendre plusieurs jours (à cause du délai des méthodes de diagnostic couramment utilisées) et le retard de la prise en charge par un traitement approprié peut conduire à une détérioration de l'état du patient.

Un score, prédictif d'une évolution sévère, simple à calculer, si possible au lit du malade au moment du diagnostic, permettrait d'ajuster les traitements et diminuerait le risque de mortalité ou d'évolution vers des formes compliquées [3].

### 1.6.3. Les formes compliquées

Une ICD est considérée comme compliquée si elle entraîne un des symptômes suivants :

- Un mégacôlon toxique
- Un iléus
- Une colite pseudomembraneuse
- Une perforation

La colite pseudomembraneuse est une des formes d'emblée compliquées des infections à *C. difficile*, forme rare mais potentiellement mortelle. Les souches toxinogènes de *C. difficile* sont responsables de 95% des cas de colite pseudomembraneuse.

Elle est définie par une diarrhée liquide abondante (> 7 selles non moulées par jour), faite de selles hétérogènes généralement non sanglantes. Cette diarrhée est souvent accompagnée de fièvre (> 65%) et de douleurs abdominales (70%).

Au niveau biologique, une hyperleucocytose (pouvant atteindre les 50 000/mm<sup>3</sup>) et un syndrome biologique inflammatoire (élévation nette de la CRP) sont habituels.

A l'endoscopie, la muqueuse colique apparaît recouverte de plaques surélevées jaunâtres (pseudomembranes) éparses ou confluentes selon le stade de la maladie qui laissent apparaître des ulcérations de la muqueuse.

Les principales complications de la colite pseudomembraneuse sont la colite fulminante et le mégacôlon toxique (diamètre du côlon transverse > 6 cm sur le cliché de l'abdomen sans préparation ou à l'examen tomodynamométrique), qui doivent faire l'objet d'une prise en charge médicochirurgicale. Geenstein et al. ont montré que les facteurs de risque d'une colite fulminante étaient, au moment du diagnostic, une numération leucocytaire > 16 000/mm<sup>3</sup>, des antécédents de chirurgie dans les 30 jours, l'administration d'immunoglobulines polyvalentes ou le fait d'être atteint de maladies inflammatoires du tube digestif [3] [2].

## 1.7. Diagnostic

Le diagnostic des infections à *C. difficile* est difficile du fait de la banalité de ses signes cliniques. Cependant, depuis l'émergence de la souche 027/NAP1/BI hypervirulente et épidémiogène, et l'augmentation de l'incidence des ICD, un diagnostic rapide et fiable est devenu indispensable afin de prendre en charge le plus précocement possible les patients et d'éviter toute transmission croisée.

Les trois grands principes du diagnostic d'une ICD sont :

- La réalisation des tests uniquement sur des selles diarrhéiques
- Ne pas répéter les tests : effectuer plusieurs recherches de *C. difficile* dans les 7 jours suivant un résultat négatif pour pallier au manque de sensibilité de certains tests est en général inutile
- Ne pas réaliser des tests de contrôle après traitement : la guérison est affirmée sur les seuls critères cliniques, car environ 40% des patient guéris cliniquement présenteront encore des tests positifs au *C. difficile* après un traitement bien conduit

Pour l'ESCMID, le diagnostic d'infection à *C. difficile* est basé sur la combinaison de signes et symptômes cliniques compatibles avec une ICD associés à la preuve microbiologique de la présence d'une souche toxigène de *C. difficile*.

La mise en évidence de pseudomembranes à l'examen endoscopique digestif est pathognomique d'une infection à *C. difficile* [27].

Cependant cette méthode diagnostic ne peut être recommandée comme premier test diagnostic car elle est invasive, pas toujours accessible et parfois peu sensible à cause de l'absence des pseudomembranes en début d'infection.

Un test bactériologique doit donc être réalisé pour diagnostiquer une infection à *C. difficile*. Il doit mettre en évidence dans les selles diarrhéiques :

- Des toxines libres ou des gènes codant pour les toxines de *C. difficile*
- Une souche toxigène (seule souche pathogène) [35] [32]

### 1.7.1. Mise en évidence des toxines dans les selles

La mise en évidence des toxines de *C. difficile* dans les selles du patient peut se faire par 3 méthodes :

- Le Test de Cytotoxicité —→ Mise en évidence des toxines libres
- Les Tests Immuno-enzymatiques (EIA)
- Les Techniques de Biologie Moléculaire (NAAT) —→ Mise en évidence d'une souche toxigène

#### Le test de cytotoxicité des selles (CTA)

C'est une technique de référence pour le diagnostic d'ICD. Il permet de détecter les toxines en mettant en évidence l'effet cytopathique (caractérisé par une ballonnisation des cellules, principalement dû à la toxine B) d'un filtrat de selles déposé sur une culture cellulaire. Cette méthode est sensible (seuil de détection de la toxine B de l'ordre du picogramme), très spécifique et peu coûteuse.

Cependant cette méthode :

- Requiert une infrastructure adaptée à la culture cellulaire
- Est longue (24 à 48h)
- Nécessite de neutraliser l'effet cytopathogène par des anticorps (anti *C. difficile* ou anti *C. sordellii*) afin de s'assurer de la spécificité de cet effet
- Nécessite un sérum antitoxine difficile à s'approvisionner
- N'est pas standardisée (choix des lignées cellulaires et de la dilution des selles varie selon les laboratoires)

#### Les tests immuno-enzymatiques (EIA)

Les tests immuno-enzymatiques permettent à tout laboratoire de réaliser un diagnostic rapide d'infection à *C. difficile*. A l'origine, ces tests détectaient soit la toxine A, soit les 2 toxines A et B simultanément. Ils ont progressivement été remplacés par des tests détectant les 2 toxines A et B en raison de l'existence de souches ne produisant que la toxine B (A-B+).

En effet, chez ces souches A-B+, une partie du gène de la toxine A est manquante, et c'est sur cette partie qu'est codé l'épitope reconnu par les anticorps utilisés par les tests immuno-enzymatiques basés sur la détection de la toxine A. La souche n'est donc pas détectée.

Les tests de première génération sont des tests de type ELISA réalisés en microplaques de titration. Les tests de deuxième génération sont des tests unitaires immuno-chromatographiques ou des tests immuno-enzymatiques en plaque de 96 puits qui permettent d'obtenir un résultat en environ 30 minutes. Leur spécificité est en général élevée (> 97%), mais leur sensibilité est faible (72 à 82% comparée au test de cytotoxicité et 52 à 66% comparée à la culture toxigénique). Ces tests ne peuvent donc pas être recommandés aujourd'hui comme seule méthode de diagnostic.

#### Les techniques de biologie moléculaire (NAAT)

Il y a actuellement deux types de techniques de biologie moléculaire pour la détection des toxines de *C. difficile* dans les selles :

- La PCR en temps réel
- Le LAMP

PCR en temps réel : plusieurs tests sont commercialisés, et ils détectent les gènes codant pour les toxines directement dans les selles. Certains tests vont cibler une région conservée de TcdB, d'autres vont permettre la détection de fragments de gènes spécifiques de *C. difficile* et de ses toxines A et B. Enfin un dernier test permet la détection simultanée des gènes codant la toxine B, la toxine binaire et la délétion en 117 sur le gène TcdC (marqueur présomptif de la souche 027). Ces méthodes sont sensibles (sensibilité moyenne de 86% comparée à la culture toxigénique et 92% comparée à la cytotoxicité) et rapides.

Ces tests ont cependant de nombreux inconvénients :

- Un prix élevé
- Des risques de faux négatifs suite à l'évolution des souches (mutation, délétion au niveau des gènes ciblés)
- Une faible valeur prédictive positive (probabilité que le patient, dont le test est positif, soit effectivement malade)

- L'interprétation des résultats : ces méthodes détectent le gène des toxines et non pas les toxines libres dans les selles, le portage asymptomatique d'une souche de *C. difficile* toxinogène peut être fréquent et la diarrhée est un symptôme relativement courant → une sélection appropriée des échantillons et l'histoire clinique restent primordiales pour une bonne interprétation

Technologie LAMP : un test utilisant la technique de l'amplification isotherme de l'ADN facilitée par boucle ou loop-mediated isothermal DNA (LAMP) est actuellement commercialisé et il cible une partie conservée du gène de la toxine A présente chez les souches toxinogènes y compris les souches A-B+. Les performances de ce test sont comparables à celles des méthodes basées sur la PCR en temps réel (sensibilité 91.8% et spécificité 99.1% comparées à la CT). Les mêmes difficultés d'interprétation que pour la PCR sont retrouvées, cependant ce test est rapide et ne nécessite pas un équipement coûteux.

#### 1.7.2. Mise en évidence de *C. difficile* dans les selles

La mise en évidence de *C. difficile* dans les selles peut se faire de 3 façons :

- Par mise en évidence de la glutamate déshydrogénase (GDH)
- Par culture
- Par culture toxigénique (CT) → Mise en évidence d'une souche toxinogène

##### La mise évidence de la GDH

La glutamate déshydrogénase (ou GDH) est une enzyme caractéristique de *C. difficile* qui, lorsqu'elle est mise en évidence dans les selles par un test immuno-enzymatique, permet de renseigner sur la présence de la bactérie.

C'est une méthode sensible (88 à 89% comparée à la culture) mais peu spécifique. En effet, la GDH étant produite par les souches toxinogènes et par les souches non toxinogènes, la positivité du test ne renseigne que sur la présence de *C. difficile* et ne permet pas de prédire le caractère pathogène de la souche qui devra être confirmé par un second test. La valeur prédictive négative étant très bonne (> 99% comparée à la CTA), ce test est une bonne méthode de dépistage de *C. difficile* (tout résultat négatif permet d'exclure la présence de *C. difficile*).

### La culture

*C. difficile* se cultive en atmosphère anaérobie à 37°C pendant 48 heures sur un milieu sélectif contenant de la céfoxitine et de la cyclosérine. Les colonies obtenues sont blanches à grises, mates, de 5 à 10 mm de diamètre, avec des contours irréguliers, non hémolytiques sur gélose au sang, et ont une odeur caractéristique de crottin de cheval (due à l'émission de crésol). Sur certains milieux, les colonies présentent une fluorescence verte chartreuse sous lumière UV à 360 nm. A la coloration de Gram on peut observer des bacilles à Gram positif sporulés (spore subterminale peu déformante).

Suite à cette culture, l'identification peut se faire de plusieurs façons :

- A l'aide de galeries biochimiques, avec la présence caractéristique chez *C. difficile* d'une proline arylamidase et/ou d'une leucine arylamidase
- Par la mise en évidence d'acides gras volatils par chromatographie en phase gazeuse (acide isocaproïque)
- Par la réalisation d'un test d'agglutination avec un latex sensibilisé par des anticorps de paroi commun à *C. difficile*, *C. sordellii* et *C. bifermentans*, l'utilisation d'un disque de proline ou l'utilisation de la PCR ARN 16S

Le gros problème de cette méthode de diagnostic est son délai, car il faut attendre plusieurs jours (au moins 48h) avant d'avoir un résultat.

### La culture toxigénique

La culture toxigénique est également une méthode de référence pour le diagnostic d'ICD.

Elle se déroule en 2 parties : culture et isolation de *C. difficile* sur des milieux sélectifs puis détermination du caractère toxigène de la souche isolée.

Une fois l'isolation et l'identification de la souche de *C. difficile* réalisées (par les méthodes vues ci-dessus), la détermination du pouvoir toxigène peut se faire à l'aide des techniques suivantes :

- Par les méthodes immuno-enzymatiques à partir du surnageant d'un bouillon de culture de la souche (après environ 3 jours pour avoir une production maximale de toxines)
- Par PCR à partir des colonies (TcdB, TcdA)
- Par le test de cytotoxicité

La culture toxigénique est une méthode particulièrement sensible pour le diagnostic d'ICD, cependant elle est longue, complexe, et difficilement applicable en routine. Elle risque également de surestimer le diagnostic d'ICD en mettant aussi en évidence les porteurs « sains » de souches toxigènes.

Tableau 1 ci-dessous résume les avantages et inconvénients de toutes les méthodes diagnostic présentées ci-dessus [35].

	Méthodes diagnostic				
	Test de cytotoxicité	Tests immuno-enzymatiques	Biologie moléculaire	Culture toxigénique	GDH
Cible	Toxine B (+ Toxine A)	Toxine A ou toxines A + B	TcdB et/ou TcdA	Isolement de la bactérie et détermination de son pouvoir toxigène <i>in vitro</i>	Glutamate déshydrogénase (GDH)
Avantages	Sensibilité ++ Spécificité +++ Méthode de référence	Spécificité +++ Rapidité	Sensibilité +++ Rapidité Identification présomptive du clone 027 pour certains modèles commercialisés	Sensibilité +++ Méthode de référence Permet de réaliser un antibiogramme et de typer les souches	Sensibilité +++ Rapidité Excellente valeur prédictive négative
Inconvénients	Long (min 48h) Absence de standardisation et infrastructure lourde Neutralisation de l'effet cytopathogène	Coût ++ Faible sensibilité	Coût +++ Peu spécifique (détection porteurs asymptomatiques de souches toxigènes) → interprétation délicate des résultats	Long Peu spécifique (détection porteurs asymptomatiques de souches toxigènes) → interprétation délicate des résultats	Coût + Peu spécifique (détection souches toxigènes et non toxigènes)

Tableau 1 - Méthodes de diagnostic des infections à *C. difficile*. Avantages et inconvénients. [35]

Mais en pratique, quels tests doivent être réalisés ?

L'ESCMID a publié en 2016 dans ses recommandations deux algorithmes de diagnostic pour les ICD (Cf Figure 3) : dans un premier temps, réalisation d'un test sensible pour le dépistage, et dans un second temps réalisation d'un test spécifique pour la confirmation [36].

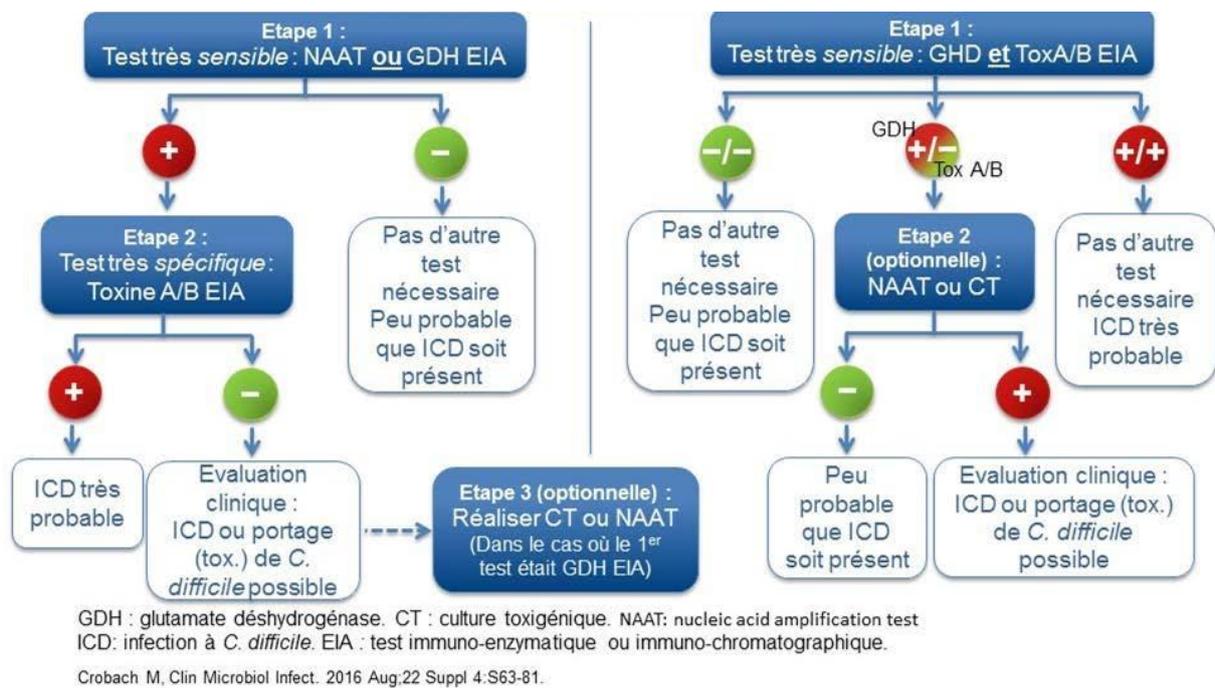


Figure 3 - Algorithmes de diagnostic des ICD d'après les recommandations de l'ESCMID

Une fois le diagnostic d'ICD posé, une prise en charge rapide du patient s'impose.

## 1.8. Impacts d'une ICD pour le patient et pour la société

### 1.8.1. Impacts pour le patient

A ce jour, il existe peu de données sur l'impact d'une ICD sur la qualité de vie des patients.

Une étude menée en Angleterre a utilisé l'échelle EQ-5D pour mettre en évidence l'impact de l'ICD sur la qualité de vie des patients hospitalisés. L'EQ-5D est un instrument normalisé permettant de mesurer la qualité de vie liée à la santé. L'EQ-5D comprend un système descriptif et le système EQ VAS (échelle visuelle analogique).

Le système descriptif comprend cinq dimensions : mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur / inconfort et anxiété / dépression. L'EQ VAS enregistre la santé par une auto-évaluation du patient sur une échelle analogique visuelle verticale. Le score maximum de l'EQ 5D est de 1 (parfaite santé) et diminue avec la dégradation de la qualité de vie. Les scores de l'EQ VAS vont quant à eux de 0 à 100 (0 étant le pire état de santé imaginable et 100 le meilleur état de santé imaginable).

Les indices EQ-5D des patients hospitalisés présentant une ICD étaient inférieurs en moyenne de 46% à la valeur retrouvée chez les patients du même âge dans la population générale du Royaume-Uni ; des scores similaires ont été observés pour l'EQ VAS : 38% moins élevé que le score de la population générale.

La qualité de vie liée à la santé chez les patients hospitalisés présentant une ICD est considérablement réduite par rapport aux personnes du même âge dans la population générale, bien que cette étude descriptive ne permette pas de savoir si cela est directement attribuable à une ICD ou plus généralement aux effets de l'hospitalisation et aux comorbidités associées. Dans cette étude, les activités habituelles, les dimensions de la mobilité et des soins personnels ont été les plus touchées, ce qui n'est pas surprenant pour un groupe de patients hospitalisés. Cependant, les dimensions anxiété et dépression ainsi que douleur ont également été altérées (63% ont signalé une anxiété / dépression modérée à extrême ; 67% ont signalé une douleur modérée à extrême).

Des études récentes ont démontré que l'anxiété est fréquente chez les patients hospitalisés avec une ICD, avec un certain nombre de préoccupations spécifiques à l'ICD : des inquiétudes concernant des complications futures, des préoccupations physiques liées aux symptômes en cours et des préoccupations sociales, notamment une interférence avec les activités quotidiennes et les finances [37].

Une autre étude a été menée en France avec le questionnaire Cdiff 32, nouveau questionnaire récemment validé spécifique à la qualité de vie liée à la santé. Dans cette étude, l'impact le plus important de l'ICD a été observé sur les plaintes physiques générales, ainsi que sur le niveau d'anxiété actuel. Le score relatif aux relations sociales était le plus élevé. Les patients avec récurrences présentaient un score mental inférieur à ceux des patients présentant un épisode initial [38].

Ces deux études mettent en évidence l'impact négatif d'une ICD pour le patient. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de comprendre si cette diminution de la qualité de vie liée à la santé est due à l'ICD en elle-même ou à l'hospitalisation associée.

### 1.8.2. Impacts pour la société

En plus de l'impact sur la qualité de vie liée à la santé pour les patients, l'ICD a également un impact économique pour les sociétés.

D'un point de vue économique, l'ICD augmente les coûts des soins de santé des patients en raison de la durée prolongée du séjour à l'hôpital, de la réadmission, des tests de laboratoire et des médicaments. Bien que les antibiotiques soient un élément clé du traitement de l'ICD, ils représentent actuellement un coût minimal dans le budget global de la gestion de l'ICD, et le principal coût supplémentaire rapporté dans la plupart des études est la durée de séjour prolongée attribuable à l'ICD.

Plusieurs études ont été menées en Europe pour estimer le coût d'une ICD pour les sociétés.

Une étude menée en Irlande en 2015 a montré que le coût différentiel total de l'ICD était de 75 680 €, avec un coût moyen de 5820 € par patient.

Une autre étude menée en Irlande a établi à 4577 £ le coût moyen par cas traité d'ICD en termes d'occupation des lits, de demandes de laboratoires et de traitement. En Angleterre, le coût estimé d'une ICD se situerait entre 5 000 et 15 000 euros par cas.

En France, une étude menée dans 12 hôpitaux a montré que le coût moyen par séjour était de 6056€ et le coût cumulé pour l'ensemble des séjours observés en 2011 pour les 12 hôpitaux était de 823 656€. Le coût annuel extrapolé de l'ICD à l'échelle nationale en 2011 en France s'élevait à 163,1 millions d'euros [39].

En Allemagne, une étude réalisée sur une période d'un an dans un hôpital universitaire a montré un coût supplémentaire de 5262 €/cas. Une autre étude a montré que les patients du groupe de diagnostic principal ont présenté un coût moyen par cas de 4132 € (536 € de plus que les témoins), tandis que le groupe de diagnostic secondaire avait des coûts de 19 381 € (13 082 € pour les témoins). Les auteurs ont extrapolé leurs données et ont déclaré que l'ICD engendrait un coût annuel de 464 millions d'euros pour le système de santé allemand.

En Espagne, une étude a estimé que 7601 épisodes d'ICD se produisent chaque année, avec un coût annuel estimé à 32 157 093 euros pour le système de santé national. Le coût par épisode d'ICD était de 3 901 € pour les épisodes initiaux ou primaires d'ICD.

En Italie, une étude a estimé le coût de l'ICD à 32 371 euros par 10 000 jours-patients.

Les dépenses associées aux ICD proviennent principalement de la prolongation de la durée de séjour. Diverses études en Europe placent le coût supplémentaire de la durée de séjour entre 43,2 et 95,6% du total des coûts supplémentaires de l'épisode d'ICD. En revanche, le coût des antibiotiques représente un faible pourcentage du coût total, allant de 0,43% à 13,3%. La plupart de ces études n'incluent que la vancomycine et le métronidazole dans le traitement de l'ICD, probablement parce qu'elles ont été menées avant que la fidaxomicine ne soit homologuée dans ces pays. [40] Une étude plus récente menée en Angleterre a montré que le coût médian des médicaments spécifiques à l'ICD était plus élevé chez les patients avec une ICD récidivante (376 £ / patient) que chez les patients ayant un premier épisode d'ICD (£ 46 / patient) [37].

Les résultats de toutes ces études démontrent que l'ICD a un impact considérable sur les patients et les ressources en soins de santé. Ces coûts sont largement liés à la durée des hospitalisations, mais avec l'apparition de nouveaux traitements plus onéreux, la balance pourrait changer. Des études supplémentaires incluant l'utilisation de ces nouveaux traitements semblent aujourd'hui nécessaires.

Ces données pourraient être utilisées pour aider les médecins à évaluer le rapport coût-efficacité des nouveaux traitements de l'ICD, en particulier ceux associés à un risque réduit de récurrence.

## 2. Traitements de l'Infection à *Clostridium difficile*

Il existe aujourd'hui plusieurs façons de prendre en charge une infection à *Clostridium difficile*, allant de l'utilisation de traitements empiriques recommandés par des sociétés savantes internationales, à l'utilisation de nouveaux traitements expérimentaux encore en phase d'étude clinique.

Dans un premier temps nous détaillerons les différents traitements actuellement recommandés dans la prise en charge d'une ICD, puis nous présenterons les recommandations thérapeutiques actuelles en Europe. Dans un second temps nous nous attarderons sur les nouveaux traitements prometteurs actuellement en cours d'étude et sur leur potentiel impact dans la prise en charge des ICD.

### 2.1. Traitements Européens actuels

#### 2.1.1. Traitements actuellement recommandés

- Le Métronidazole

Le métronidazole est un antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés ayant une activité à large spectre : anaérobies à Gram positif et négatif [41]. Son efficacité dans le traitement des ICD simples à modérées a été démontrée lors de trois essais cliniques randomisés, comparant l'efficacité de la vancomycine à celle du métronidazole, lors desquels aucune différence significative dans la guérison clinique n'a été retrouvée entre ces deux antibiotiques (respectivement 79 et 71%) [3]. Cependant, le métronidazole étant associé à un risque faible de sélection d'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) et étant peu onéreux (contrairement à la vancomycine au moment de la publication de ces recommandations), c'est pour ces raisons qu'il est placé en première position dans la stratégie thérapeutique d'une infection non sévère à *C. difficile*. C'est donc un antibiotique à faible coût et c'est le seul traitement de l'ICD disponible en officine [5].

Le métronidazole est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations moyennes d'antibiotiques rapportées dans les fèces des patients recevant du métronidazole par voie orale vont de <0,25 à 9,5 mg / L, et ces concentrations diminuent à des niveaux indécélables, car l'inflammation des muqueuses s'améliore et la diarrhée disparaît. Bien que l'absorption orale de métronidazole soit très élevée et qu'elle puisse potentiellement entraîner des effets secondaires plus systémiques, les effets indésirables du métronidazole administré par voie orale sont généralement d'intensité légère à modérée.

Les effets indésirables les plus communs rapportés impliquent le tractus gastro-intestinal (nausées, vomissements, goût métallique), ainsi que des éruptions ou rash cutanés. Rarement, en particulier en association avec un traitement de longue durée, le métronidazole a été associé à des problèmes de sécurité plus graves, comme une neuropathie périphérique et optique et des interactions avec les warfarines. Il existe également un effet antabuse après une prise d'alcool [3] [2].

Cependant, ces dernières années, de nouvelles études ont montré que le métronidazole était inférieur à la vancomycine par voie orale pour la guérison clinique et la résolution de la diarrhée à la fin du traitement sans récurrence d'ICD 21 à 30 jours après le traitement chez les patients présentant une ICD. Une étude rétrospective portant sur des patients hospitalisés présentant une ICD légère à modérée a révélé que le métronidazole était inférieur à la vancomycine pour la réponse au traitement dans cette population également. Ces études mettent donc en évidence l'efficacité réduite du métronidazole par voie orale, et posent la question de sa place aujourd'hui dans les recommandations de prise en charge des patients atteints d'ICD [42].

- La Vancomycine

La vancomycine est un antibiotique glycopeptide tricyclique qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries sensibles en se liant avec une forte affinité à la terminaison D-Alanyl-D-Alanine des précurseurs de la paroi cellulaire.

Le médicament est bactéricide pour toutes les bactéries à Gram positif ayant un D-Ala-D-Ala dans leur paroi, à l'exception de certains entérocoques ayant développé des gènes de résistances à la vancomycine (Entérocoques résistants à la vancomycine ou ERV) [43] [41].

De nombreux essais cliniques randomisés comparant la vancomycine au métronidazole ont montré son efficacité sur les ICD, notamment sur les formes sévères de l'infection où la vancomycine apparaît significativement supérieure au métronidazole (84,8% vs 64,9%) (contrairement aux formes bénignes où la différence n'est pas significative avec 85,2% vs 75,5%). Cependant, en dépit de son efficacité, environ 25% des patients traités par vancomycine feront une récurrence après traitement.

La vancomycine est très peu absorbée par le tractus gastrointestinal, ce qui entraîne entre autres des concentrations lumenales en médicament plus élevées, résultant en une suppression plus rapide de *C. difficile* à des niveaux indétectables durant la thérapie et une résolution plus rapide des diarrhées. L'absence d'absorption digestive fait que la vancomycine per os n'induit pas les effets ototoxiques et néphrotoxiques de la forme IV [3] [2].

Il a été démontré que la vancomycine par voie orale est mal absorbée chez la plupart des patients, produisant généralement des concentrations sériques minimales ou sub-thérapeutiques. Cependant, l'inflammation intestinale peut favoriser l'absorption de la vancomycine per os dans l'intestin, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, ce qui augmente le risque d'effets secondaires systémiques. Le prix de la forme IV n'est plus un frein à son utilisation depuis l'arrivée des génériques, mais il n'existe toujours pas en France de forme galénique pour la voie orale [3].

Bien que la vancomycine et le métronidazole soient efficaces dans le traitement de l'ICD, ils sont tous deux des agents à spectre plus large qui provoquent une perturbation significative du microbiote colique commensal. Une perturbation du microbiote commensal peut prédisposer à une colonisation récidivante par *C. difficile* et par des agents pathogènes associés aux soins, comme par exemple les espèces ERV et *Candida*.

- La Fidaxomicine

La Fidaxomicine est un macrocycle à 18 atomes de carbone caractérisé par un spectre d'action étroit ciblé sur les bactéries à Gram positif [3] [2].

Elle inhibe la transcription en agissant sur l'ARN polymérase, possède une activité bactéricide et un effet post-antibiotique plus marqué que celui de la vancomycine et du métronidazole (12.5h vs 0-3h vs 0-3h respectivement) [3] [2] [41]. Elle inhibe à la fois la production de toxines et la production de spores [41].

Il n'y a pas d'absorption digestive : les concentrations fécales après absorption orale de 200 mg 2 fois par jour sont de  $1225 \pm 759$  µg/g selles. Les concentrations sanguines sont négligeables après 10 jours de traitement chez le volontaire sain [3] [2].

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (nausées, vomissements et constipation), et des réactions d'hypersensibilité aiguë (angioedèmes ou dyspnées) ont également été rapportées [44].

La fidaxomicine est non inférieure à la vancomycine en termes de guérison clinique, et entraîne significativement moins de rechutes à 28 jours, le temps de résolution de la diarrhée est plus court (58h vs. 78h pour la population ITT et 55h vs. 69h pour la population per-protocol), et la sélection d'ERV est moins fréquente par rapport à la vancomycine. Cependant le prix actuel de la fidaxomicine (1380€ pour 10 jours de traitement), est un frein majeur à son utilisation systématique pour tous les patients atteints d'ICD [3] [45].

- La Transplantation de Microbiote Fécale ou TMF

La première description de la TMF remonte au IV<sup>ème</sup> siècle en médecine traditionnelle chinoise (Ge Hong) où elle fut utilisée pour soigner des empoisonnements alimentaires et des diarrhées sévères [46]. La première transplantation fécale eu lieu en 1958, lorsque Eisemen, Silen et Bascom traitèrent avec succès 4 patients atteints de colite pseudomembraneuse causée par une infection à *C. difficile* en administrant des greffes fécales par lavements. Cependant, avec l'avènement des antibiotiques à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle pour le traitement des ICD et en raison du caractère difficilement acceptable pour le patient, la transplantation fécale a fini par tomber dans l'oubli.

Mais à cause d'une utilisation abusive des antibiotiques et l'émergence de nouvelles souches résistantes au début des années 2000, la transplantation fécale est réapparue comme alternative de traitement [47] [3] [48] [49].

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 et donc rétablir un équilibre dans la composition de la flore digestive [3] [50].

Sur la base de cette hypothèse, une étude a été réalisée aux Pays-Bas en 2013 chez des patients ayant une ICD récidivante pour comparer l'administration de TMF par perfusion duodénale précédée d'un traitement à court terme avec de la vancomycine et d'un lavage intestinal, à un schéma standard de vancomycine (500 mg voir orale 4x/j 14j) et à un schéma standard de vancomycine associé à un lavage intestinal. Le traitement par TMF a entraîné un taux de guérison de 81% après la première perfusion et de plus de 90% après la seconde perfusion sans récurrence à 10 semaines alors que la vancomycine seule a conduit à un taux de guérison de seulement 30% et de 23% pour la vancomycine associée à un lavage intestinal. Cette étude a également montré qu'après la TMF, les patients présentaient une diversité bactérienne accrue, comparable à celle des donneurs sains [51].

C'est sur la base de cette étude contrôlée randomisée et d'autres études observationnelles et méta-analyses que la transplantation de microbiote fécal est recommandée pour les infections récidivantes à *C. difficile* ne répondant pas aux traitements antibiotiques usuels (grade AI), en supplément d'un traitement antibiotique de cette façon : vancomycine par voie orale 500 mg 4x/j pendant 4 jours avec lavage intestinal et infusion nasoduodénale du transplant de microbiote fécal [27].

- La chirurgie

Plusieurs études ont démontré qu'une colectomie précoce est associée à une amélioration de la survie (le taux de mortalité étant de 19% à 71% en cas de chirurgie en urgence pour une ICD sévère ou compliquée – dépendant de la condition clinique du patient au moment de la chirurgie) par rapport à une continuité du traitement médical n'améliorant plus la condition du patient.

Les facteurs de risque de mortalité indépendants des patients subissant une colectomie sont le développement d'états de choc (nécessité de vasopresseurs), l'augmentation du sérum lactate ( $\geq 5\text{mM}$ ), les changements d'état mental, la défaillance terminale d'organe, la défaillance rénale et le besoin d'une intubation et ventilation préopératoire [52].

Une alternative future à la colectomie peut être l'iléostomie en boucle détournée. Le côlon est ensuite lavé de manière antérograde par l'iléostomie avec un volume élevé de polyéthylène glycol 3350 ou d'une solution électrolytique équilibrée et l'effluent est recueilli par un tube de drainage rectal. Un cathéter est ensuite placé dans la branche efférente de l'iléostomie pour délivrer des flushs de vancomycine de manière antérograde dans la période postopératoire. Enfin, les patients reçoivent en parallèle un traitement intraveineux de vancomycine pendant 10 jours [50].

#### 2.1.2. Recommandations thérapeutiques Européennes actuelles

L'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) a publié en 2013 ses recommandations pour le traitement des infections à *Clostridium difficile* [27]. Ces recommandations, basées sur une revue des publications existantes, utilisent le système GRADE (Grades Recommendation Assessment, Development and Evaluation - système de gradation des données scientifiques et des recommandations) pour évaluer la force de ses recommandations (Cf Tableau 2) et la qualité des données scientifiques (Cf Tableau 3) sur lesquelles elles sont basées.

Force	Définition
A	Soutient fortement une recommandation d'utilisation
B	Soutient modérément une recommandation d'utilisation
C	Soutient légèrement une recommandation d'utilisation
D	Soutient une recommandation contre l'utilisation

Tableau 2 - Définition de la force de recommandation pour l'ESCMID

Qualité des données scientifiques	Définition
2a : niveau	
I	Preuve provenant d'au moins un essai contrôlé randomisé correctement conçu
II	Preuve provenant d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation ; d'études de cohorte ou d'études cas-témoin (de préférence de plus d'un centre) ; de plusieurs séries chronologiques ; ou de résultats spectaculaires d'expériences non contrôlées
III	Preuves provenant d'opinions d'autorités respectées, basées sur l'expérience clinique, des études de cas descriptives ou des rapports de comités d'experts
2b : indice	
R	Méta-analyses ou revues systématiques d'essais contrôlés randomisés
T	Données transférées, c'est-à-dire issues de différentes cohortes de patients, ou d'une situation similaire de statut immunitaire
H	Le groupe de comparaison est un groupe contrôle historique
U	Etude non contrôlée
A	Abstract ou poster d'une étude publiée au cours d'une rencontre internationale

Tableau 3 - Définition de la qualité des données scientifiques pour l'ESCMID

Plusieurs recommandations de traitement ont alors été faites selon le stade et la gravité de l'infection :

- Première infection à *C. difficile* (infection légère à modérée)
- Premier épisode avec facteurs de risque ou première récurrence d'ICD
- Récidives multiples d'ICD
- ICD sévère ou compliquée

Ces recommandations sont résumées en Figure 4.

En amont de ces traitements médicamenteux, l'ESCMID recommande, dès le diagnostic d'ICD posé, de mettre en place des mesures préventives de contrôle de la dissémination de l'infection dans le lieu de soin, ainsi que des mesures de bases chez le patient pour le préparer à recevoir son traitement.

#### 2.1.2.1. Mesures de prévention

Afin d'éviter que l'infection ne se transforme en épidémie, plusieurs mesures de prévention de la dissémination sont à mettre en œuvre pour éradiquer les spores de *C. difficile*. La première consiste à informer le personnel soignant, les malades et les visiteurs des risques de transmission manuportée. Un isolement géographique du patient en chambre individuelle doit ensuite être fait pour éviter toute contamination croisée (ou un regroupement des patients infectés dans un même secteur). Le port de gants est recommandé dès l'entrée dans la chambre (ou le secteur), et ils doivent être retirés avant de la quitter. Un lavage des mains est à effectuer par la suite, avec du savon et de l'eau. Il apparaît que les différents produits pour l'hygiène des mains ont une efficacité modérée (savons doux et antiseptiques) voire nulle (solutions hydroalcooliques) contre *C. difficile*, et que seule l'action mécanique du lavage semble être efficace. Le port d'une surblouse est également recommandé en cas de contact avec le patient ou son environnement dès l'entrée dans la chambre et elle doit être retirée avant de la quitter. Le petit matériel de soin (stéthoscope, flacons antiseptiques ...) utilisé pour ces patients devra être à usage unique ou individualisé.

Enfin un entretien des locaux doit être fait dans le but d'éradiquer les réservoirs inertes de spores. Cette étape est cruciale mais compliquée par le fait que la plupart des spores sont résistantes à de nombreux désinfectants utilisés en centres de soin. Un entretien comprenant un nettoyage, un rinçage et une désinfection avec une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif permet de réduire efficacement la contamination environnementale.

La sortie d'isolement est recommandée 48h après la fin de la diarrhée.

Un dépistage de tous les patients et du personnel n'est pas recommandé, le portage pouvant être asymptomatique et les toxines pouvant rester positives dans les selles après une guérison [53] [54].

#### 2.1.2.2. Mesures de base

Avant toute prise en charge médicamenteuse, une fois le diagnostic d'ICD posé, il convient d'arrêter, lorsque possible, le ou les antibiotique(s) inducteur(s) ou de le(s) remplacer par un antibiotique à moindre risque et à spectre d'action étroit.

La restauration rapide du microbiote intestinal et de son effet barrière est un élément déterminant pour la guérison des patients.

Dans le cas de formes simples (non sévères) d'ICD, chez un patient ne présentant pas de facteurs de risques, le simple retrait de l'antibiotique inducteur suffit parfois à obtenir une amélioration clinique (15 à 20% des cas) sous 48 heures et aucun traitement spécifique n'est alors nécessaire. Mais en pratique, cet arrêt n'est souvent pas possible.

En plus de l'arrêt ou de la modification de l'antibiothérapie inductrice, il est conseillé d'arrêter tout agent péristaltique pouvant favoriser une stase toxinique et entraîner une aggravation clinique (apparition d'un mégacôlon). Une rééquilibration hydroélectrolytique est également à envisager si nécessaire [2].

Enfin, une réévaluation du traitement IPP en cours devra être réalisée [27].

Suite à ces mesures de base, s'il n'y a pas d'amélioration clinique de l'ICD, une approche médicamenteuse est à mettre en place. Elle est généralement à base d'antibiotiques, et diffère selon la gravité et la récurrence (ou risque de récurrence) de l'ICD.

#### 2.1.2.3. Premier épisode d'ICD : infection légère à modérée

En cas d'ICD non sévère (absence de signes de colite sévère), en situation non épidémique et avec une ICD clairement induite par l'utilisation d'antibiotiques, les mesures de base décrites ci-dessus peuvent être mises en place, mais les patients doivent être suivis de très près pendant 48h pour détecter tout signe de détérioration clinique et mise immédiatement sous traitement si cela se produit (grade CII).

Le métronidazole et la vancomycine sont les deux antibiotiques empiriques utilisés en pratique comme traitement de l'ICD initiale dans les cas de maladie non sévère à modérée.

Les recommandations en première ligne pour ces formes d'ICD sont une prise orale de métronidazole 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours (grade AI). Si la voie orale n'est pas utilisable, le métronidazole est recommandé en injection intraveineuse 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours (grade AII).

La vancomycine est recommandée en deuxième position par voie orale avec une posologie de 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours (grade BI).

Enfin, la fidaxomicine est recommandée en troisième position par voie orale à la dose de 200mg 2 fois par jour pendant 10 jours.

Aucun traitement non antibiotique n'est recommandé seul pour la prise en charge des formes non sévères à modérées d'ICD.

#### 2.1.2.4. Première récurrence ou premier épisode avec risque de récurrence d'ICD

Les recommandations pour le traitement d'une première récurrence d'ICD non sévère ou d'une ICD à risque de récurrence sont :

- Vancomycine par voie orale 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours
- Fidaxomicine par voie orale 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours

Ces deux recommandations sont de grade BI.

Le métronidazole est également faiblement recommandé en troisième position par voie orale à la dose de 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours (grade CI).

#### 2.1.2.5. Récurrences multiples d'ICD

En cas d'échec des thérapies antibiotiques sur la maladie, le traitement de choix est la vancomycine par voie orale à 500 mg 4 fois par jour pendant 4 jours associée à un lavement intestinal et à une transplantation fécale par sonde nasoduodénale (grade AI).

Dans un second temps, les recommandations sont quasiment les mêmes que pour une première récurrence ou un risque de récurrence :

- Fidaxomicine par voie orale à 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours
- Vancomycine par voie orale à 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours suivie par une stratégie pulsée (125-500 mg par jour tous les 2/3 jours) pendant au moins 3 semaines ou une stratégie graduée (diminution progressive des doses jusqu'à 125 mg par jour)

Ces deux recommandations sont de grade BI.

#### 2.1.2.6. ICD sévère ou compliquée

La vancomycine par voie orale est l'antibiotique de choix (grade AI) pour le traitement des infections sévères ou compliquées à *C. difficile*. La posologie est identique à celle d'une infection simple (125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours).

La fidaxomicine à 200 mg par jour pendant 10 jours peut être une alternative thérapeutique (grade BI), mais on ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité de ce médicament dans les formes menaçant le pronostic vital.

En cas d'impossibilité d'utilisation de la voie orale, la recommandation est d'utiliser le métronidazole par voie IV 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours (grade AII), accompagné d'une administration de 500 mg de vancomycine dans 100 mL de solution saline par voie intracolonne ou de 500 mg 4 fois par jour de vancomycine par voie/sonde nasogastrique pendant 10 jours (grade BIII).

Cependant, lors de ces formes sévères ou compliquées, les patients ne répondent pas toujours aux traitements antibiotiques et peuvent évoluer vers une toxicité systémique, une péritonite, un mégacolon toxique ou une perforation intestinale, nécessitant alors un acte chirurgical.

Une colectomie abdominale totale doit alors être réalisée pour traiter l'ICD dans les cas suivants :

- Perforation du côlon
- Inflammation systémique et détérioration de l'état clinique malgré un traitement antibiotique maximal ; cela inclut les diagnostics cliniques de mégacôlon toxique, d'abdomen aigu et d'iléus sévère. La colectomie doit de préférence être réalisée avant que la colite ne devienne très sévère. Le lactate sérique peut, entre autres, servir de marqueur de gravité (opérer avant que le lactate ne dépasse 5,0 mM)

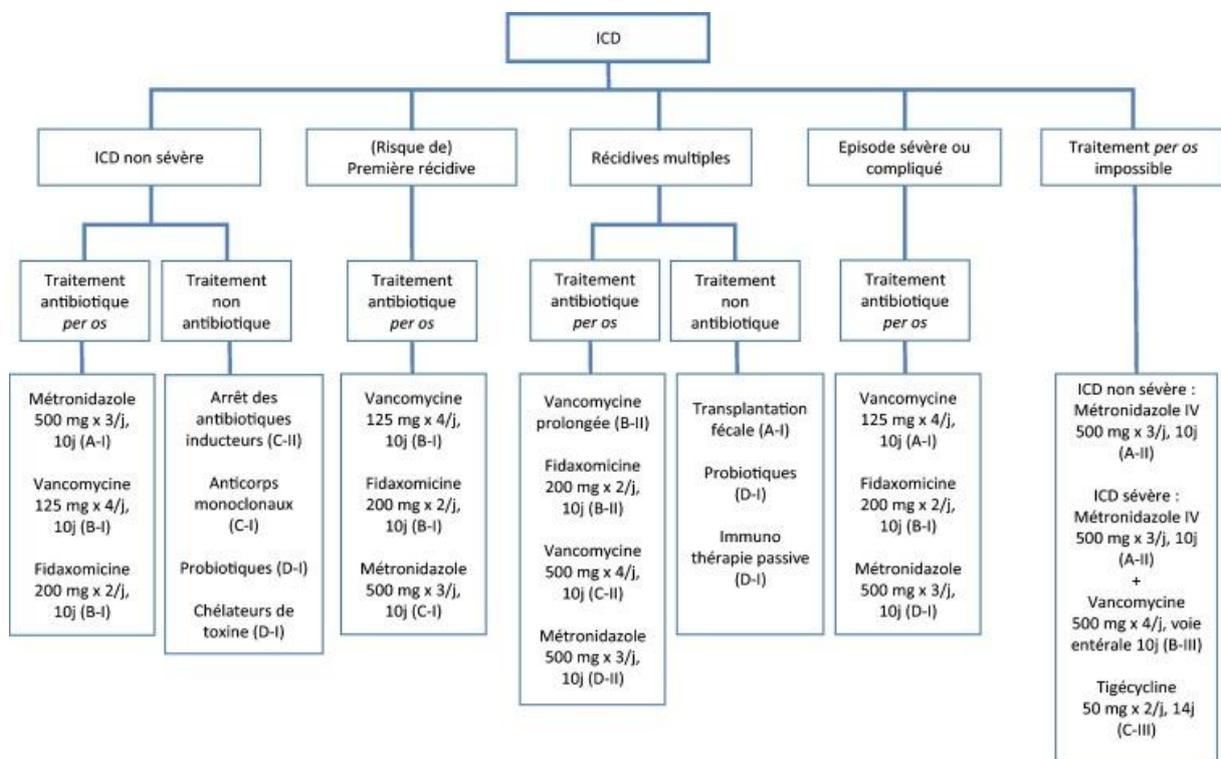


Figure 4 - Résumé des recommandations de l'ECSMID pour la prise en charge des ICD

## 2.2. Nouveaux traitements disponibles ou en développement

De nombreux autres traitements ont également été testés pour le traitement des ICD depuis la publication de ces recommandations. Certains étaient d'ailleurs déjà existants lors de la publication, mais le nombre ou la qualité des essais réalisés n'ont pas permis de les intégrer dans les recommandations. De la réutilisation d'antibiotiques déjà existants et autorisés pour d'autres pathologies à de nouveaux traitements innovants, nous allons les passer en revue avec les données cliniques existantes à ce jour, afin de voir ceux qui pourraient potentiellement être intégrés dans la future mise à jour des recommandations thérapeutiques.

### 2.2.1. Antibiotiques

- Téricoplanine

La téricoplanine est un antibiotique glycopeptidique non absorbable qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire et qui a un spectre d'activité similaire à la vancomycine [52]. Elle a présenté des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus faibles contre *C. difficile* par rapport aux études *in vitro* sur la vancomycine [55]. La téricoplanine per os 100 à 200 mg 2 fois par jour a montré une efficacité clinique équivalente à celle de la vancomycine pour le traitement des ICD (> 90%) [2] [3]. Un taux de récurrence plus faible a été observé par rapport à la vancomycine (7,7% vs 20%) dans une étude mais n'a pas été confirmé par une autre étude [2]. La téricoplanine a montré une bonne efficacité après l'administration orale (400 mg deux fois par jour), où 96% des patients (n = 28) ont obtenu une guérison clinique soutenue pendant une période d'observation de 30 jours comparativement à 94% pour la vancomycine. De plus, les taux de rechute étaient inférieurs après la téricoplanine comparativement à la vancomycine (7 vs 16%) [52]. Une revue Cochrane a conclu que la téricoplanine représentait le traitement le plus efficace pour les ICD modérées à sévères [2]. Cet antibiotique n'est pas disponible dans de nombreux pays comme les USA, et il n'y a pas de formes spécifiquement destinées à la voie orale [3]. La téricoplanine est autorisée en Europe pour le traitement des infections sévères à Gram positif [52].

Jusqu'à présent, les données et l'expérience clinique sur les antibiotiques de remplacement pour le traitement de l'ICD ne sont pas suffisantes pour soutenir la thérapie de première intention avec ces agents approuvés, mais d'autres études cliniques pourraient conduire à de nouvelles recommandations à l'avenir [52]. Une récente étude observationnelle réalisée chez des patients ayant une ICD sévère et sévère à compliquée, a montré que les patients traités par la téicoplanine ont été associés à un taux de guérison clinique global significativement plus élevé que ceux traités par la vancomycine (respectivement 90,7% et 79,4%). Le temps moyen de résolution de la diarrhée n'est pas significativement différent entre les 2 groupes. Le taux de récurrence est significativement plus faible chez les patients sous téicoplanine vs patients sous vancomycine (9,3% vs 34,3%) [56].

Selon tout ce qui précède, la téicoplanine pourrait être une bonne option de traitement pour les patients atteints d'ICD sévère. Les patients traités par la téicoplanine ont présenté des taux de récurrence remarquablement plus faibles que les patients traités par la vancomycine. De plus, l'association de la téicoplanine et des taux de récurrence plus faibles a également été démontrée chez des patients ayant un âge avancé, une antibiothérapie concomitante et une maladie compliquée. En raison de son coût plus élevé par rapport à la vancomycine, la téicoplanine pourrait être réservée aux patients présentant le risque de récurrence le plus élevé et à ceux chez qui toutes les conséquences et complications potentielles de la récurrence pourraient entraîner des issues défavorables et fatales. Considérant le fait que l'ICD récurrent est un défi à traiter avec des options thérapeutiques limitées, d'autres études portant sur l'utilisation de la téicoplanine dans le traitement de l'ICD pourraient être utiles. En outre, de futures études, de préférence des essais cliniques randomisés, et des études qui incluraient les patients gravement malades et les patients présentant des récurrences multiples sont nécessaires pour évaluer le rôle précis de la téicoplanine dans le traitement de l'ICD [56].

- Acide fusidique

L'acide fusidique est un antibiotique bactériostatique de structure stéroïdienne de la famille des fusidanines, inhibant la synthèse protéique bactérienne [55].

L'indication actuelle de l'acide fusidique est la prise en charge d'infections staphylococciques.

La pharmacodynamique de l'acide fusidique a été comparée à celle des études *in vitro* sur le métronidazole et la vancomycine, qui ont révélé que l'acide fusidique avait l'effet post-antibiotique le plus long par rapport aux 2 autres antibiotiques [55].

L'acide fusidique per os à la dose de 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* mais l'expérience clinique reste limitée. Au cours d'une étude européenne comparant plusieurs molécules pour le traitement d'ICD, l'acide fusidique semblait entraîner davantage de récurrences (30%) et d'effets secondaires (31%).

Sur les 20 patients traités par l'acide fusidique et qui avaient toujours des selles positives en culture à l'issue du traitement, 11 (55%) avaient une souche devenue résistante à cet antibiotique [2] [3].

- Tigécycline

La tigécycline IV est un antibiotique du groupe des glycylicyclines qui agit comme un inhibiteur de la synthèse protéique [3] [52]. Son spectre d'action est large et inclut *C. difficile* [3]. La tigécycline a été utilisée avec succès chez 4 patients souffrant d'ICD sévère réfractaire à un traitement par métronidazole et vancomycine. Les observations sont très peu nombreuses et des essais cliniques seraient souhaitables pour mieux définir cette option thérapeutique dans les cas d'ICD sévères [2] [3] [57].

Une étude récente a exploré l'utilisation de la tigécycline par voie intraveineuse chez des patients (n = 90) présentant une ICD sévère par rapport à un traitement standard (vancomycine par voie orale plus métronidazole IV). Les auteurs ont trouvé des résultats significativement meilleurs pour la guérison de l'infection (76 contre 53%) et moins de complications avec des taux plus faibles de septicémie (16 contre 40%) après la tigécycline.

En revanche, une récente analyse rétrospective monocentrique n'a trouvé aucune différence dans les résultats (survie, taux de colectomie, taux de récurrence) pour les ICD traitées en ajoutant de la tigécycline à la thérapie conventionnelle (vancomycine plus métronidazole IV).

Pris ensemble, ces résultats suggèrent que la tigécycline pourrait être considérée comme une option en plus de la thérapie conventionnelle chez les patients atteints d'une ICD réfractaire sévère où la TMF n'est pas possible [52].

- Ramoplanine

La ramoplanine est un nouveau glycolipodepsipeptide qui agit en bloquant la synthèse du peptidoglycane de la paroi en se fixant sur le Lipid II. Le mécanisme d'action de la ramoplanine est différent de celui des glycopeptides et, par conséquent, il n'y a pas de résistance croisée. Son spectre d'activité est étroit : la ramoplanine exerce son activité bactéricide vis-à-vis des bactéries Gram positif aérobies et anaérobies dont le *C. difficile* (CMI50 = 0,25 µg/mL et CMI90 = 0,5 µg/mL).

Son efficacité s'est avérée comparable à celle de la vancomycine sur le modèle de colite du hamster mais les spores de *C. difficile* ont été isolées plus fréquemment dans le contenu caecal des hamsters des animaux traités par vancomycine que par ramoplanine (n = 19/23 vs n = 6/23, p<0,05).

Cette observation suggère que la ramoplanine pourrait :

- Réduire le risque de rechutes ultérieures en éliminant les spores
- Diminuer la contamination environnementale [2] [3]

Le développement de la ramoplanine pour les ICD est aujourd'hui à l'arrêt, les essais de phase III et Ib ayant été suspendus.

- Dérivés de la rifamycine (rifampicine, rifaximine, rifalazil)

Des dérivés de la rifamycine ont montré une excellente activité *in vitro* sur les souches de *C. difficile* (CMI90 de la rifaximine = 0,015 µg/mL et CMI90 de la rifalazil = 0,03 µg/mL). Néanmoins, des résistances à haut niveau (CMI > 256 µg/mL) semblent émerger assez rapidement au cours du traitement [2] [3].

La récupération des isolats ayant des CMI élevées après le traitement et les augmentations de résistance observées dans l'ensemble suggèrent une mise en garde contre l'utilisation systématique de la rifaximine pour le traitement de l'ICD [41].

La Rifaximine est un antibiotique non absorbable qui agit en inhibant la synthèse de l'ARN bactérien. Parce qu'elle est pratiquement non absorbée après administration orale, en raison de l'absorption systémique minimale (<1%), la rifaximine s'est avérée être un médicament sans danger dans des essais cliniques randomisés. Sa biodisponibilité dans le tractus gastro-intestinal est élevée, les concentrations intraluminales et fécales dépassant largement les valeurs de CMI observées *in vitro* contre un large spectre de bactéries, y compris les bactéries Gram positives et Gram négatives, les aérobies et les anaérobies [55] [41].

La Rifaximine est aujourd'hui indiquée dans le traitement de la diarrhée du voyageur à *E. Coli* et en prévention de la récurrence des encéphalopathies hépatiques, cependant elle apparaît être utilisée en hors AMM à la dose de 200 à 400 mg 3 fois par jour pour le traitement des infections à *C. difficile* [41].

Un essai randomisé en double insu de phase III visant à comparer l'efficacité de la rifaximine pour le traitement des ICD légères à modérées à la vancomycine a montré que le succès clinique avec la rifaximine était similaire à celui de la vancomycine (57% vs 64%), mais n'a pas réussi à atteindre l'objectif de non-infériorité [57]. La rifaximine a également été utilisée comme traitement de consolidation de la vancomycine chez les patients souffrant de récurrences multiples ou chez des patients ne répondant pas aux traitements conventionnels [3].

Aucun de ces potentiels nouveaux traitements n'est supérieur à la vancomycine et la fidaxomicine en termes de guérison clinique et d'effet sur la récurrence. Ces molécules sont au moins non inférieures mais jamais supérieures à la fidaxomicine en termes de récurrence et équivalentes à la fois à la vancomycine et à la fidaxomicine pour la guérison clinique, bien que l'extrapolation et la comparaison de ces molécules ne soit pas possible (critères et paramètres différents) [48].

- Nitazoxanide

La nitazoxanide est un thiazolide habituellement utilisé pour traiter les infections parasitaires digestives. Cette molécule agit en bloquant les voies du métabolisme anaérobie. Elle présente une excellente activité *in vitro* sur les souches de *C. difficile* (CMI90 = 0,125 µg/mL) [2] [3]. Chez l'homme, 2/3 de la molécule sont excrétés dans les fèces sous forme de métabolite actif, le tizoxanide (CMI90 = 0,125 /µL) [2]. Un essai randomisé en double insu comparant la nitazoxanide (500 mg 2x/j 7j) au métronidazole (250 mg 4x/j 7j) pour une première ICD a montré des taux équivalents de guérison clinique et de récurrences. Ces résultats encourageants ont été confirmés en utilisant la vancomycine comme comparateur.

La nitazoxanide s'est également avérée efficace (taux de guérison 66%) pour traiter des patients en échecs thérapeutiques avec le métronidazole [2] [3] [57] [41]. Elle s'est enfin avérée être efficace pour traiter une infection sévère récidivante chez un patient âgé [58]. La nitazoxanide semble donc prometteuse comme futur traitement des ICD, pour une primo-infection mais également pour des infections sévères récidivantes, cependant de nouvelles études sont nécessaires pour confirmer son efficacité.

- CRS3123 (anciennement REP3123 – Replidyne)

Le CSR3123 est un diaryldiamine qui inhibe la synthèse protéique via l'inhibition de la méthionyl-tRNA synthetase (MetRS) de *C. difficile*. Cette nouvelle molécule a un spectre d'action étroit et est peu absorbée [59]. Les études *in vitro* ont en effet montré une activité contre les bactéries à Gram positif (dont *C. difficile*) mais peu d'activité contre les Gram négatif. Les premiers résultats *in vitro* indiquent que le CSR3123 est capable d'inhiber la production de toxines et la formation de spores, résultats confirmés lors d'une étude *in vivo* chez le hamster, où le CSR3123 a été plus efficace que le métronidazole et la vancomycine [60]. Le CSR3123 est bactériostatique. Les CMI50 et CMI90 sont respectivement de 0,5 et 1 mg/L [61]. A l'heure actuelle, une seule étude de phase I chez des volontaires sains a été réalisée, et elle a montré un bon profil de tolérance et de sécurité de la molécule [62].

- Cadazolide

Le cadazolide est une nouvelle oxazolidinone qui a montré une puissante activité *in vitro* contre *C. difficile*, y compris contre les souches hypervirulentes telles que 027/NAP1/BI. Cette molécule agit par inhibition de la synthèse des protéines (et dans une moindre mesure sur la synthèse de l'ADN de *C. difficile*) avec des CMI comprises entre 0,06 µg / mL et 0,5 µg / mL (données *in vitro*). Les études précliniques ont montré une plus grande inhibition de la synthèse des toxines par rapport à la vancomycine et au métronidazole. Le cadazolide a également inhibé la formation de spores à un niveau inférieur à la CMI contrairement à la vancomycine [48], et pourrait avoir un impact réduit sur la microflore intestinale par rapport aux autres antibiotiques [52].

Une étude de phase II multicentrique randomisée en double aveugle comparant la vancomycine à trois doses différentes de cadazolide n'a montré aucune différence de taux de guérison clinique entre le cadazolide et la vancomycine, mais chaque dose de cadazolide a entraîné un taux de récurrence inférieur à celui de la vancomycine (18,2% à 25% vs 50%). Cela a entraîné une guérison clinique persistante plus élevée. Il faut noter que le taux élevé de récurrence observé avec la vancomycine peut s'expliquer par la définition rigoureuse de la guérison ( $\leq 2$  selles semi-formées ou formées pendant 48 heures). La concentration fécale de cadazolide était, pour chaque dose, plus de plusieurs milliers de fois la CMI<sub>90</sub> pour *C. difficile*. Dans cette étude, le cadazolide a montré des effets minimes sur le microbiote intestinal par rapport à la vancomycine en utilisant la quantification QRT-PCR de la numération bactérienne [48].

Deux études de phase III de non-infériorité en double-aveugle, randomisées et contrôlées par placebo ont été réalisées (IMPACT 1 et 2). Le critère d'évaluation principal de ces essais était la guérison clinique de l'ICD, l'objectif étant d'évaluer la non-infériorité du cadazolide par rapport à la vancomycine. La non-infériorité a été montrée pour la guérison clinique dans IMPACT 1 mais n'est pas apparue dans IMPACT 2. L'évaluation de la guérison clinique par les chercheurs a révélé une non-infériorité dans les deux études, cependant, ce résultat était un critère d'évaluation exploratoire et, selon le principal résultat de l'étude, les deux études ne montraient pas une efficacité satisfaisante. La supériorité du cadazolide sur la vancomycine pour une guérison soutenue n'a pas été démontrée.

Les évaluations exploratoires des investigateurs sur le traitement prolongé n'indiquaient pas de supériorité dans IMPACT 1, mais c'était le cas dans IMPACT 2. Dans les deux études, le cadazolide avait un profil de sécurité comparable à celui de la vancomycine. En résumé, la non-infériorité du cadazolide par rapport à la vancomycine n'a été démontrée que dans l'une des deux études, sur la base du critère d'évaluation principal prédéfini. L'analyse de sensibilité et le critère exploratoire complémentaire des évaluations de la guérison clinique par les chercheurs suggèrent une non-infériorité du cadazolide par rapport à la vancomycine par rapport à la réponse clinique, cependant, comme le critère d'évaluation principal n'a pas été atteint dans ces études, Johnson & Johnson ont décidé de stopper les recherches sur le cadazolide pour le traitement des infections à *C. difficile* [63].

- Surotomycine

La surotomycine est un nouvel antibiotique lipopeptidique cyclique à spectre étroit, actif sur les bactéries anaérobies à Gram positif et ayant une activité puissante sur *C. difficile* (CMI90 vis-à-vis des souches de *C. difficile* = 0,5 mg/L) [48]. Il possède une activité bactéricide puissante sans relargage de toxine [2] [3]. Il est administré par voie orale mais est très peu absorbé, et agit par rupture de la membrane. L'administration orale de 0,5g à 1g de surotomycine n'entraîne aucune concentration détectable dans le sang et les urines [52].

Cette molécule a été évaluée *in vitro* et *in vivo* avec un modèle de hamster et a montré de bons résultats par rapport à la vancomycine : une protection de 90% a été obtenue avec 25 mg / kg de surotomycine contre 80% avec la vancomycine à 35 jours. Reigadas et al ont également rapporté que la surotomycine présentait une activité puissante même sur des souches présentant des CMI de métronidazole et de vancomycine élevées.

Fait intéressant, par opposition à la vancomycine et au métronidazole, la surotomycine pourrait tuer les cellules en phase stationnaire à 80xCMI. Les données *in vitro* ont également montré que la destruction de *C. difficile* entraînait une réduction de la production de toxines avec une réponse immunitaire diminuée. En 2016, Lee et al ont publié un essai multicentrique de non-infériorité en double aveugle, randomisé, de phase II comparant la vancomycine et la surotomycine.

Les taux de guérison cliniques étaient similaires dans les deux groupes, et le taux de récurrence était significativement plus bas avec la dose plus élevée de surotomycine qu'avec la vancomycine (17,2% contre 35,6%, respectivement) [48].

Un essai multicentrique en double aveugle randomisé contrôlé de phase III a inclus 570 sujets et a comparé la surotomycine (250 mg deux fois par jour) à la vancomycine (125 mg quatre fois par jour). Les taux de réponse clinique étaient similaires pour la surotomycine (79%) et la vancomycine (83,6%), mais les taux de récurrence n'étaient pas supérieurs pour la surotomycine (18,3%) comparativement à la vancomycine (22,5%) entraînant des taux de réponse clinique soutenue similaires pour la surotomycine (60,6%) et la vancomycine (61,4%) [48] [52].

La surotomycine a été testée dans un essai multicentrique randomisé en double aveugle de phase II contrôlé de non-infériorité par rapport à la vancomycine. L'étude a démontré la non-infériorité de la surotomycine (125 et 250 mg) par rapport à la vancomycine orale (92 et 87 vs 89%, respectivement) dans les taux de guérison clinique. Cependant, le nombre de patients (n = 210) n'était pas suffisant pour être statistiquement significatif [52]. Une étude de phase III sur 285 patients a alors été lancée. Lors de cette étude il a été démontré que la surotomycine n'était pas inférieure à la vancomycine en termes de réponse clinique à la fin du traitement (83.4% versus 82.1%), cependant elle n'est pas apparue comme supérieure à la vancomycine pour une réponse clinique maintenue dans le temps ou un taux de réponse clinique soutenu [64]. Suite à ces résultats, le développement de la molécule a été arrêté.

- Ridinilazole (SMT19969)

Le ridinilazole est un nouvel antibiotique bactéricide non absorbable avec un spectre étroit qui a la capacité d'épargner le microbiote intestinal et a une excellente activité contre *C. difficile* et les autres *Clostridium in vitro* [48] [52]. Cette molécule altère la division cellulaire et a un effet post-antibiotique prolongé. Comme cela a déjà été démontré avec la surotomycine, le ridinilazole a un effet bactéricide qui réduit significativement la production de toxines et la réponse inflammatoire. Une étude randomisée en double aveugle de phase II a recruté 100 patients et comparé le ridinilazole à la vancomycine. Une réponse clinique soutenue a été obtenue chez 66,7% des patients du groupe ridinilazole vs 42,4% dans le groupe vancomycine, établissant ainsi la non-infériorité de la molécule avec une supériorité statistique à un niveau de 10% [48].

Malgré la promesse de ces nouveaux agents, les essais de phase III devront être complétés pour déterminer s'ils sont sûrs et plus efficaces que les traitements standard actuels [52].

- LFF517

Le LFF571 est un lipopeptide cyclique semi-synthétique qui interfère dans la synthèse protéique en inhibant le facteur d'élongation Tu (EF-Tu). LFF571 a montré un effet sur réduction de la production de toxine de *C. difficile* ; aucun effet sur les spores n'a été publié. LFF571 est non absorbé et atteint des concentrations coliques élevées.

LFF571 a démontré une puissante activité *in vitro* contre *C. difficile*, et s'est montré efficace dans le modèle du hamster.

L'étude de phase I sur volontaires sains a mis en évidence que la molécule était bien tolérée, les effets indésirables les plus retrouvés étant gastrointestinaux (diarrhées, douleurs abdominales, distension). Dans l'étude de phase II, 72 patients adultes atteints d'ICD ont été randomisés dans une étude parallèle à l'insu de l'évaluateur pour comparer le LFF571 à 200 mg administré quatre fois par jour à 125 mg de vancomycine quatre fois par jour pendant 10 jours. Dans l'analyse per protocole, le LFF571 s'est avéré être non inférieur à la vancomycine en termes de réponse clinique à la fin du traitement (respectivement 90,6% et 78,3%). Ces résultats étaient similaires dans l'analyse intention de traitement. Cependant, les taux de récurrence étaient plus élevés avec LFF571 (27%) que la vancomycine (16%). Les taux de réponse clinique étaient également similaires et persistants pour LFF571 (56,7%) et la vancomycine (65,0%) à 30 jours [65].

- MCB3837/MCB3681

Le MCB3837 est une petite molécule hydrosoluble, pro-médicament de la substance active MCB3681. Ce composé est une fluoroquinolone-oxazolidinone hybride qui est en cours de développement comme préparation intraveineuse.

Il pourrait être particulièrement utile pour les patients présentant une ICD qui ne tolèrent pas la thérapie orale, de telles situations pouvant survenir dans les cas de diarrhée sévère où le transit intestinal est accéléré ou dans les cas d'iléus.

Le MCB3837 exerce une activité *in vitro* puissante contre les bactéries à Gram positif, y compris contre un large éventail de souches de *C. difficile*. Il a peu d'activité contre la flore microbienne à Gram négatif. Une étude *in vitro* incluant 199 divers isolats a démontré une bonne activité et aucune preuve de résistance. Une étude de dose de phase I menée chez 12 hommes sains à une dose de 6 mg / kg pendant cinq jours, a montré un impact limité sur le microbiote fécal. Les données de sécurité suggèrent que ce médicament est bien toléré.

Cependant, plusieurs volontaires ont présenté une phlébite légère et une augmentation transitoire des enzymes hépatiques. Les études de phase II de cet agent sont en cours de planification [66].

- MGB-BP-3

Ce nouvel antibiotique se lie sélectivement aux séquences riches en A-T ou G-C dans le petit sillon de l'ADN bactérien, interférant avec les facteurs de transcription.

Une étude de phase I en double aveugle contrôlée par placebo portant sur des doses uniques et progressivement croissantes de MGB-BP-3 administré par voie orale comprenait 16 sujets sains. Les doses de MGB-BP-3 ont été augmentées de 250 mg à 2000 mg.

Dans la partie à doses multiples de l'étude, des doses de 250 mg, 500 mg et 1000 mg de MGB-BP-3 ont été administrées deux fois par jour pendant 10 jours. L'étude de phase I a montré que MGB-BP-3 était bien toléré sans effets indésirables graves observés. L'essai a également examiné l'effet de MGB-BP-3 sur la flore intestinale normale, découvrant une augmentation relative des protéobactéries dans les échantillons de selle des volontaires sains, dont l'importance est incertaine.

Bien qu'il ait été démontré que cet agent avait une bonne activité *in vitro* contre une gamme d'isolats de *C. difficile*, il est également actif contre une large gamme d'autres bactéries à Gram positif qui peuvent nuire à la flore indigène. Une étude de phase II est en cours de planification [66].

### 2.2.2. Transplantation de microbiote fécal (TMF)

Depuis les recommandations de l'ESCMID parues en 2013, l'intérêt pour la TMF a augmenté rapidement. Ceci fait suite à l'expérience de séries de cas et d'essais contrôlés montrant que la TMF est efficace (80-90%) lorsqu'elle est utilisée pour traiter les récurrences d'ICD [57].

Mais depuis la publication de ces recommandations, de nombreuses questions se sont posées sur ce traitement :

- Est-il possible d'utiliser la TMF pour un premier épisode ou récurrence d'ICD ?
- Est-il possible d'utiliser ce traitement chez tous les patients ?
- Quelles selles utiliser (donneur sain vs donneur apparenté) et sous quelle forme ?
- Comment sélectionner un donneur ?
- Comment préparer le transplant ?
- Comment préparer le receveur ?
- Quelle voie d'administration pour le transplant ?
- Combien de TMF sont nécessaires ?
- Quel doit-être le suivi du patient ?

Grâce à de nombreux essais cliniques sur le sujet dont un essai randomisé publié dans le New England Journal of Medicine [67], une recommandation pour la pratique clinique rédigée par le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF) [68] et un consensus européen sur la TMF en pratique clinique rédigé par le Groupe de Travail Européen sur la TMF [69] ont été publiés respectivement en 2015 et 2017. Ces guides ont pour but d'harmoniser les pratiques et de répondre aux questions soulevées ci-dessus.

#### **Indications de la TMF**

La TMF est aujourd'hui recommandée par l'ESCMID comme traitement des récurrences multiples d'ICD. Ce traitement pourrait également être considéré comme une option thérapeutique pour les ICD réfractaires. En effet, une revue systématique contenant des études observationnelles non randomisées et un essai clinique randomisé en double aveugle ayant inclus quelques patients réfractaires tendent à montrer une efficacité du traitement chez cette population de patients.

De plus, les ICD réfractaires apparaissant souvent comme un état sévère de la maladie, la TMF pourrait donc être un traitement efficace contre l'ICD sévère chez les patients ne répondant pas au traitement antimicrobien actuel. Cependant d'autres études devront venir consolider ces preuves pour en faire une réelle recommandation. Il n'existe pas non plus actuellement de preuves suffisantes pour recommander l'utilisation de la TMF pour un premier épisode ou une première récurrence d'ICD.

### **Sélection du donneur**

Selon les données disponibles, il n'y a pas aujourd'hui de différence significative entre l'utilisation de donneurs sains anonymes ou de donneurs sains sélectionnés par le patient en termes de résultats. L'utilisation de donneurs sains anonymes peut être utile dans les grands centres de traitement de la TMF possédants une « banque de selles ».

Une fois le donneur potentiel sélectionné, celui-ci doit tout d'abord répondre à un questionnaire de présélection pour vérifier l'absence de contre-indications et de facteurs de risques et ensuite réaliser un examen médical et des dépistages sanguins (bilan standard : glycémie à jeun, créatinine, bilan hépatique - ASAT, ALAT, gGT, PAL, bilirubine -, protéine c-réactive, numération formule sanguine, TP et TCA) et fécaux afin de s'assurer de l'absence de portage d'un agent transmissible dans les 21 jours précédant le don (Cf Tableau 4).

Un questionnaire doit enfin être réalisé le jour de la TMF pour s'assurer de l'absence de survenue d'un évènement intercurrent susceptible de représenter une contre-indication au don. Des critères de sélection/d'exclusion des potentiels donneurs et des questionnaires sont proposés plus en détail dans les deux publications.

	Sang (sérologies)	Selles
Bactéries	<i>Treponema pallidum</i> (TPHA, VDRL)	<i>Clostridium difficile</i> Coproculture standard : <i>Salmonelle</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Shigelle</i> , <i>Campylobacter</i> Bactéries multirésistantes aux antibiotiques <sup>1</sup>
Virus <sup>1</sup>	Virus de l'immunodéficience humaine (HIV) Virus T-lymphotropique humain (HTLV) Virus des hépatites A, B, C et E (HVA HVB HVC HVE) Cytomégalo virus (CMV) <sup>3</sup>	Norovirus <sup>2</sup> Rotavirus <sup>2</sup> (uniquement si le donneur est un enfant < 8 ans)
Parasites	<i>Strongyloides stercoralis</i> <sup>4</sup> <i>Amibiase</i> <sup>4</sup> <i>Trichinella</i> sp. <sup>5</sup>	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Cryptosporidium</i> sp. (Si patient immunodéprimé) <sup>6</sup> <i>Cyclospora</i> sp. <sup>6</sup> <i>Entamoeba histolytica</i> <sup>6,7</sup> <i>Giardia intestinalis</i> <sup>6</sup> <i>Isospora</i> sp. <sup>6</sup> <i>Microsporidies</i> <sup>6</sup>

<sup>1</sup>Écouvillon sur prélèvements de selles, recherche d'Enterocoques résistants aux glycopeptides (ERG), Enterobacteries productrices de bêta-lactamases a spectre étendu (EBLSE) et Enterobacteries productrices de carbapenemases (EPC).

<sup>2</sup>Les virus sont recherchés dans les selles à l'aide de tests de biologie moléculaire par PCR.

<sup>3</sup>Uniquement pour vérifier l'absence de séro-discordance avec le receveur.

<sup>4</sup>Sérologie si séjour en zone à risque.

<sup>5</sup>En cas de consommation de gibier uniquement.

<sup>6</sup>Examen parasitologique des selles sur trois prélèvements différents.

<sup>7</sup>En cas de séjour en zone d'endémie amibienne, un PCR *E. histolytica* est recommandée.

Tableau 4 - Liste des agents infectieux à dépister chez les donneurs [68]

## Préparation du transplant

Une fois émises, les selles doivent être conditionnées dans les 6 heures suivant leur évacuation. Une quantité minimale de 50g doit être recueillie. Les selles font ensuite l'objet d'une dilution, d'une filtration, d'un conditionnement et d'un étiquetage spécifiques décrits dans les publications. Suite à cette préparation, le transplant peut être utilisé « frais » ou congelé à -80°C pour une utilisation ultérieure. En effet, une récente étude a montré une efficacité similaire de la TMF réalisée avec des échantillons fécaux frais et congelés pour le traitement de l'ICD multi-récurrente. La préparation du transplant congelé nécessite seulement l'ajout de glycérol à une concentration finale de 10% afin de protéger les cellules microbiennes des dommages induits par la congélation. Le jour de la transplantation, la suspension fécale devra être décongelée dans un bain marie chaud (37°C) et administrée dans les 6 heures suivant sa décongélation. Des congélations et décongélation répétées sont déconseillées.

## Préparation du receveur

Le patient doit prendre un traitement antibiotique (vancomycine ou fidaxomicine) au moins 4 jours avant la TMF. Un arrêt de l'antibiothérapie 24 à 72 heures avant la TMF est possible mais non obligatoire.

Lorsque la TMF sera réalisée par coloscopie, le receveur recevra systématiquement un lavage du côlon conventionnel administré avant celle-ci.

Lorsque la TMF sera réalisée via le tractus gastrointestinal supérieur, une préparation avec un lavage intestinal par polyéthylène glycol peut également être effectuée.

Ces différentes préparations ont pour but de réprimer l'abondance intestinale de *C. difficile* et d'améliorer les chances de réussite de l'intervention.

### **Voie d'administration du transplant**

Il existe aujourd'hui 3 voies d'administration possibles :

- Par coloscopie
- Par lavements
- Via le tractus gastrointestinal (GI) supérieur

TMF par coloscopie : des études ont démontré que la délivrance de la TMF par coloscopie permet d'atteindre des taux de résolution de l'ICD récidivante plus élevés tout en ayant le même profil de sécurité d'administration que les autres méthodes. Selon la condition générale du receveur, le transplant peut être mis dans le côlon droit ou gauche (le côlon droit étant préconisé si l'état du receveur le permet). Une quantité de 200 à 500 mL de suspension fécale obtenue à partir de 20 à 100g de selles peut être délivrée de manière sécurisée en une seule fois par la coloscope.

TMF par lavement : l'administration de TMF par lavement a été le plus souvent rapportée pour les populations pédiatriques ou pour les patients gravement malades pour qui la coloscopie est contre indiquée. Cette voie d'administration offre plusieurs avantages : elle est moins invasive que les autres, largement disponible et ne nécessite pas de dispositifs coûteux. Le volume de préparation fécale peut aller jusqu'à 500 mL. Une fois le lavement effectué, le patient doit garder le transplant pendant au moins 30 minutes (2h selon le GFTF), et doit rester en position couchée pour minimiser l'envie de déféquer. La procédure peut être répétée pour augmenter le succès clinique.

TMF via le tractus GI supérieur : l'administration de TMF par la voie supérieure peut se faire via un gastroscope, ou par des sondes nasogastriques, nasojejunales ou de gastrostomie. Les volumes administrés sont nettement inférieurs à ceux administrés par voie basse (25 à 50 mL).

Une administration d'un volume supérieur a cependant été réalisée par sonde naso-jéjunale (500 mL avec un débit de 2 à 3 min/50 mL). Une fois le transplant administré, le patient doit être gardé dans une position à 45° pendant 4h pour éviter les aspirations.

L'intérêt de l'utilisation de prokinétiques et inhibiteurs de la pompe à protons n'a pas été démontré. Une étude récente de Kao et al a montré que l'utilisation de capsules orales contenant des selles congelées avait un taux de réussite comparable à celui de la coloscopie, les patients étant sans récurrence à 12 semaines [70]. Cette nouvelle voie d'administration doit encore être confirmée par de nouvelles études mais pourrait étendre la disponibilité d'une thérapie par TMF en termes d'accessibilité et d'acceptance par les patients.

Quelle que soit la voie d'administration, la procédure peut être répétée en cas d'échec ou de récurrence de l'ICD. Cette répétition permet une délivrance d'un volume de transplant fécal plus important, augmentant les chances de réussite du traitement, notamment pour les ICD sévères ou compliqués par une colite pseudomembraneuse.

### **Sécurité et suivi des patients**

La TMF apparaît être sûre chez tous les patients (gravement malades, âgés, immunodéprimés inclus) quelle que soit la voie d'administration. Les lavements devront tout de même être privilégiés pour les patients gravement malades.

Le taux d'effets indésirables graves est plus élevé pour les TMF par voie supérieure (des pneumonies par aspiration dues aux nausées et vomissements par sondes nasogastriques ou naso-jéjunales ont été reportées). De la fièvre a également été observée pour toutes les voies d'administration (moins fréquemment pour les coloscopies).

La surveillance des patients à court terme après la TMF varie selon la procédure réalisée et l'état du patient. Les effets indésirables rapportés à court terme sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, crampes abdominales, constipation, éructations), de la fièvre ainsi que des bactériémies à Gram négatifs et perforations.

Quelques cas de décès ont été rapportés dont les causes sont les suivantes : inhalation pendant l'anesthésie après une TMF par coloscopie, régurgitation du transplant infusé dans le duodénum sous anesthésie générale, résection colique après choc septique et mégacolon toxique imputables à une TMF réalisée via une sonde nasogastrique préexistante, et choc septique sévère suite à une inhalation fécale après une TMF par endoscopie jéjunale par voie orale.

Il n'existe pas aujourd'hui de résultats de suivi à long terme. En 2017 le GFTF, en association avec la SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie) et la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), a mis en place en France un registre national prospectif (cohorte COSMIC) de suivi de 350 donneurs et patients ayant eu une TMF pendant 3 ans [71]. La même année, l'AGA (American Gastroenterological Association) a mis en place un registre en Amérique du Nord ayant pour but le suivi pendant 10 ans de 4000 patients ayant reçu une transplantation de microbiote fécal ou d'autres produits à base de microbiote intestinal afin d'évaluer de manière prospective l'innocuité et l'efficacité à court et à long terme de ces transplantations [72]. Les résultats de ces études pourraient permettre de connaître les potentiels effets indésirables à moyen et long terme de la TMF et de répondre à la question de la durée de suivi nécessaire des patients après la procédure.

### **Centres de référence et « banques » de selles**

Malgré ces recommandations, la procédure de TMF reste complexe, et la création de centres de référence apparaît essentielle.

En effet, la procédure de TMF entraîne des difficultés logistiques et pratiques, notamment pour le dépistage des donneurs et la préparation des transplants. Il existe aujourd'hui 14 centres de référence en France.

La création de « banques » de selles est également un point important à développer car elles présentent de nombreux avantages. En effet, une « banque » de selles élimine le problème opérationnel de la sélection des donneurs, du traitement et de la distribution du transplant.

Les préparations de TMF congelées peuvent être livrées aux médecins pour un traitement rapide des patients. Elles permettent aux donneurs fécaux d'être recrutés et examinés minutieusement à l'avance, de manière méthodique, sans contrainte de temps et avec l'avantage potentiel de réduire les coûts associés au dépistage des donneurs puisqu'un donneur peut servir pour plusieurs TMF. De plus, l'expertise accumulée et la standardisation du traitement de la TMF permettent, au final, d'optimiser le contrôle de la qualité, d'accroître le potentiel de rigueur des tests et de coordonner les activités de recherche et le suivi des résultats. Enfin, les « banques » de selles peuvent améliorer l'accès à la TMF aux centres qui seraient autrement incapables de fournir le service en raison de ressources insuffisantes pour procéder au recrutement / dépistage des donneurs et à l'administration de la TMF [69] [73].

## **Préparations de microbiote vivant**

La préparation de microbiote vivant est un dérivé de la TMF.

Le RBX2660 est une suspension de microbiote vivant qui vise à prévenir les récurrences d'ICD.

Deux études de phase II ont été réalisées à ce jour.

Dans la première étude, 34 patients (avec  $\geq 2$  récurrences d'ICD ou  $\geq 2$  épisodes graves ayant entraîné une hospitalisation) ont reçu au moins une dose de RBX2660 et 31 sont allés jusqu'au bout des 6 mois de suivi. Le RBX2660 a été administré en dose unique par lavement après un traitement antibiotique pendant 10 à 14 jours suivi d'une période sans traitement de 24 à 48 heures. Des récurrences sont survenues chez 48% des patients après une dose de RBX2660, avec 15 patients sur 31 recevant un deuxième lavement ; parmi ceux-ci, 78,6% ont été considérés comme des traitements réussis, contribuant à un taux de réussite global de 27 sur 31 (87,1%) [74].

Dans la deuxième étude, 127 patients (avec  $\geq 2$  récurrences d'ICD ou  $\geq 2$  épisodes graves ayant entraîné une hospitalisation) ont été répartis en 3 groupes recevant respectivement deux doses de RBX2660 (groupe A), deux doses de placebo (groupe B), une dose de RBX2660 et une dose de placebo (groupe C). La première dose de traitement a été administrée par lavement, 24 à 48 heures après la fin du traitement antibiotique contre l'ICD, et la deuxième dose a été administrée entre 5 et 9 jours après la première. Les résultats intermédiaires de l'étude ont montré que le critère principal n'a pas été atteint, le nombre de patients ayant eu au moins une récurrence chez ceux traités par deux doses de RBX2660 (61%) et ceux traités par deux doses de placebo (45%) n'étant pas significativement différent. Cependant, le critère secondaire a montré qu'une dose de RBX2660 suivie par une dose de placebo étaient supérieures aux deux doses de placebo. Le taux de réponse chez les patients recevant donc au moins une dose de RBX2660 (groupe A + C) était alors significativement supérieur à celui des patients recevant uniquement du placebo.

Cette étude a également montré que l'utilisation du RBX2660 était sûre et bien tolérée, les effets indésirables les plus relevés étant gastrointestinaux [75]. Les résultats de cette étude apparaissent être en contradiction avec la première étude. Une étude de phase III est actuellement en cours (NCT03244644).

Le SER-109 (Laboratoire Seres) est également une suspension de microbiote vivant qui comprend un mélange encapsulé de spores de Firmicutes purifiées, dérivées de fèces humaines qui vise à prévenir les récurrences d'ICD. Comme les spores résistent à la manipulation, le traitement à l'éthanol a été utilisé pour réduire théoriquement le risque de contamination par les agents infectieux transmissibles et nocifs. Seres a terminé deux études de phase II sur le SER-109. La première était une étude non comparative menée chez des patients présentant au moins trois épisodes d'ICD au cours des 12 mois précédents ; 26 patients sur 30 (86,7%) dans deux groupes posologiques ont atteint le critère principal d'efficacité (absence de diarrhée positive à *C. difficile* pendant 8 semaines de suivi) ; 96,7% des patients ont été considérés comme ayant atteint une résolution clinique, trois patients ayant présenté une diarrhée précoce à *C. difficile*, spontanément résolutive, et n'ayant pas eu besoin d'un traitement antibiotique. Il a été montré que la perte de diversité du microbiote intestinal, typique chez les patients atteints d'ICD, a été rapidement réversible après avoir reçu le SER-109. La seconde étude de phase II (ECOSPORE) a montré que le SER-109 n'était pas efficace dans son ensemble pour réduire la récurrence de l'ICD, mais était efficace chez les patients âgés d'au moins 65 ans, chez lesquels une récurrence était observée chez 14 des 31 patients (45%) qui ont reçu le SER-109 versus 12 des 15 patients (80%) de ceux qui ont reçu un placebo [74]. Une étude de phase III est actuellement en cours pour confirmer ces résultats (NCT03183128).

### 2.2.3. Anticorps monoclonaux antitoxines A et B (Immunisation passive)

Le Bezlotoxumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie à des domaines oligopeptidiques répétés combinés de TcdB et le neutralise. En neutralisant directement la toxine, le bezlotoxumab prévient ses effets délétères (dont la diarrhée aiguë), et conduit à la restauration d'un microbiote sain. Le bezlotoxumab est indiqué pour les patients recevant un traitement standard contre *C. difficile* et pour lesquels le risque de récurrence est élevé. Durant une étude de phase III, 12,7% des patients reportèrent un problème cardiaque (contre 4,8% pour le placebo), ce qui en fait un élément à prendre en compte lors de la prescription.

L'Actoxumab, développé en tandem avec le bezlotoxumab, est un autre anticorps monoclonal humain qui neutralise la toxine A. Cependant, l'utilisation de l'actoxumab seul ne réduit pas les récurrences des infections à *C. difficile* et a un plus mauvais profil de tolérance [57].

Deux essais de phase III randomisés en double aveugle contrôlés par placebo chez 2655 adultes ont évalué le taux de récurrence de l'ICD après administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre la toxine A (actoxumab), la toxine B (bezlotoxumab) ou les deux contre un contrôle. Le taux d'infections récurrentes dans les deux études était plus faible dans les deux groupes ayant reçu le bezlotoxumab par rapport au groupe placebo (respectivement 17% vs 28% et 16% vs 26%). Un profil de sécurité similaire à celui du groupe placebo a été observé. Contrairement aux premiers travaux mentionnés ci-dessus, ces données soulignent le rôle clé de l'anticorps dirigé contre la toxine B. Ce rôle majeur de l'anticorps de la toxine B était déjà suggéré dans le modèle porcin où l'anticorps antitoxine B seul pouvait protéger 100% des porcelets de l'ICD systémique. Les anticorps préviennent à la fois les dommages faits à la paroi intestinale et la réponse inflammatoire par la neutralisation directe des toxines sans impliquer les fonctions effectrices de l'hôte [48].

Les anticorps sont appelés à devenir une stratégie thérapeutique essentielle dans la prise en charge des ICD et le bezlotoxumab représente un progrès significatif. Cependant, comme la plupart des agents de première classe, les préoccupations concernant l'efficacité réelle et le coût des médicaments demeurent [57].

Le bezlotoxumab a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en juillet 2017, les négociations de prix et de remboursement sont cependant toujours en cours.

#### 2.2.4. Vaccination

Les vaccins contre *C. difficile* sont également en cours d'étude et de développement, et pourraient constituer une autre alternative au traitement antibiotique, dans l'espoir d'une protection durable à long terme contre les futurs épisodes d'ICD. Trois vaccins candidats sont en cours d'évaluation clinique de phase II et III pour la prévention de l'ICD, tous administrés en IM en trois doses.

Le premier vaccin ayant débuté son développement était un vaccin à base d'anatoxine inactivée au formol mis au point par Sanofi Pasteur. Six essais de phase I ont démontré sa sécurité et sa bonne tolérance. La séroconversion en TcdA était plus forte que la TcdB (mais prenait jusqu'à 70 jours) et la réponse était moins fréquente chez les patients âgés (> 65 ans).

Trois doses étaient nécessaires pour obtenir une réponse adéquate en anticorps neutralisants. Un essai de phase II a comparé le vaccin à faible dose et le vaccin à forte dose, avec et sans adjuvant à l'hydroxyde d'aluminium (AlOH) et évalué les calendriers d'administration du vaccin. Une dose de 100 µg (avec AlOH) présentait le meilleur profil immunogène et a été choisie pour de futurs essais [74]. Un essai de phase III visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin dans la prévention de l'ICD primaire chez les patients à risque âgés de plus de 50 ans a été lancée en 2013 pour évaluer cette dose, cette formulation et ce calendrier. Cependant, fin 2017, le comité de surveillance indépendant du programme clinique de l'étude de phase III a conclu que la probabilité de succès de l'étude par rapport à son objectif primaire était faible. Suite à cette annonce, Sanofi a décidé d'arrêter le développement de ce candidat vaccin [76].

Le second vaccin en développement est le VLA84 mis au point par Valneva. Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante contenant les domaines de liaison aux récepteurs des toxines A et B. Ce candidat vaccin a complété de manière satisfaisante une étude de phase I ouverte évaluant l'innocuité, l'immunogénicité et la relation dose-réponse chez des patients en bonne santé. Un communiqué de presse publié en 2015 indiquait qu'un essai de phase II portant sur 500 volontaires américains / allemands avait démontré leur innocuité et leur bonne immunogénicité, mais que des données supplémentaires n'étaient pas encore disponibles [74]. Valneva n'ayant à ce jour pas trouvé de partenaire financier potentiel pour lancer une étude de phase III, la société mènera, une fois le premier vaccin dans cette indication mis sur le marché, une étude de non-infériorité de phase III permettant une corrélation immunologique [77].

Le troisième vaccin, développé par Pfizer, est un vaccin recombinant, génétiquement modifié et traité chimiquement. Une étude de phase I a démontré une efficacité à trois doses parentérales [74]. Une étude de phase II (NCT02561195) randomisée, contrôlée par placebo chez plus de 850 adultes en bonne santé âgés de 65 à 85 ans, a évalué l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité de deux doses (100 µg et 200 µg) du vaccin candidat sur deux calendriers de vaccination à trois doses (jours 1/8 / 30 et mois 0/1/6). L'analyse intermédiaire a montré des résultats positifs (non publiés à ce jour) sur l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin [78].

Sur la base de ces résultats intermédiaires, deux études de phase III randomisées, contrôlées par placebo (NCT03579459 et NCT03090191) sont en cours chez des adultes de plus de 50 ans en bonne santé à risque de développer une ICD, pour évaluer sa sécurité, tolérance et son efficacité dans la prévention des ICD. Les résultats sont prévus pour 2020 (plus d'informations disponibles sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

#### 2.2.5. Autres traitements

- Administration de souches non toxigènes

Le premier rapport sur l'administration d'une souche non toxigène a été publié en 1987. Deux patients présentant des infections récidivantes ont été colonisés par des souches avirulentes et ont répondu au traitement sans éprouver d'effets indésirables.

Dans une étude récente de phase II, une formulation liquide contenant des spores de souche non toxigène (NTCD-M3) a été administrée à des patients atteints d'ICD (premier épisode ou première récurrence). Cet essai a montré que les spores non toxigènes étaient bien tolérées et pouvaient coloniser le tractus gastro-intestinal des sujets traités par du métronidazole ou de la vancomycine.

L'administration orale de spores a de nouveau été bien tolérée : la souche non toxigène a colonisé le tractus gastro-intestinal et a diminué le taux de récurrences de 30% dans le groupe témoin à 11% dans le groupe traité.

Le taux de récurrence le plus bas était de 5% dans le sous-groupe de patients ayant reçu 107 spores /jour pendant 7 jours [48]. De plus, cette colonisation fût seulement transitoire et disparue après 22 semaines. Il est postulé que le *C. difficile* non toxigène concurrence les souches toxigènes de Clostridium sans causer d'inflammation, aidant ainsi la flore intestinale normale à se rétablir [52]. Ces résultats sont encourageants mais nécessitent néanmoins d'être confortés par d'autres essais.

- Gammaglobulines polyvalentes humaines

Des perfusions de gammaglobulines polyvalentes humaines (200 à 400 mg/kg, dose unique ou répétée) riches en anticorps anti-toxine A ont été utilisées pour traiter avec des succès variables des formes sévères d'ICD ou des colites réfractaires à *C. difficile*. Le mécanisme d'action consiste vraisemblablement en un passage dans la lumière intestinale d'Ig G anti-toxine A, secondaire à l'inflammation colique. Une revue de la littérature sur l'utilisation des Ig polyvalentes dans cette indication a récemment été publiée.

Ces traitements sont toujours complémentaires d'un traitement standard (vancomycine). La posologie, le rythme et le délai d'administration varient d'une étude à l'autre, expliquant sans doute l'hétérogénéité des succès thérapeutiques qui vont de 43% à 100%. Des études ouvertes chez l'homme ont indiqué qu'à l'issue d'un traitement standard, l'administration orale pendant 15j d'IgA sécrétoires extraites du lait de vaches immunisées par les toxines A et B permettait de diminuer le taux de récurrences [2] [3]. Chez les patients souffrant d'hypogammaglobulinémies (par exemple à la suite d'une transplantation), les Ig pourraient éventuellement être utiles, mais des études supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir recommander cette mesure [3].

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

Un probiotique désigne un micro-organisme vivant (bactérie ou levure) qui, lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte en améliorant l'équilibre de la flore intestinale [79]. Ils représentent une autre stratégie thérapeutique ayant pour but la restauration de la flore microbienne par plusieurs mécanismes.

#### *Lactobacillus GG*

Les bactéries *Lactobacillus* font partie de la flore normale des voies gastro-intestinales et génitales féminines. Le plus couramment utilisé comme probiotique est *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), qui est une variante de l'espèce *L. casei*. LGG peut coloniser le tractus gastro-intestinal et résiste à l'acide gastrique. LGG a montré des résultats positifs pour les diarrhées récurrentes associées à *C. difficile* dans des séries de cas chez des adultes et des enfants [80]. Cependant, une seule étude pilote randomisée a été réalisée.

Dans cette étude, des patients ont été traités avec LGG ou un placebo et ont été suivis pendant 39 jours après la fin du traitement. Le taux de récurrence n'était pas significativement différent entre les groupes (8 pts [37,5%] avec LGG vs 6 pts [14,3%] avec un placebo). Cependant, 67% des patients ont reçu des antibiotiques supplémentaires non liés au traitement de la diarrhée associée à *C. difficile* pour des indications inconnues. La signification statistique était probablement difficile à atteindre étant donné la petite taille de l'échantillon et la variable de confusion des antibiotiques supplémentaires. Sur la base de ces informations limitées, LGG devrait être étudié plus avant que des recommandations d'utilisation puissent être fournies. Bien que LGG semble être sans danger, des cas de bactériémie compliquant l'utilisation de probiotiques ont été rapportés [81].

### *Saccharomyces boulardii*

*Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) est une levure non pathogène utilisée avec succès depuis des années dans la prévention et le traitement de la diarrhée d'origines diverses.

Concernant son effet dans l'ICD, des expérimentations *in vivo* et *in vitro* ont démontré que *S. boulardii* :

- Sécrète *in vivo* une protéase de 54 kDa inhibant les effets entérotoxiques et cytotoxiques des toxines A et B de *Clostridium difficile* par protéolyses de ces toxines et inhibition de la liaison à leur récepteur sur l'entérocyte,
- Stimule la réponse immunitaire anti-toxine A chez la souris,
- Inhibe la production d'IL-8 et l'activation des protéines kinases Erk1 / 2 et JNK / SAPK activées par les mitogènes induites par la toxine A de *Clostridium difficile* dans des cellules NCM460 coliques humaines,
- Inhibe l'adhésion cellulaire de *Clostridium difficile*,
- Réduit significativement la mortalité par colite à *Clostridium difficile* chez les hamsters traités par clindamycine [82]

Deux études multicentriques de phase III randomisées, à double insu et contrôlées par placebo ont été menées pour évaluer l'efficacité d'un traitement combiné avec des antibiotiques standard et *S. boulardii* chez des patients adultes atteints d'une ICD (avec diarrhée active et culture positive à *C. difficile*).

L'étude CDD1 [83] a été menée chez 124 patients présentant une ICD active allant de la diarrhée non compliquée (50%) à la colite (26,6%) ou même à la colite pseudomembraneuse (23,4%). Parmi eux, 64 étaient inclus avec un épisode initial d'ICD, tandis que 60 avaient des antécédents d'au moins un épisode d'ICD antérieur. Les patients ont reçu des antibiotiques standard (vancomycine ou métronidazole, sans dose prédéfinie) en association avec *S. boulardii* (2 capsules de 250 mg 2 fois par jour) ou un placebo pendant 4 semaines. Le critère d'évaluation principal était la récurrence de l'ICD.

La récurrence positive à *Clostridium difficile* était moins fréquente dans le groupe recevant *S. boulardii* en plus de l'antibiothérapie par rapport au groupe recevant un placebo avec l'antibiothérapie (26,3% contre 44,8%). Dans le sous-groupe de patients présentant une ICD récurrente, le taux de récurrence était de 34,6% avec *S. boulardii* et de 64,7% avec un placebo. Les patients avec une première ICD présentaient également un taux de récurrence plus faible avec *S. boulardii* que sous placebo (24,2% versus 19,3%), mais le taux de récurrence était trop faible pour déterminer s'il existait une différence significative entre les deux groupes de traitement. L'efficacité de *S. boulardii* n'a pas été influencée par le choix de l'antibiotique standard (vancomycine ou métronidazole) ni par la dose quotidienne administrée au patient.

L'étude CDD2 [84] avait pour but d'évaluer l'efficacité de *S. boulardii* en association avec des antibiotiques standard à différentes doses pour la prévention de la récurrence de l'ICD chez des patients présentant une ICD récurrente. Au total, 209 patients présentant une diarrhée active récurrente, un test positif à *Clostridium difficile* et un épisode antérieur d'ICD ont été inclus et évalués. Ils ont reçu une antibiothérapie standard pendant 10 jours (500 mg / jour de vancomycine, ou 2000 mg / jour de vancomycine ou 1000 mg / jour de métronidazole) en association avec *S. boulardii* (1 g / jour) ou un placebo administré pendant 4 semaines à compter du jour 7 d'antibiothérapie. Les patients recevant de fortes doses de vancomycine (2 000 mg / jour) et de *S. boulardii* présentaient significativement moins de récurrences de l'ICD (20,8%) au cours de la période d'étude de deux mois que les patients prenant de fortes doses de vancomycine et un placebo (40,9%). Les patients traités avec de fortes doses de vancomycine et de *S. boulardii* (20,8%) présentaient moins de récurrences de l'ICD que ceux traités avec une faible dose de vancomycine et de *S. boulardii* (50%) ou de métronidazole et de *S. boulardii* (53%). *S. boulardii* n'a pas eu d'impact significatif sur la gravité de l'épisode.

Le taux de récurrence significativement plus faible chez les patients traités par *S. boulardii* au cours du suivi prolongé de cinq mois post-étude a montré que *S. boulardii* guérissait les patients et ne faisait pas que retarder la récurrence.

Une dernière étude [85] a enfin montré que l'addition pendant 14 jours de *S. boulardii* au traitement de 7 jours à l'amoxicilline-acide clavulanique a significativement réduit la diminution du taux d'acides biliaires secondaires (protecteurs contre *C. difficile*) par rapport au groupe recevant de l'amoxicilline- acide clavulanique seul. Cette différence s'est prolongée dans le temps.

Une méta-analyse et une revue systématique ont été réalisées pour compiler les données disponibles sur l'efficacité et la sécurité de *S. boulardii* dans la prévention des récurrences d'ICD chez les patients présentant une ICD active. Les deux ont conduit à la conclusion que les probiotiques en général et *S. boulardii* en particulier augmentent le risque de non récurrence de l'ICD chez les patients atteints d'ICD active traités avec une antibiothérapie standard sans risque significatif d'effets indésirables [86] [87].

De plus en plus de preuves suggèrent que les probiotiques sont une mesure sûre et utile en prévention primaire de l'ICD [88]. Dans une revue systématique [89], Shen et al. ont analysé les données de 19 études publiées portant sur 6261 adultes hospitalisés prenant des antibiotiques pour une raison quelconque et recevant des probiotiques pour la prévention de l'ICD. L'incidence de l'ICD dans la cohorte de probiotiques (54/3277, 1,6%) était significativement inférieure à celle des groupes témoins (115/2984, 3,9%), avec un risque relatif global d'ICD de 0,42. Shen et al. se sont concentrés sur la séquence thérapeutique optimale et ont observé que les probiotiques étaient significativement plus efficaces s'ils étaient administrés plus près de la première dose d'antibiotique, avec une diminution de l'efficacité pour chaque jour de retard dans le démarrage des probiotiques ; les probiotiques administrés dans les 2 jours suivant l'initiation de l'antibiothérapie ont entraîné une réduction du risque d'ICD plus importante que l'administration ultérieure. Il n'y avait pas de risque accru d'effets indésirables chez les patients ayant reçu des probiotiques.

L'administration de probiotiques actuellement disponibles n'est pas recommandée pour prévenir l'ICD primaire, selon l'ESCMID. Le rôle clinique des probiotiques dans la prévention et l'amélioration clinique de la diarrhée associée au *C. difficile* et des récurrences est encore à l'étude [55].

- Résines échangeuses d'ions (colestipol, cholestyramine)

Les résines échangeuses d'ions ont la propriété première de fixer les acides biliaires produits par le foie. Il a été démontré qu'elles pouvaient également fixer les toxines A et B de *C. difficile* sans modifier l'équilibre du microbiote intestinal (mais dépendant de la dose et durée d'administration) ; elles ne sont cependant plus utilisées comme traitement adjuvant des ICD du fait de leur efficacité insuffisante et de la possibilité de chélater les molécules données pour le traitement (notamment la vancomycine) [2] [55].

- Tolévamer

Le tolévamer est un polymère anionique (« résine ») qui « capte » les toxines A et B de *C. difficile* sans avoir d'activité antibactérienne. Des essais randomisés double insu de phase II avaient montré que le tolévamer à dose de 6 g/j entraînait une guérison clinique dans 83% des cas (versus 91% pour la vancomycine) et un taux de récurrences plus faibles (10% vs 19% pour la vancomycine).

Un essai de phase III comparant cette molécule (3g 3x/j 14j) à la vancomycine (125mg 4x/j 10j) et au métronidazole (375mg 4x/j 10j) pour le traitement des patients ayant un premier épisode d'ICD a été interrompu précocement en raison d'une analyse intermédiaire montrant une efficacité clinique inférieure à celle des 2 comparateurs (47% vs 81% et 72% respectivement). En revanche le tolévamer semblait entraîner moins de rechutes [2] [57] [55].

### 2.3. Quelle place pour ces nouveaux traitements dans les futures recommandations thérapeutiques Européennes ?

Entre sa description dans les années 1970 et l'année 2012, le choix thérapeutique pour la prise en charge des infections à *C. difficile* était très limité, avec seulement deux options : le métronidazole et la vancomycine. Le traitement de l'ICD est relativement simple dans le cas d'une maladie légère, mais peut s'avérer être difficile chez les patients atteints d'une infection sévère. De plus, les taux élevés de récurrence, la menace de nouveaux ribotypes émergents avec une pathogénicité accrue et des taux de récurrence plus élevés, et les taux de mortalité et les admissions à l'hôpital élevés pour une ICD sévère continueront à poser de nouveaux défis médicaux. En conséquence, un grand nombre de traitements potentiels, de nouveaux antibiotiques, d'approches dérivées de microbiotes ou de cibles immunitaires ont été développés et sont, pour certains, maintenant disponibles [48].

Selon le stade de l'infection, le besoin de nouvelles thérapies varie : le traitement d'une première infection simple n'est aujourd'hui pas un problème : les traitements antibiotiques conventionnels (métronidazole, vancomycine) ont des taux de guérison initiaux allant de modérés à bons (50 à 90% après 7 jours).

Cependant, ces traitements conduisent souvent à des taux de rechute élevés (10 à 30% sur 4 semaines), probablement liés à leur manque de spécificité pour *C. difficile* et la perturbation continue du microbiote normal. Il semble essentiel d'identifier clairement les patients à risque de gravité ou de récurrences devant bénéficier d'un traitement ciblé [52]. Selon les dernières recommandations américaines, le métronidazole n'est désormais plus recommandé en première ligne pour les primo infections simples, laissant sa place à la vancomycine et à la fidaxomicine. Le métronidazole est recommandé uniquement lorsque l'utilisation de ces deux autres molécules n'est pas possible [42].

La prise en charge d'une infection sévère ou à risque important de récurrence est plus complexe. Selon une récente méta-analyse [90] et les résultats présentés précédemment, la téicoplanine semble être efficace pour les patients atteints d'ICD sévère.

En effet, les patients traités par la téicoplanine ont présenté des taux de récurrence remarquablement plus faibles que les patients traités par la vancomycine, et ce résultat a également été démontré chez des patients ayant un âge avancé, une antibiothérapie concomitante et une maladie sévère. Seulement, en raison de son coût plus élevé par rapport à la vancomycine, la téicoplanine pourrait être réservée aux patients présentant le risque de récurrence le plus élevé et à ceux chez qui toutes les conséquences et complications potentielles de la récurrence pourraient entraîner des issues défavorables et fatales. A ce jour, et selon les recommandations européennes et américaines, la fidaxomicine reste cependant la meilleure option au même titre que la vancomycine pour le traitement des infections sévères ou à risque important de récurrence [42].

Une approche basée sur la restauration et la préservation du microbiote avec une greffe de microbiote frais ou congelé ou un substitut de selles semble être une alternative prometteuse aux antibiotiques, et qui répond directement au plus grand facteur de risque de récurrence de la maladie : la perturbation de la flore microbienne. Cependant, ces techniques, malgré leur grande efficacité, nécessitent une standardisation, et d'autres études sur l'innocuité et les effets indésirables à long terme sont nécessaires, notamment en ce qui concerne la transmission possible d'infections cachées et la prédisposition aux maladies auto-immunes et à l'obésité [48].

La thérapie immunitaire - immunisation passive et vaccin – semble enfin être une bonne option thérapeutique pour les patients fragiles et à risque de récurrence : pour la prévention des récurrences, avec notamment le bezlotoxumab qui a montré qu'il réduisait de manière significative les taux de récurrence des ICD lorsqu'il était administré comme adjuvant à une thérapie standard de traitement de l'ICD, et pour la prévention de l'infection, avec les vaccins en cours de développement. Cette vaccination sera un moyen efficace dans la prévention de la maladie, cependant elle sera rapidement confrontée au défi d'identifier la population cible appropriée et de choisir l'équilibre adéquat entre efficacité et coût [52].

Les autres molécules présentées précédemment ne peuvent, à ce jour, pas être recommandées pour la prise en charge d'une ICD. Même si certaines semblent prometteuses (ridinilazole, CRS3123, MCB3837 ou MGB6BP63) de nombreux essais cliniques doivent encore être réalisés pour confirmer les résultats préliminaires d'efficacité et de sûreté/tolérance de ces produits. Il en est de même pour l'administration de souches non toxigènes, dont les résultats très positifs nécessitent d'être confortés par de nouveaux essais.

## Conclusion

Depuis sa découverte au XIX<sup>ème</sup> siècle et son imputation dans la colite pseudomembraneuse associée à l'antibiothérapie, l'infection à *Clostridium difficile* est devenue la principale cause de diarrhée associée aux antibiotiques et le 8<sup>ème</sup> agent responsable d'infections nosocomiales. Son incidence a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie, en milieu hospitalier mais également dans la communauté chez une population n'ayant pas été considérée initialement comme à risque, ce qui en fait un enjeu de santé publique important à ce jour.

Il existe aujourd'hui de nombreux choix thérapeutiques pour prendre en charge les différentes formes de l'ICD, de nouveaux antibiotiques, des approches dérivées du microbiote ou de cibles immunitaires étant maintenant disponibles.

Car si auparavant, chaque patient ayant une ICD recevait du métronidazole, le choix est désormais plus complexe et nécessite une analyse fine de la situation clinique. Les recommandations européennes et internationales offrent un cadre pour choisir entre les traitements potentiels, mais la disponibilité croissante de données et de nouvelles molécules nécessite une évolution rapide des pratiques pour offrir aux patients le meilleur traitement disponible. Le choix serait basé sur la gravité, le risque de récurrence, le statut immunitaire, les données épidémiologiques et les coûts locaux engendrés par la maladie. Une meilleure compréhension de la physiopathologie aiderait également les cliniciens à proposer le meilleur traitement disponible.

Si sa prise en charge en cas de forme simple n'est pas un problème, la prévention des récurrences est une préoccupation majeure dans les milieux cliniques. Malgré des définitions précises de signes de gravité par plusieurs sociétés savantes, un score prédictif validé scientifiquement simple à mettre en place et à utiliser lors du diagnostic permettant une prise en charge médicale rapide du patient est un élément important non disponible encore à ce jour. L'enjeu aujourd'hui semble donc être d'identifier clairement les patients à risque de gravité ou de récurrence pouvant bénéficier d'un traitement ciblé.

Mais alors quels seront les traitements de demain en Europe ?

Au vu de ce qui a été exposé ci-dessus, les antibiotiques, et notamment la vancomycine et la fidaxomicine, resteront probablement les traitements de première ligne de tous les types d'infections (légères à modérées et sévères ou à risque de récurrence plus important). La téicoplanine pourrait faire son apparition dans les recommandations pour la prise en charge des infections sévères avec un risque de récurrence important en deuxième position après la vancomycine en cas d'échec du traitement.

Les traitements biologiques basés sur la restauration du microbiote intestinal sont des traitements alternatifs prometteurs, déjà inclus dans les recommandations actuelles et qui seront présents dans les futures recommandations en cas d'échec des thérapies antibiotiques.

La transplantation de microbiote fécal est un traitement très efficace, aujourd'hui bien maîtrisé par les centres de référence, mais elle nécessite encore une standardisation importante et le développement de « banques » de selles à l'échelle nationale pour pouvoir supplanter à terme les traitements antibiotiques et être utilisée en routine par tous les établissements de soins.

Enfin, les traitements immunologiques apparaissent être de bons candidats pour les ICD réfractaires en association avec une thérapie antibiotique standard, pour aider à diminuer et les récurrences, et prévenir la survenue d'ICD chez des patients considérés comme « à risque ». Le bezlotoxumab pourrait donc faire son apparition dans les prochaines recommandations.

La publication de nouvelles recommandations Européennes incluant toutes les thérapies récentes est donc aujourd'hui une priorité pour améliorer la prise en charge des patients souffrant d'ICD.

Au-delà des traitements préventifs et curatifs de l'ICD, la prévention de la contamination est également un point important à prendre en compte pour espérer diminuer l'incidence des ICD. Des mesures d'hygiène et d'isolement, mises en place dès le diagnostic de l'infection, permettent de limiter sa diffusion et d'engendrer des épidémies.

Pour finir, le bon usage des antibiotiques, permettant d'éviter à la fois l'infection mais aussi la résistance des traitements à cette bactérie, est une piste prometteuse sur laquelle certains hôpitaux et les autorités de santé ont misés par le biais de programmes de bon usage et de campagnes de sensibilisation auprès du grand public et qui, à terme, pourraient également porter leurs fruits et permettre de diminuer l'incidence des ICD afin qu'elle ne soit plus dans le top 10 des agents responsables d'infections nosocomiales.



## Bibliographie

- [1] D. D. DePestel et D. M. Aronoff, «Epidemiology of Clostridium difficile infection,» *J Pharm Pract*, vol. 26, n° %15, pp. 464-475, Octobre 2013.
- [2] F. Barbut, J.-L. Meynard et C. Eckert, «Traitement des infections digestives à Clostridium difficile : anciennes et nouvelles approches,» *Journal des Anti-Infectieux*, 2011.
- [3] F. Barbut, B. Guery et C. Eckert, «Comment traiter une infection digestive à Clostridium difficile en 2014 ?,» *Réanimation*, n° %123, pp. 284-297, 2014.
- [4] S. Buyse, E. Azoulay, F. Barbut et B. Schlemmer, «Infection à Clostridium difficile : physiopathologie, diagnostic et traitement,» *Réanimation*, n° %1255-263, 2005.
- [5] E. Kipnis, K. Faure et B. Guery, «Clostridium difficile,» *MAPAR*, 2008.
- [6] F. Barbut, «Actualités sur l'épidémiologie et le diagnostic des infections à Clostridium difficile (ICD),» chez *Journée annuelle d'échange, CPias Auvergne Rhône Alpes, 10 novembre 2017*, 2017.
- [7] J. Freeman, M. Bauer, S. Baines, J. Corver, W. Fawley, B. Goorhuis, E. Kuijper et M. Wilcox, «The changing epidemiology of Clostridium difficile infections,» *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 23, n° %13, pp. 529-549, July 2010.
- [8] E. J. Kuijper, F. Barbut, J. S. Brazier, N. Kleinkauf, T. Eckmanns, M. L. Lambert, D. Drudy, F. Fitzpatrick, C. Wiuff, D. J. Brown, J. E. Coia, H. Pituch, P. Reichert, J. Even, J. Mossong, A. F. Widmer, K. E. Olsen, F. Allerberger, D. W. Notermans, M. Delmée, B. Coignard, M. Wilcox, B. Patel, R. Frei, E. Nagy, E. Bouza, M. Marin, T. Åkerlund, A. Virolainen-Julkunen, O. Lyytikäinen, S. Kotila, A. Ingebretsen, B. Smyth, P. Rooney, I. R. Poxton et D. L. Monnet, «Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008,» *Eurosurveillance*, vol. 13, n° %131, p. 18492, 2008.

- [9] J.-Y. Nau, «Clostridium difficile : une épidémie au service de la santé publique,» *Revue Médicale Suisse*, vol. 2, p. 2274, 2006.
- [10] European Centre for Disease Prevention and Control, «Healthcare-associated infections: Clostridium difficile infections,» ECDC. Annual Epidemiological Report for 2016, Stockholm, 2018.
- [11] C. Eckert, B. Coignard, M. Hebert, C. Tarnaud, C. Tessier, A. Lemire, B. Burghoffer, D. Noel, F. Barbut et ICD-Raisin Working Group, «Clinical and microbiological features of Clostridium difficile infections in France: The ICD-RAISIN 2009 national survey,» *Médecine et maladies infectieuses*, vol. 43, pp. 67-74, 2013.
- [12] F. Barbut, L. Ramé, A. Petit, L. Suzon, A. de Chevigny et C. Eckert, «Prévalence des infections à Clostridium difficile chez les patients hospitalisés avec une diarrhée : résultats d'une étude française prospective multicentrique,» *La Presse Médicale*, vol. 44, pp. e75-e83, 2014.
- [13] A. Gupta et S. Khanna, «Community-acquired Clostridium difficile infection: an increasing public health threat,» *Infection and Drug Resistance*, vol. 7, pp. 63-72, 2014.
- [14] A. S. Chitnis, S. M. Holzbauer, R. M. Belflower, L. G. Winston, W. M. Bamberg, C. Lyons, M. M. Farley, G. K. Dumiyati, L. E. Wilson, Z. G. Beldavs, J. R. Dunn, H. Gould, D. R. MacCannell, D. N. Gerding, L. C. McDonald et F. C. Lessa, «Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011,» *JAMA Intern Med*, vol. 173, n° 114, pp. 1359-1367, 2013.
- [15] S. Khanna, D. S. Pardi, S. L. Aronson, P. P. Kammer, R. Orenstein, J. L. St Sauveur, W. S. Harmsen et A. R. Zinsmeister, «The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study,» *American Journal of Gastroenterology*, vol. 107, n° 11, pp. 89-95, 2012.
- [16] G. Kim et N. A. Zhu, «Infection au Clostridium difficile acquise dans la communauté,» *Canadian Family Physician*, vol. 63, pp. e97-e99, 2017.

- [17] E. O'Toole et I. C. Hall , «Intestinal Flora in New-Born Infants with a Description of a New Pathogenic Anaerobe, Bacillus Difficile,» *Am J Dis Child*, vol. 49, n° %1390-402, 1935.
- [18] J. G. Barlett, N. S. Taylor, T. Chang et J. Dzink, «Clinical and laboratory observations in Clostridium difficile colitis,» *Am J Clin Nutr*, vol. 33, n° %12521-2526, 1980.
- [19] H. Kato, N. Kato, K. Watanabe, N. Iwai et H. Nakamura, «Identification of Toxin A-negative, Toxin B-positive Clostridium difficile by PCR,» *J Clin Microbiol*, vol. 36, n° %18, pp. 2178-2182, 1998.
- [20] F. Barbut, V. Lalande, B. Burghoffer, H. Vu Thien , E. Grimpel et J. Petit, «Prevalence and genetic characterization of Toxin A variant strains of Clostridium difficile among adults and children with diarrhea in France,» *J Clin Microbiol*, pp. 2079-2083, 2002.
- [21] D. Lyerly, L. Barroso, T. Wilkins, C. Depitre et G. Corthier, «Characterization of a Toxin A-negative, Toxin B-positive strain of Clostridium Difficile,» *Infect Immun*, vol. 60, n° %111, pp. 4633-4639, 1992.
- [22] F. C. Lessa, C. V. Gould et L. C. McDonald, «Current status of Clostridium difficile infection epidemiology,» *C. difficile Epidemiology*, vol. 55, n° %1Suppl 2, 2012.
- [23] F. Barbut et J.-C. Petit, «Epidemiology of Clostridium difficile associated infections,» *Clin Microbiol Infect*, n° %17, pp. 405-410, 2001.
- [24] L. McFarland, M. Mulligan et R. Kwork, «Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection,» *N Engl J Med*, vol. 320, n° %14, pp. 204-10, 1989.
- [25] M. M. Neranzic, M. J. Pultz et C. J. Donskey, «Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and Clostridium difficile infection,» *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 53, n° %110, pp. 4133-4137, 2009.
- [26] E. Sager, V. Ngoya et M.-c. Camus-Bouedjoro, «Les infections à Clostridium difficile en EHPAD».

- [27] M. B. Debast, M. P. Bauer et E. J. Kuijper, «European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection,» *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 20, n° %1(suppl. 2), pp. 1-26, 2014.
- [28] S. Aslam, R. J. Hamill et D. M. Musher, «Treatment of *Clostridium difficile* associated disease: old therapies and new strategies,» *Lancet Infect Dis*, n° %15, pp. 549-57.
- [29] I. Ramsay, N. M. Brown et D. A. Enoch, «Recent Progress for the Effective Prevention,» *Infectious Diseases: Research and Treatment*, vol. 11, pp. 1-4, 2018.
- [30] L. M. Napolitano et C. E. Edmiston, «*Clostridium difficile* disease: diagnosis, pathogenesis, and treatment update,» *Surgery*, 2017.
- [31] A. Shen, «*Clostridium difficile* toxins: Mediators of inflammation,» *J Innate Immun*, vol. 4, pp. 149-158, 2012.
- [32] Institut de Veille Sanitaire, «Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance, et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile*,» 26 05 2006. [En ligne]. Available: <http://www.ind.sante.fr/raisin>.
- [33] A. Le Monnier, E. Bille, V. Bourgeois-Nicolaos, V. Cattoir, E. Farfour, I. Grall, D. Lecointe, A. Limelette, G. Marcade, A. Mizrahi, I. Poilane, P. Poupy et J.-R. Zahar, «Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* in French hospitals: preliminary results of the PORTADIFF study,» Vienna, Austria, 2017.
- [34] K. Heaton, J. Radvan, H. Cripps, R. Mountford, F. Braddon et A. Hughes, «Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study,» *Gut*, vol. 33, pp. 818-824, 1992.
- [35] C. Eckert, V. Lalande et F. Barbut, «Diagnostic des infections à *Clostridium difficile*,» *Journal des Anti-Infectieux*, n° %113, pp. 67-73, 2011.
- [36] M. Crobach, T. Planche, C. Eckert, F. Barbut, E. Terveer, O. Dekkers, M. Wilcox et E. Kuijper, «European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update

of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection,» *Clinical Microbiology and Infection*, n° 122, pp. S63-S81, 2016.

- [37] M. H. Wilcox, H. Ahir, J. E. Coia, A. Dodgson, S. Hopkins, M. J. Llewelyn, C. Settle, S. Mclain-Smith et S. W. Marcella, «Impact of recurrent *Clostridium difficile* infection: hospitalization and patient quality of life,» *J Antimicrob Chemother*, vol. 72, pp. 2647-2656, 2017.
- [38] F. Barbut, T. Galperine, P. Vanhems, A. Le Monnier, V. Jeanbat, A. Duburcq, S. Alami, C. Bensoussan et F. Fagnani, «Impact of *Clostridium difficile* infection on patients' quality of life, a French hospital prospective study,» *OFID*, vol. 4, n° 1Suppl 1, p. S393, 2017.
- [39] A. Le Monnier, A. Duburcq, J. R. Zahar, S. Corvec, T. Guillard, V. Cattoir, P. L. Woerther, V. Fihman, V. Lalande, H. Jacquier, A. Mizrahi, E. Farfour, P. Morand, G. Marcadé, S. Coulomb, E. Torreton, F. Fagnani et F. Barbut, «Hospital cost of *Clostridium difficile* infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals,» *Journal of Hospital Infection*, vol. 91, pp. 117-122, 2015.
- [40] E. Reigadas Ramirez et E. S. Bouza, «Updates on *Clostridium difficile* in Europe,» *Advances in Experimental Medicine and Biology 1050*, vol. 8, pp. 1-12, 2018.
- [41] M. M. Soriano et S. Johnson, «Treatment of *Clostridium difficile* Infections,» *Infect Dis Clin N Am*, 2015.
- [42] C. L. McDonald, D. N. Gerding, S. Johnson, J. S. Bakken, K. C. Carroll, S. E. Coffin, E. R. Dubberke, K. W. Garey, C. V. Gould, C. Kelly, V. Loo, J. Shaklee Sammons, T. J. Sandora et M. H. Wilcox, «Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA),» *Clinical Infectious Diseases*, vol. 66, n° 17, pp. e1-e48, 2018.
- [43] «Vancomycine,» [En ligne]. Available: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69031610&typedoc=R>. [Accès le 14 01 2018].

- [44] Astellas, «Mentions Légales DIFICLIR,» [En ligne]. Available: <https://www.astellas.fr/wp-content/uploads/2018/06/ML-DIF-2018-1.pdf>. [Accès le 11 07 2018].
- [45] T. J. Louie, M. A. Miller, K. M. Mullane, K. Weiss, A. Lentnek, Y. Golan, S. Gorbach, P. Sears et Y.-K. Shue, «Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile infection,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 364, pp. 422-31, 2011.
- [46] V. Andre, «CREGG,» 04 2015. [En ligne]. Available: <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/12/images-forums-2015-forum-nutrition-05-15h35-va-b-v2.pdf>. [Accès le 03 02 2019].
- [47] J. Walton, D. Burns et K. E. Gaehle, «Process and outcome of fecal microbiota transplants in patients with recurrent Clostridium difficile infection,» *Society of Gastroenterology Nurses and Associates*, vol. 40, n° % 15, pp. 411-419, Octobre 2017.
- [48] T. Galpérine, B. Guéry et F. G. o. F. M. Transplantation, «Exploring ways to improve CDI outcomes,» *Médecine et maladies infectieuses*, 2017.
- [49] J. G. Barlett, «Clostridium difficile infection,» *Infect Dis Clin N Am*, n° % 131, pp. 489-495, 2017.
- [50] F. Tissot et M. Maillard, «Colite à Clostridium difficile : nouvelles recommandations de prise en charge,» n° % 110, pp. 913-9, 23 avril 2014.
- [51] E. Van Nood, A. Vrieze, M. Nieuwdorp et et al., «Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile,» *N Engl J Med*, n° % 1368, pp. 407-415, 2013.
- [52] C. F. Manthey, L. Eckmann et V. Fuhrmann, «Therapy for Clostridium difficile infection - any news beyond Metronidazole and Vancomycin ?,» *Expert Review of Clinical Pharmacology*, n° % 110:11, pp. 1239-1250, 2017.
- [53] Direction Générale de la Santé, «Avis du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à Clostridium difficile dans les établissements de santé français,» 2006.

- [54] S. Tschudin-Sutter, E. J. Kuijper, A. Durovic, M. G. Vehreschild, F. Barbut, C. Eckert, F. Fitzpatrick, M. Hell, T. Norèn, J. O'Driscoll, J. Coia, P. Gastmeier, L. von Müller, M. H. Wilcox et A. F. Widmer, «Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings,» *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 24, pp. 1051-1054, 2018.
- [55] J. Joseph, S. Singhal, G. M. Patel et S. Anand, «*Clostridium difficile* Colitis : Review of the Therapeutic Approach,» *American Journal of Therapeutics*, n° %121, pp. 385-394, 2014.
- [56] N. Popovic, M. Korac, Z. Nesic, B. Milosevic, A. Urosevic, D. Jevtovic, N. Mitrovic, A. Markovic, J. Jordovic, N. Katanic, A. Barac et I. Milosevic, «Oral teicoplanin versus oral vancomycin for the treatment of severe *Clostridium difficile* infection: a prospective observational study,» *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2018.
- [57] T. E. Asempa et D. P. Nicolau, «*Clostridium difficile* infection in the elderly : an update on management,» *Clinical Interventions in Aging*, n° %112, pp. 1799-1809, 2017.
- [58] F. Rafiullah, S. Kanwal, U. M. Majeed, M. A. Korsten, F. H. Cheema, M. Luthra et M. Rizwan Sohail, «Successful use of nitazoxanide in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection,» *BMJ Case Reports*, 2011.
- [59] I. A. Critchley, L. S. Green, C. L. Young, J. M. Bullard, R. J. Evans, M. Price, T. C. Jarvis, J. W. Guiles, N. Janjic et U. A. Ochsner, «Spectrum of activity and mode of action of REP3123, a new antibiotic to treat *Clostridium difficile*,» *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, n° %163, pp. 954-963, 2009.
- [60] U. A. Ochsner, S. J. Bell, A. L. O'Leary, T. Hoang, K. Clawson Stone, C. L. Young, I. A. Critchley and N. Janjic, "Inhibitory effect of REP3123 on toxin and spore formation in *Clostridium difficile*, and in vivo efficacy in a hamster gastrointestinal infection model," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, no. 63, pp. 964-971, 2009.

- [61] D. M. Citron, Y. A. Warren, K. L. Tyrrell, V. Merriam et E. J. Goldstein, «Comparative in vitro activity of REP3123 against *Clostridium difficile* and other anaerobic intestinal bacteria,» *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, n° %169, pp. 972-976, 2009.
- [62] S. U. Nayak, J. McLeod Griffiss, J. Blumer, M. A. O'Riordan, W. Gray, R. McKenzie, R. A. Jurao, A. T. An, M. Le, S. J. Bell, U. A. Ochsner, T. C. Jarvis, N. Janjic et J. M. Zenilman, «Safety, tolerability, systemic exposure, and metabolism of CRS3123, a methionyl-tRNA synthetase inhibitor developed for treatment of *Clostridium difficile*, in a Phase I study,» *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 61, n° %18, 08 2017.
- [63] D. N. Gerding, O. A. Cornely, S. Grill, H. Kracker, A. C. Marrast, C. E. Nord, G. H. Talbot, M. Buitrago, I. G. Diaconescu, C. M. de Oliveira, L. Preotescu, J. Pullman, T. J. Louie et M. H. Wilcox, «Cadazolid for the treatment of *Clostridium difficile* infection: results of two double-blind, placebo-controlled, non-inferiority, randomised phase III trials,» *Lancet Infectious Diseases*, 2019.
- [64] P. Daley, T. Louie, J. Lutz, S. Khanna, U. Stoutenburgh, M. Jin, A. Adedoyin, L. Chesnel, D. Guris, K. Larson et Y. Murataya, «Surotomycin versus vancomycin in adults with *Clostridium difficile* infection : primary clinical outcomes from the second pivotal, randomised, double-blind, phase III trial,» *The journal of antimicrobial chemotherapies*, vol. 72, n° %112, pp. 3462-3470, 1 12 2017.
- [65] K. Mullane, C. Lee, A. Bressler, M. Buitrago, K. Weiss, K. Dabovic, J. Praestgaard, J. A. Leeds, J. Blais et P. Pertel, «Multicenter, randomized clinical trial to compare the safety and efficacy of LFF571 and vancomycin for *Clostridium difficile* infections,» *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 59, n° %13, 03 2015.
- [66] H. Maxwell-Scott et S. Goldenberg, «Existing and investigational therapies for the treatment of *Clostridium difficile* infection : a focus on narrow spectrum, microbiota-sparing agents,» *Médecine et maladies infectieuses*, n° %148, pp. 1-9, 2018.
- [67] E. van Nood, A. Vrieze, M. Nieuwdorp, S. Fuentes, E. G. Zoetendal, W. M. de Vos, C. E. Visser, E. J. Kuijper, J. W. Bartelsman, J. G. Tijssen, P. Speelma, M. G. Dijkgraaf

- et J. J. Keller, «Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*,» *N Engl J Med*, vol. 368, pp. 407-15, 2013.
- [68] H. Sokol, T. Galperine, N. Kapel, P. Bourlioux, P. Seksik, F. Barbut, J. Scanzi, F. Chast, B. Rui, F. Joly, A.-C. Joly, A. Collignon, B. Guery et L. Beaugerie, «Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : recommandations pour la pratique courante,» *Hepato-gastro et oncologie digestive*, vol. 22, n° %14, avril 2015.
- [69] G. Cammarota, G. Ianiro, H. Tilg, M. Rajilic-Stojanovic, P. Kump, R. Satokari, H. Sokol, P. Arkkila, C. Pintus, A. Hart, J. Segal, M. Aloï, L. Masucci, A. Molinaro, F. Scaldaferri, G. Gasbarrini, A. Lopez-Sanroman, A. Link, P. de Groot, W. M de Vos, C. Högenauer, P. Malfertheiner, E. Mattila, T. Milosavljevic, M. Nieuwdorp, M. Sanguinetti, M. Simren et A. Gasbarrini, «European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice,» *Gut*, n° %10, pp. 1-12, 2017.
- [70] K. Rao, V. B. Young et P. N. Malani, «Capsules for fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection,» *JAMA*, vol. 318, n° %120, pp. 1979-1980, 28 Novembre 2017.
- [71] T. Galpérine, «Quel avenir pour la Transplantation de Microbiote Fécal en thérapeutique ?,» chez *8ème journée de l'intergroupe SPILF/SFGG*.
- [72] American Gastroenterological Association. [En ligne]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03325855>. [Accès le 05 01 2019].
- [73] P. Panchal, S. Budree, A. Scheeler, G. Medina, M. Seng, W. F. Wong, R. Elliott, T. Mitchell, Z. Kassam, J. R. Allegretti et M. Osman, «Scaling Safe Access to Fecal Microbiota Transplantation: Past, Present, and Future,» *Current Gastroenterology Reports*, vol. 20, n° %114, 2018.
- [74] J. Martin et M. Wilcox, «New and emerging therapies for *Clostridium difficile* infection,» *Current Opinion Infectious Disease*, vol. 29, n° %16, pp. 546-554, 12 2016.
- [75] E. R. Dubberke, C. H. Lee, R. Orenstein, S. Khanna, G. Hecht et D. N. Gerding, «Results from a randomized placebo-controlled clinical trial of a RBX2660 - a

microbiota-based drug for the prevention of recurrent Clostridium difficile infection,» *Clinical Infectious Disease*, 29 03 2018.

- [76] S. Pasteur, «Sanofi met fin au développement du vaccin contre,» [En ligne]. Available: [https://www.sanofipasteur.com/media/Project/One-Sanofi-Web/sanofipasteur-com/fr/media-room/docs/PR\\_20171201\\_SanofiEndsDevelopmentOfClostridiumDifficileVaccine\\_FR.pdf](https://www.sanofipasteur.com/media/Project/One-Sanofi-Web/sanofipasteur-com/fr/media-room/docs/PR_20171201_SanofiEndsDevelopmentOfClostridiumDifficileVaccine_FR.pdf). [Accès le 18 08 2018].
- [77] Valneva, «Le candidat vaccin de Valneva contre le Clostridium difficile - VLA84,» [En ligne]. Available: <http://www.valneva.com/fr/rd/vla84>. [Accès le 18 08 2018].
- [78] Pfizer, *Pfizer announces positive top-line results from phase 2 study of investigational Clostridium difficile vaccine for the prevention of C. Difficile infection.*
- [79] «Dictionnaire LAROUSSE,» [En ligne]. Available: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/probiotique/10910331>. [Accès le 07 02 2019].
- [80] A. J. Biller, A. J. Katz, A. F. Flores, T. M. Buie et S. L. Gorbach, «Case report: Treatment of recurrent Clostridium difficile colitis with Lactobacillus GG,» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 21, pp. 224-226, 1995.
- [81] M. Segarra-Newnham, «Probiotics for Clostridium difficile-associated diarrhea: focus on Lactobacillus rhamnosus GG and Saccharomyces boulardii,» *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 41, pp. 1212-1221, 2007.
- [82] BIOCODEX, *Brochure investigateur S. boulardii*, 2017.
- [83] L. V. McFarland, C. M. Surawicz, R. N. Greenberg, R. Fekety, G. W. Elmer, K. A. Moyer, S. A. Melcher, K. E. Bowen, J. L. Cox, Z. Noorani, G. Harrington, M. Rubin et D. Greenwald, «A randomized placebo-controlled trial of S. boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease,» *The Journal of the American Medical Association*, vol. 271, n° 124, pp. 1913-1918, 1994.

- [84] C. M. Surawicz, L. V. McFarland, R. N. Greenberg, M. Rubin, R. Fekety, M. E. Mulligan, R. J. Garcia, S. Brandmarker, K. Bowen, D. Borjal et G. W. Elmer, «The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *S. boulardii*,» *Clinical Infectious Disease*, vol. 31, pp. 1012-1017, 2000.
- [85] H. Duboc, C. Chong Nguyen, D. Rainteau, B. Coffin, L. Humbert, A. Bado et K. Ciaran, «*Saccharomyces boulardii* freine l'augmentation de l'acide cholique durant une antibiothérapie chez le volontaire sain : un nouveau mécanisme potentiel dans la protection des diarrhées à *Clostridium difficile*,» chez *JFHOD*, 2017.
- [86] L. V. McFarland, «Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease,» *American Journal of Gastroenterology*, vol. 101, n° 14, pp. 812-822, 2006.
- [87] J. M. Tung, L. R. Dolovich et C. H. Lee, «Prevention of *Clostridium difficile* infection with *S. boulardii*: a systematic review,» *Can J Gastroenterol*, vol. 23, n° 112, pp. 817-821, 2009.
- [88] E. J. Goldstein, S. J. Johnson, P.-J. Maziade, C. T. Evans, J. C. Sniffen, M. Millette et L. V. McFarland, «Probiotics and prevention of *Clostridium difficile* infection,» *Anaerobe*, vol. 45, pp. 114-119, 2017.
- [89] N. T. Shen, A. Maw, L. L. Tmanova, A. Pino, K. Ancy, C. V. Crawford, M. S. Simon et A. T. Evans, «Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: a systematic review with meta-regression analysis,» *Gastroenterology*, vol. 152, pp. 1889-1900.
- [90] T. Beinortas, N. E. Burr, M. H. Wilcox et V. Subramanian, «Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection : a systematic review and network meta-analysis,» *The Lancet*, 16 07 2018.
- [91] A. L. Shane, R. K. Mody, J. A. Crump, P. I. Tarr, T. S. Steiner, K. Kotloff, J. M. Langley, C. Wanke, C. A. Warren, A. C. Cheng, J. Cantey et L. K. Pickering, «2017

Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea,» *Clinical Infectious Diseases*, pp. 1-36, 2017.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
  
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
  
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
  
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*