



HAL
open science

Clostridioides difficile et les perturbations du microbiote intestinal

Annabelle Salas

► **To cite this version:**

Annabelle Salas. Clostridioides difficile et les perturbations du microbiote intestinal. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03111371

HAL Id: dumas-03111371

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03111371>

Submitted on 15 Jan 2021

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 25 Septembre 2020
par
Annabelle SALAS

***CLOSTRIDIODES DIFFICILE ET LES
PERTURBATIONS DU MICROBIOTE
INTESTINAL***

Directeur de thèse : **Mme Sylvie MIQUEL**

Jury

Président : **Mme Christiane FORESTIER**

Professeur
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Sylvie MIQUEL**

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Catherine COUDERT

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Jean-Pierre DELORT

Docteur en Pharmacie,
Aurillac (15)

M. Julien SCANZI

Gastroentérologue,
CHU ESTAING (63) et Hôpital de Thiers (63)

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 25 Septembre 2020
par
Annabelle SALAS

***CLOSTRIDIODES DIFFICILE ET LES
PERTURBATIONS DU MICROBIOTE
INTESTINAL***

Directeur de thèse : **Mme Sylvie MIQUEL**

Jury

Président : **Mme Christiane FORESTIER**

Professeur
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Sylvie MIQUEL**

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Catherine COUDERT

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Jean-Pierre DELORT

Docteur en Pharmacie,
Aurillac (15)

M. Julien SCANZI

Gastroentérologue,
CHU ESTAING (63) et Hôpital de Thiers (63)

REMERCIEMENTS

À Madame Sylvie Miquel, Docteur en Microbiologie, Maître de conférences à l'UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand, et directrice de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir aiguillée dans le choix de ce sujet. Vous m'avez fait l'honneur de guider ce travail, de m'avoir orientée et corrigée durant toute la rédaction de ma thèse.
Merci pour votre grande implication, ainsi que pour votre disponibilité.

À Madame le Professeur Christiane Forestier, vous m'avez guidée dans la réalisation de cette thèse que vous me faites l'honneur de juger.

A Madame le Docteur Catherine Coudert, je suis honorée de votre présence au sein de ce jury.

À Monsieur le Docteur Jean-Pierre Delort. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis sensible à l'honneur que vous me faites.

À Monsieur le Docteur Julien Scanzi, Je vous remercie d'avoir partagé vos grandes connaissances avec moi, ainsi que pour votre disponibilité.

Au Docteur Isabelle Miyazawa, qui a su inspirer le sujet de cette thèse. C'est grâce à votre pédagogie, à la passion dévouée que vous portez à votre métier, ainsi qu'à toute l'équipe du Professeur Furukawa à Sendai, que je me suis intéressée à *C.difficile*.

À mon amie Claire. Merci pour ton aide précieuse lors de cette rédaction. Comme toujours, merci d'avoir été présente pour moi. Tu as ma toute ma reconnaissance, et ma plus grande admiration.

À mes parents et à ma sœur, merci pour votre indéfectible soutien tout au long de mes études. Je n'y serai pas arrivée sans votre bienveillance, et à tout l'amour que vous me portez.

À mes grands-parents, à toute ma famille, Je vous remercie pour votre amour.

À ma cousine Sophie et à Antonin, mille mercis pour votre soutien si particulier cette année.

À mes amies Anouk et Marina. J'ai tant de souvenirs avec vous. Merci pour tous ces bons moments. Merci pour votre fidélité.

À Arnaud, merci pour tout le soutien dont tu m'as fait part tout au long de cette rédaction.

SOMMAIRE

<i>LISTE DES FIGURES</i>	8
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	12
<i>LISTE DES ABRÉVIATIONS</i>	13
<i>INTRODUCTION</i>	15
<i>I. CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE</i>	18
A. PRÉSENTATION DE LA BACTÉRIE	18
1. FACTEURS DE VIRULENCE	22
2. PROCESSUS DE RÉSISTANCE ET COLONISATION	23
B. PATHOLOGIE : L'INFECTION À CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE	26
1. EPIDEMIOLOGIE	26
2. DIAGNOSTIC	29
3. TRANSMISSION, PREVENTION DE L'INFECTION	35
4. FACTEURS DE RISQUE ET DE RECIDIVES	38
<i>II. LE MICROBIOTE INTESTINAL</i>	44
A. HISTOIRE DU MICROBIOTE	44
B. MÉTHODES D'ÉTUDE	47
C. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL	48
D. RÔLES	52
1. FONCTIONS IMMUNITAIRES	52
2. FONCTION DE BARRIÈRE, DE PROTECTION	53
3. FONCTIONS MÉTABOLIQUES	53
E. ÉVOLUTION DU MICROBIOTE AU COURS DE LA VIE	58
1. NAISSANCE ET PREMIERS MOIS DE VIE	58
2. ÉVOLUTION DU MICROBIOTE INTESTINAL APRÈS 6 MOIS, ET DYSBIOSES	60
F. DYSBIOSES ET INFECTION À CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE	62
1. LES FACTEURS DE DYSBIOSE ASSOCIÉS À L'ICD	64
2. MODULATION DU MÉTABOLISME DU MICROBIOTE INTESTINAL ET DÉVELOPPEMENT D'ICD :	67
<i>III. DIFFÉRENTES MÉTHODES DE TRAITEMENT DE L'ICD</i>	73

A. ANTIBIOTHÉRAPIE	73
1. RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	73
2. TRAITEMENT DE L'ICD VIA ANTIBIOTHÉRAPIE	76
3. ANTIBIOTIQUE À SPECTRE ÉTROIT : LE RIDINILAZOLE	80
B. TRAITEMENTS ALTERNATIFS DE L'ICD	81
1. LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL	81
2. LES AUTRES ALTERNATIVES	86
<i>IV. ENQUÊTE SUR LES TRAITEMENTS CONDUISANT À DES ICD TRAITÉES PAR TMF</i>	91
A. ORIGINE DU TRANSPLANT ET PROCÉDURE D'INOCULATION	91
B. COHORTE DE PATIENTS ET FACTEURS DE RISQUE	92
C. EFFICACITÉ DE LA TMF ET EFFETS SECONDAIRES	95
<i>CONCLUSION</i>	97
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	98
<i>ANNEXES</i>	106

LISTE DES FIGURES

<u>FIGURE I</u> : ASPECT MORPHOLOGIQUE DE <i>C. DIFFICILE</i> AU MICROSCOPE OPTIQUE APRES COLORATION DE GRAM	18
<u>FIGURE II</u> : LE LOCUS AGRA REGULE POSITIVEMENT LES NIVEAUX DE TOXINE A (4).	22
<u>FIGURE III</u> : POURCENTAGES DE SURVIE DES BACTERIES (SESSILES OU PLANCTONIQUES) APRES 1 OU 3 JOURS DE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE PAR VANCOMYCINE 20MG/ML (SOIT 100 FOIS LA CMI DE LA SOUCHE HYPERVIRULENTE BI/NAP1/027/R20291).(11)	24
<u>FIGURE IV</u> : CYCLE DE COLONISATION PAR <i>C. DIFFICILE</i> DU TUBE DIGESTIF DE L'HOMME (12)	25
<u>FIGURE V</u> : PATHOGENESE DE <i>C. DIFFICILE</i> (2)	26
<u>FIGURE VI</u> : POIDS DES ICD EN EUROPE ET AUX ÉTATS-UNIS (15)	27
<u>FIGURE VII</u> : NOMBRE DE SEJOURS EN ETABLISSEMENTS DE SANTE POUR ICD EN FRANCE (8)	27
<u>FIGURE VIII</u> : INCIDENCE DES ICD EN FRANCE ET EN EUROPE (14)	29
<u>FIGURE IX</u> : ÉCHELLE DE BRISTOL	29
<u>FIGURE X</u> : PHOTOGRAPHIE DE COLITE PSEUDOMEMBRANEUSE	30
<u>FIGURE XI</u> : METHODES DE DETECTION DANS LES SELLES	32
<u>FIGURE XII</u> : EXEMPLE DE TEST DE DEPISTAGE DE LA GDH (18)	33
<u>FIGURE XIII</u> : ALGORITHMES RECOMMANDES POUR LE DIAGNOSTIC DES ICD EN LABORATOIRE (12)	35
<u>FIGURE XIV</u> : CONDUITE A TENIR CHEZ LES PORTEURS DE <i>C. DIFFICILE</i> EN PERIODE DE DIARRHEES (19)	37

<u>FIGURE XV</u> : RISQUE RELATIF D'ICD AU 7EME JOUR D'ANTIBIOTHERAPIE EN FONCTION DES ANTIBIOTIQUES UTILISES (21)	39
<u>FIGURE XVI</u> : INCIDENCE D'ICD POUR 1000 RESIDENTS EN FONCTION DES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES UTILISES. (21)	39
<u>FIGURE XVII</u> : POURCENTAGE DE RISQUE DE RECIDIVES D'ICD EN FONCTION DU NOMBRE D'EPISODES D'ICD AYANT DEJA EU LIEU (21).	41
<u>FIGURE XVIII</u> : DELAI DE RECURRENCE D'ICD EN FONCTION DE L'AGE DES PATIENTS (21)	41
<u>FIGURE XIX</u> : ALTERNANCE DES SEQUENCES CONSERVEES ET VARIABLES DES GENES DE L'ARNR 16S (28)	47
<u>FIGURE XX</u> : LES DIFFERENTS PHYLA DU MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ L'ADULTE (37)	49
<u>FIGURE XXI</u> : REPARTITION DES BACTERIES COMPOSANT LE MICROBIOTE INTESTINAL (30)	50
<u>FIGURE XXII</u> : LES ENTEROTYPES (39)	50
<u>FIGURE XXIII</u> : METABOLISME DES GLUCIDES	54
<u>FIGURE XXIV</u> : FERMENTATION DES GLUCIDES PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL (43)	55
<u>FIGURE XXV</u> : CYCLE ENTEROHEPATIQUE DES ACIDES BILIAIRES (46)	57
<u>FIGURE XXVI</u> : DEVELOPPEMENT DU MICROBIOTE INTESTINAL A LA NAISSANCE (53)	59
<u>FIGURE XXVII</u> : DIFFERENTES CAUSES DE DYSBIOSE INTESTINALE (58)	63
<u>FIGURE XXVIII</u> : ALTERATIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL EN FONCTION DES FACTEURS DE RISQUE D'ICD (54)	64

<u>FIGURE XXIX</u> : QUANTITES D'ACETATE, BUTYRATE, PROPIONATE, LACTATE ET SUCCINATE DETECTEES DANS LES SELLES AVANT TRAITEMENT PAR STREPTOMYCINE (CONV) ET APRES 3 JOURS DE TRAITEMENT PAR STREPTOMYCINE (ABX) (72).	69
<u>FIGURE XXX</u> : DENSITE DE <i>C. DIFFICILE</i> DANS LES SELLES DE SOURIS ASSOCIEES A BACTEROIDES THETA IOTAOMICRON ET INFECTEES PAR <i>C. DIFFICILE</i> SAUVAGE (BT+CD) OU INFECTEES PAR <i>C. DIFFICILE</i> MUTEE DANS LE TRANSPORT DU SUCCINATE (BT+CD-CD2344-) 1 JOUR APRES L'INFECTION ET SOUS CONDITIONS STANDARDS DE NUTRITION.(72)	69
<u>FIGURE XXXI</u> : IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL ET DES METABOLITES INTESTINAUX SUR L'ICD (66).	71
<u>FIGURE XXXII</u> : DIFFERENTS MODES D' ACTIONS DES ANTIBIOTIQUES EN FONCTION DE LEURS CLASSES	73
<u>FIGURE XXXIII</u> : PERTURBATION DE L'HOMÉOSTASIE DU MICROBIOTE INTESTINAL PAR LES ANTIBIOTIQUES ET L'INFECTION A <i>C. DIFFICILE</i> ET CORRECTION DE LA DYSBIOSE SUITE A LA TRANSPLANTATION FECALE (89)	81
<u>FIGURE XXXIV</u> : QUESTIONNAIRE DE PRESELECTION POUR LE DON DE SELLES (81)	84
<u>FIGURE XXXV</u> : NOMBRE DE RECIDIVES D'ICD CHEZ LES PARTICIPANTS DURANT LES 12 SEMAINES SUIVANT LES TRAITEMENTS (88)	88
<u>FIGURE XXXVI</u> : PART DES PATIENTS AYANT REÇU UNE TMF EN FONCTION DE L'ANTIBIOTHERAPIE OU DE L'ABSENCE D'ANTIBIOTHERAPIE AYANT PU CAUSER L'ICD	92

<u>FIGURE XXXVII</u> : PART DES PATIENTS AYANT REÇU UNE TMF EN FONCTION DES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES POTENTIELLEMENT INCRIMINES DANS L'ICD	93
<u>FIGURE XXXVIII</u> : DIFFERENTES ANTIBIOTHERAPIES REÇUES PAR LES PATIENTS DE LA COHORTE (ETANT PREALABLEMENT SOUS ANTIBIOTHERAPIE	94
<u>FIGURE XXXIX</u> : POURCENTAGES DE PATIENTS PRESENTANT DES EFFETS INDESIRABLES OU DE BONNE TOLERANCE DE LA TMF.	95

LISTE DES TABLEAUX

<u>TABLEAU 1</u> : RESUME DES FACTEURS DE VIRULENCE PRESUMES ASSOCIES AUX INFECTIONS RECURRENTES A <i>C. DIFFICILE</i> (3)	21
<u>TABLEAU 2</u> : DIFFERENTS CRITERES DE SEVERITE DE L'ICD (10)	31
<u>TABLEAU 3</u> : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES EN FONCTION DE LEUR IMPLICATION DANS LES ICD	38
<u>TABLEAU 4</u> : RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DE <i>C. DIFFICILE</i> : RECENSEMENT DE 46 ETUDES PUBLIEES ENTRE 2012 ET 2017 (17)	74
<u>TABLEAU 5</u> : RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DES ICD(14)	76
<u>TABLEAU 6</u> : TAUX DE GUERISON DES DIARRHEES ASSOCIEES A <i>C. DIFFICILE</i> EN FONCTION DE LA SEVERITE DE L'ICD ET DU TRAITEMENT (74)	77
<u>TABLEAU 7</u> : RESULTATS DES TRAITEMENTS AVEC FIDAXOMICINE VERSUS VANCOMYCINE SUR LES 922 PATIENTS (74)	78
<u>TABLEAU 8</u> : ESSAIS CONTROLES RANDOMISES POUR LE TRAITEMENT DE L'ICD A L'AIDE DE <i>S. BOULARDII</i> (86)	86

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AGCC : Acides Gras à Chaînes Courtes

AIEC : *Escherichia Coli* adhérent-invasifs

ANSM : Agence Nationale de Santé Publique

ARN : Acide RiboNucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

BT : *Bactéroides Thetaoimicron*

C. difficile : *Clostridioides difficile*

C. scindens : *Clostridium scindens*

CCFA : Cycloserine Cefoxitine Fructose Agar

CDN : *C.difficile* Négatif

CFU : Colony-Forming Unit

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNR : Centres Nationaux de Références

ECP : Effet CytoPathique

EIA : Enzyme ImmunoAssays

EIP : Emerging Infections Program

ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay

ermB : Erythromycin Ribosome Methylation

ERV : Entérocoque Résistant à la Vancomycine

ESCMID : European Society of Microbiology and Infectious Diseases

FIAF : Fasting-Induced Adipose Factor

GALT : Gut Associated Lymphoid Tissue

GDH : Glutamate Deshydrogénase

GFTF : Groupe Français de Transplantation Fécale

Go : Giga Octets

HAD : Hospitalisation à Domicile

HCUP : Healthcare Cost and Utilization Project

ICD : Infection à *Clostridioides difficile*

IDSA : Infectious Diseases Society of America

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

MALDI-TOF : Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight

MétaHIT : Metagenomics of the Human Intestinal Tract

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MLSb : Macrolide-Lincosamide-Streptogramine B

NAP1 : North American Pulsed field Type 1

PCR : Polymerase Chain Reaction

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PUI : Pharmacie à Usage Interieur

RCH : RectoColite Hémmorragique

S.bouardii : *Saccharomyces bouardii*

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la pénicilline

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPN : Valeur Prédictive Négative

INTRODUCTION

Lors de mes études de pharmacie à la Faculté de Clermont-Ferrand, j'ai eu le privilège de suivre les cours de Madame Sylvie Miquel, Docteur en Microbiologie et Maître de conférence à l'université Clermont-Auvergne, sur les probiotiques. Étant tout à fait intéressée par ces compléments alimentaires et cette approche du microbiote nouvelle, je me suis naturellement dirigée vers Madame Miquel pour la rédaction de cette thèse.

*D'autre part, lors de ma cinquième année d'étude de pharmacie, j'ai eu la chance d'effectuer un des stages hospitaliers dans un service de médecine interne à Sendai, au Japon. J'ai pu suivre le travail de Madame le Docteur Isabelle Miyazawa dans le service du Professeur Furukawa. C'est grâce à leur grande pédagogie et leur implication dans mon stage, que j'ai pu m'intéresser à *Clostridioides difficile*. En effet, via les mesures d'isolement et d'hygiène supplémentaires pour les patients atteints d'infection à *C. difficile*, j'ai été marquée par cette bactérie.*

L'infection à la bactérie *C. difficile* (ICD) représente la première cause de diarrhée nosocomiale chez l'adulte et 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques. L'incidence de cette pathologie n'a cessé d'augmenter ces dernières années et génère un coût important à notre système de santé. En outre, *C. difficile* est une bactérie résistante à de nombreux antibiotiques, et l'ICD peut être déclenchée par moult xénobiotiques, tels que les antibiotiques à larges spectres, les inhibiteurs de pompes à protons ainsi que les immunosuppresseurs. Ces médicaments peuvent altérer l'équilibre de notre microbiote intestinal, c'est-à-dire l'équilibre des microorganismes vivant dans nos intestins de manière physiologique.

Dans ce travail de thèse, nous développerons le lien entre l'ICD et les perturbations du microbiote intestinal. Nous traiterons dans un premier temps des caractéristiques de la bactérie *C. difficile* et de ses facteurs de virulence. Nous aborderons plus particulièrement l'infection qu'elle engendre en s'intéressant aux méthodes permettant de diagnostiquer cette pathologie, son épidémiologie ainsi que la transmission de cette bactérie et les facteurs de risques. Dans un deuxième temps, nous parlerons du microbiote intestinal en traitant tout d'abord de l'histoire de sa découverte ainsi que des méthodes qui permettent de l'étudier. Puis, nous étayerons non seulement sa composition, mais également les modifications que notre microbiote intestinal

subit au cours de notre vie, afin de finir par développer les liens entre le déséquilibre du microbiote intestinal et l'infection à *C. difficile* (ICD). Dans un troisième temps, nous aborderons les différents traitements de l'ICD, c'est-à-dire les différentes antibiothérapies, mais aussi les traitements alternatifs, tels que notamment la transplantation de microbiote fécal.

Enfin, dans un dernier temps, et grâce au Docteur Scanzi, Gastroentérologue au CHU Estaing à Clermont-Ferrand et à l'hôpital de Thiers, nous présenterons une enquête sur 33 patients ayant subi un traitement de l'infection à *C. difficile* par transplantation de microbiote fécal. Cette étude représente une confrontation clinique de la théorie développée dans cette thèse et permet de valider les traitements incriminés dans le déclenchement de ces infections, mais également d'observer le taux de résolution de l'infection à *C. difficile* qu'offre la transplantation de microbiote fécal.

PARTIE I :
CLOSTRIDIOIDES
DIFFICILE

I. CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE

A. PRÉSENTATION DE LA BACTÉRIE

Clostridioides difficile est un bacille Gram positif, sporulant, mobile et anaérobie (Figure 1). Il s'agit d'un bacille mis en évidence dès 1935 dans la flore intestinale de nouveau-nés en bonne santé par Hall et O'Toole. Cette bactérie tient son nom du fait de la difficulté de sa mise en culture.



Figure 1: Aspect morphologique de *C. difficile* au microscope optique après coloration de Gram

C'est en 1980 que Prazmowski décrit le genre *Clostridium* comprenant un grand nombre d'espèces aux caractéristiques phénotypiques communes : anaérobies, Gram positives et sporulées. Puis, grâce aux avancées scientifiques et notamment du séquençage de l'ARN 16S, Collins et son équipe décident de réviser le groupe *Clostridium* en fonction des séquences du gène de l'ARN 16S ; ce groupe sera nommé « ARNr Cluster I » (1). Phylogénétiquement parlant, *C. difficile* s'avère éloigné du Cluster I de par son ARNr, et est alors placé dans le cluster XI. Il est intéressant de noter qu'en 2013 Yutin et Galperin ont émis l'hypothèse d'une reclassification de *C. difficile* en *Peptoclostridium difficile* et que le groupe XI prenne le nom de *Peptoclostridium*, mais que cette requête a été refusée, en raison de la trop grande largeur de ce groupe. En 2016, Lawson et Rainey décident de reclasser *Clostridium difficile* en

Clostridioides difficile et de réduire le genre *Clostridium* à la seule espèce *Clostridium butyricum* et aux espèces apparentées.

C. difficile est responsable de 15 à 25% des diarrhées associées aux antibiotiques et de 95% des colites pseudomembraneuses. C'est la première cause de diarrhée infectieuse nosocomiale chez l'adulte. Il existe différentes souches que l'on peut classer en deux grands groupes : les souches pathogènes ou toxigènes et les souches non pathogènes ou non-toxigènes. En effet, cette bactérie peut sous sa forme végétative produire des toxines responsables des symptômes observés lors de l'infection. Ces toxines ne sont pas produites par la forme sporulée mais cette dernière permet une résistance et une survie de la bactérie dans des conditions de stress. Ce sont les spores qui sont souvent source d'infection. La virulence de la bactérie est observée par les toxines.

Il existe trois toxines différentes produites par *C. difficile* qui sont principalement responsables des symptômes associés à l'ICD :

- **La toxine A** entérotoxique, codée par le gène *tcdA* : elle affaiblit la perméabilité de l'épithélium intestinal, en attaquant les monocytes et les neutrophiles.
- **La toxine B** cytotoxique codée par le gène *tcdB* cytotoxique : elle attaque directement les cellules épithéliales du colon
- **La toxine binaire** codée par les deux gènes : *tcdA* et *tcdB*. Cette toxine binaire est produite par les souches hypervirulentes. C'est une transférase à activité ADP-ribosylation de l'actine : elle adjoint une ou plusieurs unités ADP-ribose sur l'actine, ce qui perturbe le cytosquelette. La présence de cette toxine binaire augmente le risque de récurrences d'ICD.

Les toxines A et B se lient à la surface des cellules et exercent une translocation vers le cytosol des cellules épithéliales. Puis, ces toxines glycosylent puis inactivent des GTPases, ce qui altère le cytosquelette de l'actine, induisant ainsi l'apoptose. Toutes les souches de *C. difficile* ne présentent pas le même niveau de virulence. En effet, des souches hypervirulentes sont apparues au fil des années (2). Ces souches hypervirulentes sont associées à un taux de sporulation élevé et des niveaux importants de production de toxines. Les souches hypervirulentes les plus décrites dans la littérature sont :

- ***C. difficile* 027** : Il s'agit du ribotype nord-américain nommé 027 par rapport à son profil par PCR-ribotypage, et également appelé NAP1 (North American Pulsed field Type 1 en référence à son profil en électrophorèse en champ pulsé).

Ce ribotype est associé à la prise de Céphalosporines de large spectre et est résistant aux Quinolones. Il est associé aux récurrences d'ICD et au taux de guérison le moins élevé par rapport aux autres ribotypes. La propagation initiale s'est faite au Canada, avant de s'étendre à 16 pays Européens. Cette souche a un cycle de croissance plus long : la production de toxines commence plus tôt que pour les autres souches, et les toxines ont tendance à s'accumuler.

- ***C. difficile* 078** : Cette souche est en augmentation aux Pays-Bas. Elle est à la fois retrouvée chez l'Homme et chez les animaux tels que les veaux, les porcs et les chevaux.
- ***C. difficile* 017** : Principalement retrouvée en Asie, elle ne libère que la toxine B (A-, B+).

En plus des toxines, *C. difficile* présente un pouvoir pathogène augmenté par des facteurs de virulence et des processus de résistance (Tableau 1).

Tableau 1 : Résumé des facteurs de virulence présumés associés aux infections récurrentes à *C. difficile* (3)

Facteur	Mécanisme / fonction	Risque / association
<i>tcdC</i> et toxine binaire	Production de niveaux élevés de toxines A et B dans des souches hypervirulentes	Pathogénicité accrue <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>
locus <i>agrI</i> (régulateur de gène accessoire)	Régulation positive de la production de toxine A et de toxine B, indépendante du <i>tcdC</i>	Régulation de la virulence, associée à une colonisation accrue
Biofilm	Niche de survie de <i>C. difficile</i> avec des communautés multispécifiques Accumulation de toxines et de biomasse dans des souches variantes régulées par la détection du quorum	Longue persistance / protection de <i>C. difficile</i>
	Accumulation de spores	Sensibilité réduite aux antibiotiques
SlpA (protéine A de la couche S)	Présence et sous-unités de faible poids moléculaire avec variabilité de séquence dans les souches hypervirulentes	Adhésion accrue à la muqueuse intestinale
Cwp84 (protéine de la paroi cellulaire 84)	Clivage d'adhésines, telles que SlpA, pour l'assemblage de la couche paracrystalline	Libération et dissémination de <i>C. difficile</i> chez l'hôte
	Dégradation de plusieurs protéines de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine, vitronectine) Production d'un biofilm plus épais dans des souches à haute activité protéolytique associée à Cwp84	Augmente l'adhérence et la colonisation Amélioration de la virulence et de l'adhésion hôte-pathogène; maintenance de CDI
Flagella	Présence de modifications post-transcriptionnelles dans la flagelline et les protéines de la cape flagellaire	Augmentation du biofilm, de l'adhérence et de l'internalisation cellulaire, associée à une colonisation efficace <i>in vivo</i>
Spores	Développement de morphotypes structuraux des couches d'exospore les plus externes (fines ou épaisses)	Associé aux interactions hôte-spore, différences d'affinité avec les cellules épithéliales
	L'expression du régulateur sporulant <i>spo0A</i> est associée à une production élevée de spores et à la formation de biofilms	Transmission de l'ICD et maintien de <i>C. difficile</i> chez l'hôte, malgré le traitement antibiotique

1. FACTEURS DE VIRULENCE

Le Quorum sensing est le mode de communication des bactéries. Il permet de réguler l'expression des gènes via de petites molécules : « les autoinducteurs » qui interagissent avec un régulateur de la transcription. Ainsi, le quorum sensing peut moduler l'expression des gènes (4). Le locus de quorum sensing *agr*, exprimant le régulateur transcriptionnel AgrA, est impliqué dans le contrôle de l'expression des gènes et l'amélioration de la production de facteurs de colonisation de beaucoup de pathogènes Gram positif (5). Certaines souches de *C. difficile* possèdent deux loci du gène *agr*, dénommés *agr1* et *agr2* (6). Le locus *agr1* est présent dans toutes les souches de *C. difficile* séquencées à ce jour. La production de la toxine A de *C. difficile* est médiée par un système de signalisation Agr-quorum sensing (5). En effet, l'utilisation d'un mutant invalidé dans le gène *agrA* (R20291 *agrA76a::CT*) a permis de montrer *in vitro* que ce régulateur induit la synthèse de la toxine A (5) (Figure II).

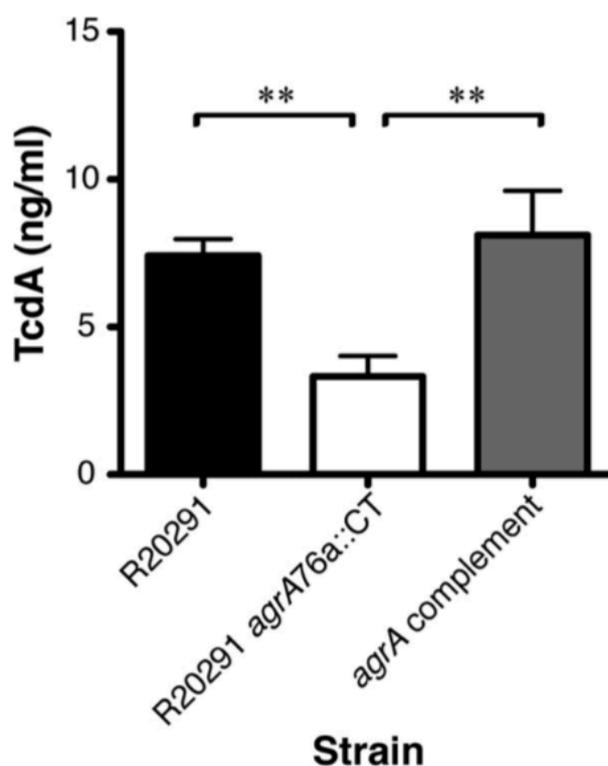


Figure II : Le locus *agrA* régule positivement les niveaux de toxine A (4).

C. difficile produit 7,42 ng/mL de toxine TcdA ce qui est significativement supérieur à la production de la souche mutée dans le gène *agrA* (3,32ng/mL). Une trans-complémentation restaure ce phénotype.

Par ailleurs, les protéines exprimées en surface de *C. difficile* jouent un rôle dans la virulence de cette bactérie. La protéine **SlpA (S-Layer protéine A)** se situe dans la couche S (S-layer), qui recouvre la surface de toutes les souches de *C. difficile*, au-dessus du Peptidoglycane. Elle permet une adhésion accrue aux cellules épithéliales de la muqueuse intestinale (3). La protéase **Cwp84**, fortement conservée chez *C. difficile*, est associée à une importante activité protéolytique : elle dégrade les protéines de la matrice extracellulaire de l'hôte, entraînant ainsi une perte d'intégrité cellulaire, ce qui facilite la colonisation de *C. difficile*. Cwp84 est aussi impliquée dans la production de biofilms plus épais (7)(3). Enfin, les **flagelles** de *C. difficile* permettent la propulsion et la mobilité de la bactérie. Le locus *agr1* régule positivement la synthèse des flagelles (5). La flagelline (protéine majoritaire structurale du filament flagellaire) peut être modifiée de manière post-transcriptionnelle et induire une augmentation de la formation de biofilm ainsi que de l'adhérence aux cellules épithéliales (3). Ces flagelles auraient également un rôle dans la réponse inflammatoire de l'hôte. Ils activent le récepteur TLR5, qui engendre alors une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (8).

2. PROCESSUS DE RÉSISTANCE ET COLONISATION

Un **biofilm** est défini comme «une communauté microbienne sessile caractérisée par des cellules adhérant de manière irréversible à un substrat, à une interface biotique ou abiotique, ou les unes aux autres et enchâssées dans une matrice extracellulaire autoproduite» (9). Les biofilms protègent les bactéries face à un environnement hostile et sont associés à une résistance antimicrobienne ainsi qu'à une récurrence des ICD (10). De par leur structure tridimensionnelle, ils constituent une niche de survie pour les bactéries : les bactéries sont protégées des stress multiples tels que les antibiotiques par exemple. En effet, la survie de *C. difficile* sous forme biofilm versus planctonique après traitement à la Vancomycine 20µg/mL (antibiotique utilisé dans le traitement de l'ICD) a été testée (Figure III) (11). Le taux de survie des bactéries planctoniques, au bout de trois jours de traitement par Vancomycine est bien moins élevé que celui des bactéries du biofilm montrant bien le rôle protecteur du biofilm.

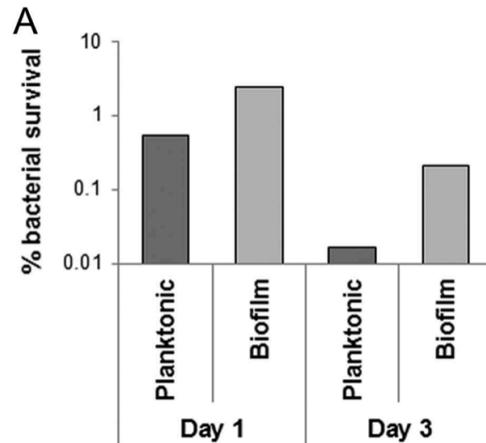


Figure III : Pourcentages de survie des bactéries (sessiles ou planctoniques) après 1 ou 3 jours de traitement antibiotique par vancomycine 20mg/mL (soit 100 fois la CMI de la souche hypervirulente BI/NAP1/027/R20291).(11)

Une autre étude a souligné le rôle clef des biofilms dans l'ICD, via la production de toxines A et B (12). En effet, lorsqu'on mesure le taux de toxines A et B dans un biofilm de *C. difficile* à différents temps, une faible quantité de toxines est détectée à 24 heures et ce taux augmente à 3 jours puis reste stable 6 jours après le début de culture. Ainsi, les toxines restent détectables dans un biofilm mature. Le biofilm aurait un rôle clef dans l'ICD comme le lieu d'accumulation des toxines.

Il est intéressant de se questionner sur la faculté de ce biofilm à agir tel un réservoir, qui permettrait le rétablissement de *C. difficile* après un premier traitement antibiotique. Une étude s'est intéressée au facteur de transcription modulant la formation des spores (*spo0A*) (11). Lorsque *spo0A* est invalidé par mutation (afin qu'il soit défectueux dans la sporulation), il est observé une importante diminution de la formation de biofilm par rapport à la souche sauvage de *C. difficile*. Ainsi, la formation de biofilm est corrélée à la formation de spores. La forme biofilm pourrait faciliter le maintien des spores dans un état de dormance, pouvant causer plus tard une récurrence d'ICD.

Les spores de *C. difficile* jouent un rôle prépondérant dans la colonisation du tube digestif par cette bactérie. La contamination se fait principalement par voie oro-fécale. En effet, lorsque la forme végétative et la forme sporulée sont ingérées, seule la forme sporulée résiste à l'acidité gastrique. De plus, si la forme végétative est la forme libérant les toxines, elle n'est pas résistante (aux désinfectants par exemple), contrairement à la forme sporulée (13).

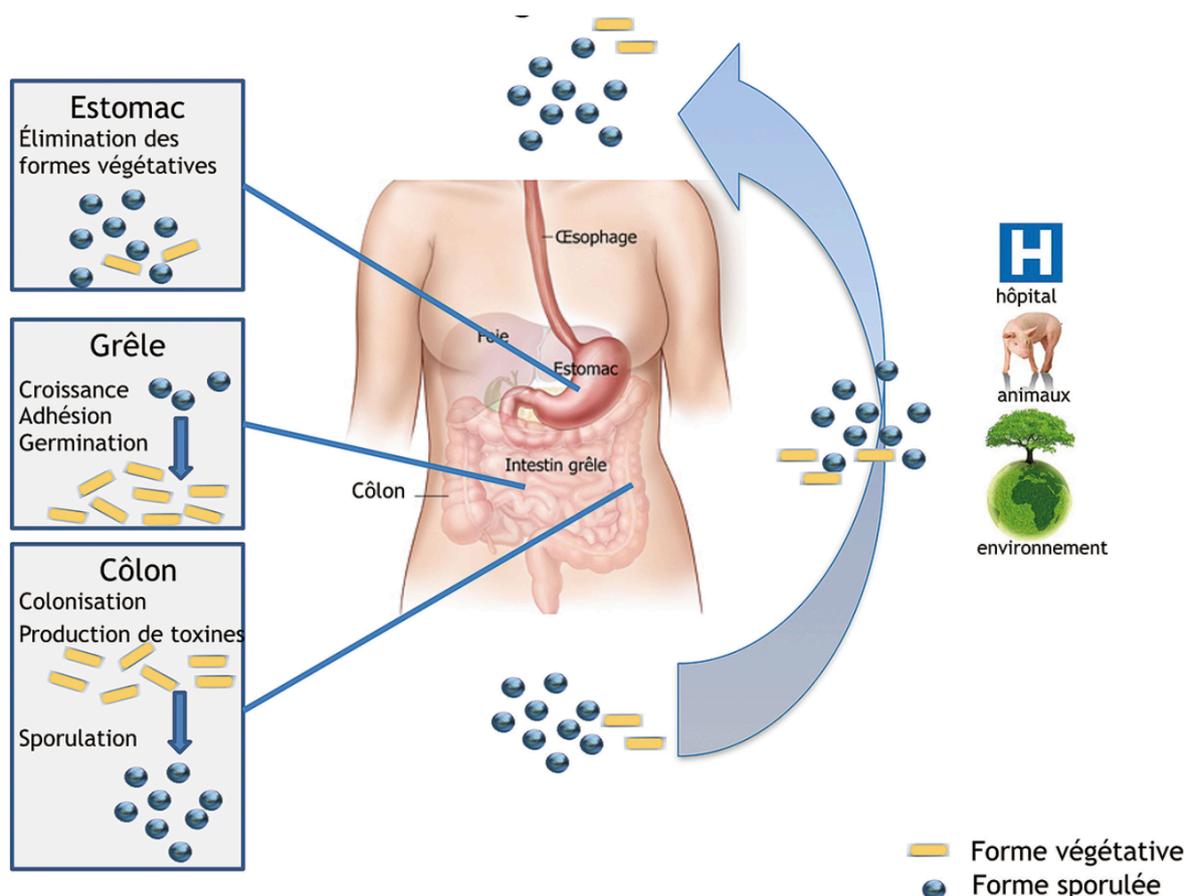


Figure IV : Cycle de colonisation par *C. difficile* du tube digestif de l'Homme (12)

C'est l'adhésion des spores ingérées, puis leur germination en formes végétatives permise par les acides biliaires qui induit la colonisation de l'intestin grêle et du côlon (Figure V).

Les souches produisant des toxines stimulent l'inflammation de la muqueuse intestinale. Les toxines inactivent des protéines du cytosquelette, entraînant une destruction des fibres des jonctions serrées et donc une perturbation de la perméabilité intestinale : la barrière épithéliale intestinale est alors rompue. Les toxines peuvent alors traverser l'épithélium et induire une production de cytokines inflammatoires, avec un afflux de neutrophiles et de lymphocytes (Figure V). Ces troubles sont responsables des manifestations cliniques de l'ICD (2). Puis, dans le côlon, ces formes végétatives vont produire les toxines et sporuler à nouveau avant d'être éliminées (13) (Figure IV).

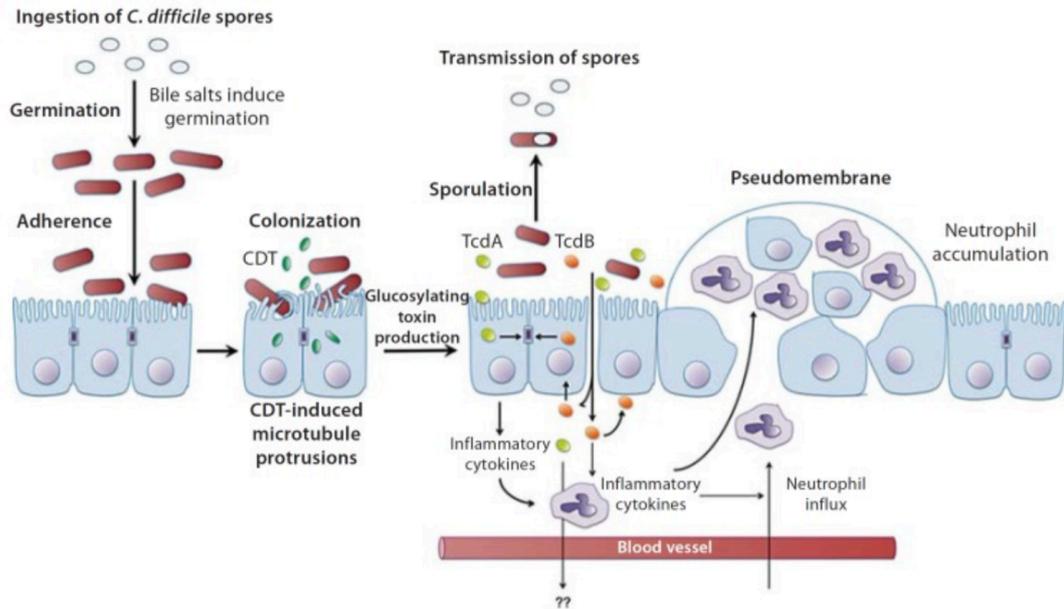
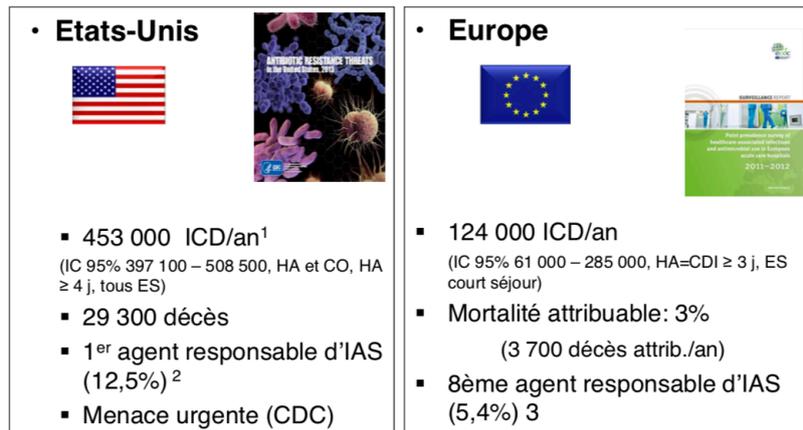


Figure V : Pathogenèse de *C. difficile* (2)

B. PATHOLOGIE : L'INFECTION À *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*

1. EPIDEMIOLOGIE

C. difficile est le principal agent entéropathogène responsable de diarrhée infectieuse nosocomiale de l'adulte. Les ICD génèrent un surcoût notable pour les systèmes de santé. En France, une ICD génère en moyenne 13 jours d'hospitalisation, soit un coût de 9695€ (14). Si on extrapole ces données grâce aux données de The Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP), le coût annuel des ICD aux États-Unis est compris entre 1,2 et 5,9 milliards de dollars américains.



¹Lessa , NEJM 2015, 372, 825; ²Magill SS, NEJM 2014; 370, 1198-208
³<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>

Figure VI : Poids des ICD en Europe et aux États-Unis (15)

En Europe, l'incidence est d'environ 124 000 cas par an, versus 453 000 cas par an aux États-Unis (Figure VI). En France, on estime l'incidence des ICD à 2,3 cas pour 10 000 patients par jour. La base nationale de PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) permet de fixer des objectifs et de standardiser les données pour le service public hospitalier et les établissements privés de soin. D'après cette base de donnée, entre 2010 et 2015, le nombre de séjours pour ICD a plus que doublé : il est passé de 3300/ an à 6800/ an (13).

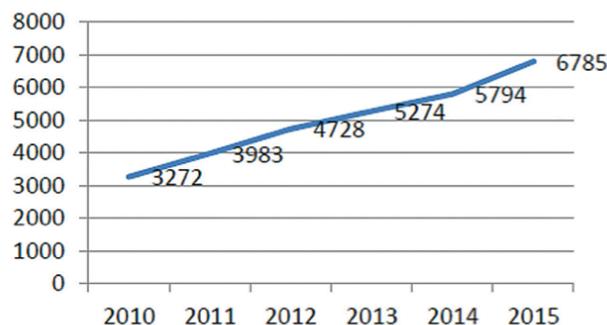


Figure VII : Nombre de séjours en établissements de santé pour ICD en France (8)

D'après l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), 3 à 26% des patients en unités de soins continus seraient colonisés par *C. difficile* sans présenter de symptômes et 5 à 7% des patients âgés en HAD (Hospitalisation À Domicile) (15). En parallèle, la prévalence de *C. difficile* dans les échantillons de selles examinés parmi des adultes asymptomatiques sans exposition récente à des centres de soin est <2% (15).

En 2010 aux États-Unis, parmi 711 hôpitaux de soins intensifs, dans 28 états d'après les mêmes standards de recensement, le taux d'ICD était de 7,4 patients pour 10 000 patients par

jour (15). Toujours d'après cette étude, l'incidence d'ICD est plus élevée chez les personnes âgées de plus de 65 ans, les femmes ainsi que les personnes à la peau blanche. Sur un total de 453 000 cas, 64,7% étaient associés aux soins, 37% se sont déclarés à l'hôpital, 36% sont apparus dans des établissements de soins de longue durée et 28% sont survenus en communauté mais également reliés aux soins (comme par exemple un échantillon prélevé en ambulatoire, une ICD déclenchée moins de 3 jours après une admission à l'hôpital ou encore un séjour avec nuits passées à l'hôpital dans les 12 jours précédents) (15).

Une enquête de prévalence sur les infections nosocomiales, menée par l'EIP (Emerging Infections Program) sur dix états aux États-Unis en 2011, a révélé que *C. difficile* représente l'agent pathogène le plus courant : 12,1% des infections nosocomiales aux États-Unis (15). En outre, dans un réseau du Sud-Est des États-Unis, l'ICD a dépassé les infections au *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), et est devenue la cause la plus fréquente d'Infection nosocomiale (15).

En Europe, l'incidence des ICD ne cesse d'augmenter, avec une augmentation de 70% de l'incidence en 6 ans : entre 2008 et 2014 (Figure VIII). Plus précisément, en France, l'incidence a augmenté de 17% par an entre 2009 et 2014 (Figure VIII). Cette augmentation est aussi corrélée à l'amélioration des techniques de diagnostic et à une plus grande sensibilisation des praticiens à l'ICD. En effet, lors de l'émergence des ICD au début des années 2000, des échantillons de selles étaient testés sans fondement, les méthodes diagnostiques n'étaient pas appropriées et les dénominateurs de calcul des ratios d'incidence n'étaient pas standardisés. La standardisation des méthodes de diagnostic et de surveillance des ICD au sein même d'un pays donné et entre les pays est nécessaire afin d'obtenir des données précises et fiables. L'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) a permis de poser une définition de l'Infection à *C. difficile* et fournit des conseils avisés concernant le diagnostic (16). Elle recommande la standardisation des méthodes de diagnostic et de surveillance, afin de détecter, contrôler et répondre aux changements d'épidémiologie de l'ICD, notamment pour le ribotype 027 (17).

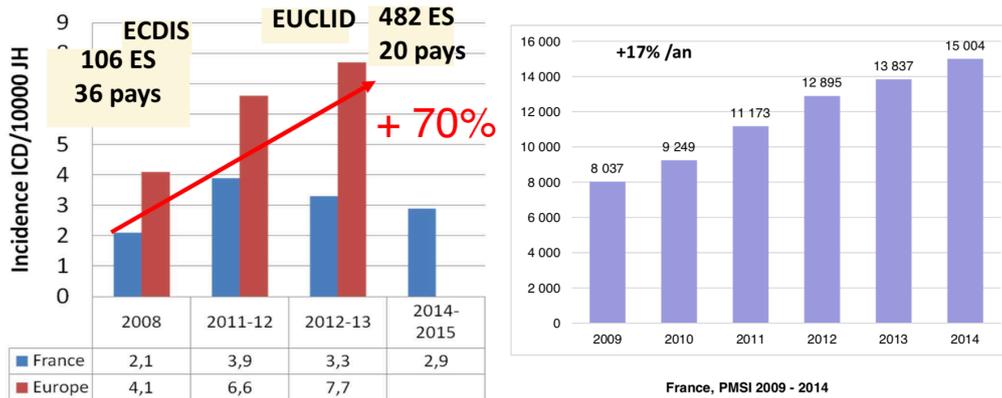


Figure VIII : Incidence des ICD en France et en Europe (14)

2. DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'ICD sera posé dès lors que le diagnostic clinique sera accompagné de preuves microbiologiques (recherche de *C. difficile* et de ses toxines).

a) Diagnostic clinique

Lors du diagnostic clinique, on observera :

1/. Des diarrhées simples post-antibiotiques liquides : échelle de Bristol : 5, 6 et 7 (Figure IX)

sans colite avérée, supérieures à 3 fois par jour, légère fièvre possible, avec une amélioration clinique en 2 à 3 jours après l'arrêt des antibiotiques. Il n'y a pas de glaires ni de sang visibles dans les selles, ni d'aggravation de l'état général.



Figure IX : Échelle de Bristol

2/. Des colites pseudomembraneuses :

Les diarrhées sont liquides, profuses mais non sanglantes en général avec une fréquence supérieure à 7 par jour. Elles sont accompagnées de fièvre dans 75% des cas et de douleurs abdominales. Une hyperleucocytose est fréquente avec un syndrome inflammatoire (augmentation sérique de la protéine C réactive). On observera également une déshydratation extracellulaire ainsi qu'une entéropathie exsudative. En procédant à une endoscopie, on décèlera des pseudomembranes sur le colon et le rectum, éparses ou confluentes, en fonction de l'avancée de la maladie. (Figure X). Les lésions sont aphtoïdes jaunâtres formées de débris cellulaires, de fibrine et de leucocytes (13).



Figure X : Photographie de colite pseudomembraneuse

De nombreuses complications peuvent survenir telles que l'iléus paralytique, le mégacolon toxique et une perforation colique. Elles représentent les critères d'une hospitalisation en Unité de Soins Intensifs (USI).

Tableau 2 : Différents critères de sévérité de l'ICD (10)

Critères de sévérité selon les experts américains	
ICD non sévère	Leucocytose < 15 G/l et créatininémie < 1,5x valeur de base
ICD sévère	Leucocytose > 15 G/l ou créatininémie > 1,5x valeur de base
ICD sévère compliquée	Hypotension ou choc ou iléus ou mégacôlon
Critères de sévérité selon les experts européens	
ICD sévère	Age > 65 ans ou comorbidités sévères ou patient aux soins intensifs ou immunodéficience ou Présence de ≥ 1 des critères suivants: Etat fébrile $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ Frissons Instabilité hémodynamique (y compris choc septique) Signes de péritonite Signes d'iléus Leucocytose > 15 G/l Créatininémie > 1,5x valeur de base Hyperlactatémie Colite pseudomembraneuse (endoscopie) Distension colique (CT-scan) Epaississement de la paroi colique (CT-scan) Densité de la graisse péricolique (CT-scan) Ascite sans autre cause

La sévérité des ICD a augmenté en parallèle avec l'augmentation de l'incidence des ICD associée au ribotype 027 dans les années 2000. La définition de la sévérité des ICD a varié au cours des années, en fonction des données de laboratoire, des résultats des examens physiques, des séjours en Unités de Soins Intensifs, des colectomies et/ou de la mortalité. Concernant les colectomies, les taux de colectomie signalés chez les patients hospitalisés atteints d'ICD pendant les périodes d'endémie varient de 0,3% à 1,3%, tandis que pendant les périodes d'épidémie, les taux de colectomie varient de 1,8% à 6,2% (15).

b) Diagnostic biologique

Concernant le diagnostic biologique, les tests seront effectués une seule fois sur les patients ayant des selles diarrhéiques après 3 jours d'hospitalisation. Les échantillons biologiques seront prélevés chez :

- les patients de plus de 2 ans avec diarrhées potentiellement infectieuses (40 à 80% des nourrissons de plus de 6 mois sont porteurs asymptomatiques en dépit de la présence de la toxine)
- les patients de plus de 65 ans
- et ceux de moins de 65 ans chez qui le diagnostic clinique justifie le prélèvement.

Une seule coproculture sera réalisée avant traitement de la potentielle ICD, il n'y a pas de test de contrôle car la clairance de la toxine est comprise entre 6 à 10 jours. En effet, la culture est positive chez 56% des patients 1 à 4 semaines après le traitement.

Le diagnostic biologique est découpé en 3 méthodes différentes permettant de mettre en évidence la présence de la bactérie ou de ces toxines : Le test immunoenzymatique, le test de cytotoxicité des selles et la culture (Figure XI).

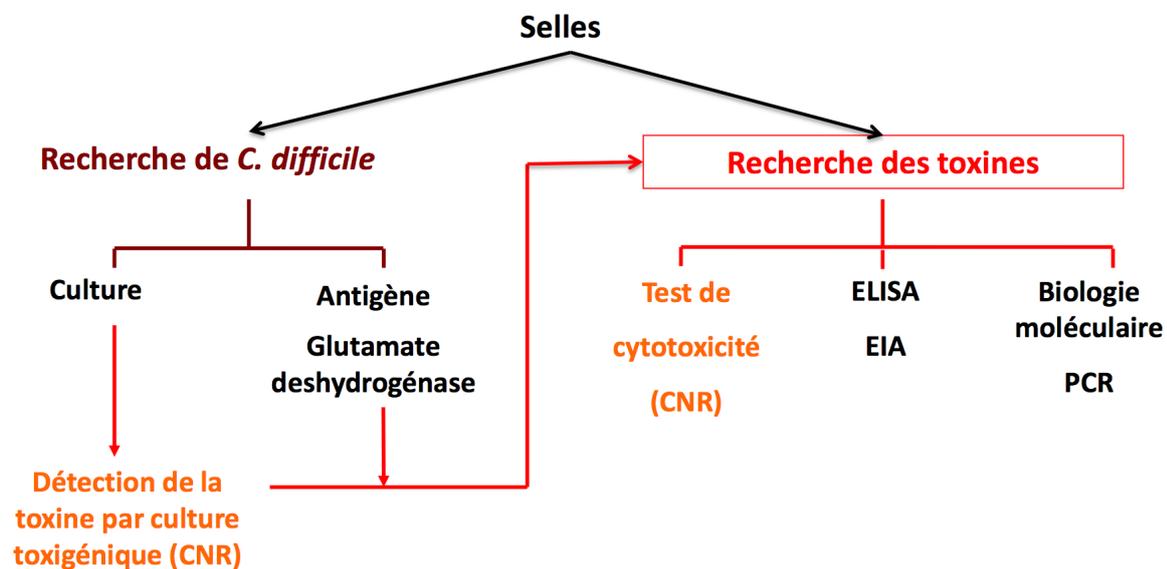


Figure XI : Méthodes de détection dans les selles

La GDH et la culture permettent de rechercher la bactérie C. difficile. Les tests de cytotoxicité, les tests ELISA et la PCR mettent en évidence les toxines produites par C. difficile.

- **La recherche de *C. difficile***
 - GDH : Glutamate DesHydrogenase

Ce test recherche l'enzyme métabolique « Glutamate DesHydrogenase » présente chez tous les ribotypes de *C. difficile*. C'est un test de dépistage qui possède une forte sensibilité et une bonne Valeur Prédictive Négative (VPN) permettant d'exclure l'infection à *C. difficile*. Ce test indique la présence de souches de *C. difficile* mais ne permet pas de les différencier ni de détecter la présence de toxines ou non. Il est utilisé en première intention et est à compléter par d'autres analyses. Le test à la GDH offre un résultat rapide, et est peu coûteux (Figure XII).

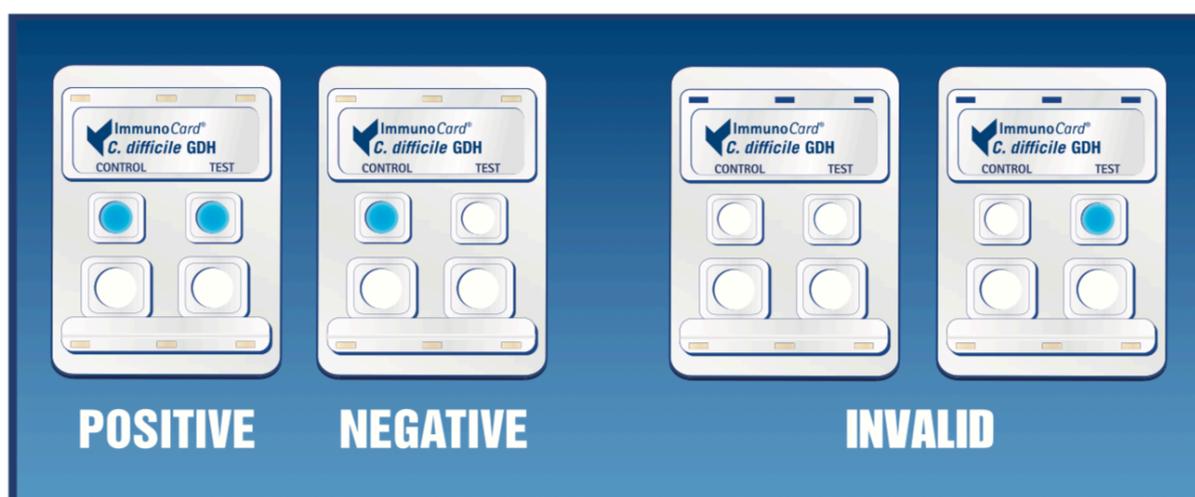


Figure XII : Exemple de test de dépistage de la GDH (18)

- Par culture

L'objectif est de sélectionner en culture les souches de *C. difficile* potentiellement impliquées dans l'infection. Les selles peuvent être prétraitées par un chauffage ou par un choc à l'alcool afin de diminuer la flore fécale naturelle, surtout lorsqu'un milieu de culture non sélectif est utilisé. L'échantillon est mis en culture pendant minimum 48h en anaérobiose sur un milieu chromogène ou sur des géloses enrichies (base cœur-cervelle, sang de mouton, digestion peptidique de tissu animal, sucres ...) pour favoriser la croissance de *C. difficile* qui est une bactérie exigeante. Les milieux doivent être également sélectifs afin d'éliminer la flore fécale abondante. Pour cela, les géloses utilisées contiennent des antibiotiques limitant la pousse des autres bactéries de la flore digestive. Ils sont le plus souvent basés sur l'association CCFA cyclosérine-cefoxitine-fructose agar (18). Les colonies de *C. difficile* ont un aspect très caractéristique en « cire de bougie », avec une odeur de crottin de cheval. Ces colonies suspectes doivent être identifiées pour affirmer la présence de *C. difficile*.

- **La recherche de toxine**

- Par Dosage immuno-enzymatique (EIA) :

Cette technique permet de détecter la présence des toxines A et B de manière simultanée. Parmi les méthodes EIA, la méthode ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) est la plus utilisée. Cette technique est rapide et peu coûteuse. Sa spécificité est élevée mais la sensibilité est faible.

- Test de cytotoxicité par culture cellulaire

Ce test détecte directement les toxines de *C. difficile* sur les échantillons de selles fournis. Lors de la culture cellulaire, on observera des modifications biochimiques, métaboliques et morphologiques sur les cellules (appelé effet cytopathique, ECP). On ajoutera par la suite des anticorps anti-toxines afin de neutraliser cet effet, ce qui confirmera ce test (18). Il permet de détecter la présence de toxines libres dans les selles et donc de déceler ou non une ICD. Néanmoins, ce test n'est pas utilisé en routine, mais plutôt au sein des CNR (Centres Nationaux de Références).

- Par Polymerase Chain Reaction (PCR)

Ce test moléculaire, disponible depuis 2010 est le test de référence (19). L'amplification cible les gènes codant les toxines A et B (*tcdA* et *tcdB*), ainsi que la toxine binaire (*cdtA* et *cdtB*). Cette méthode est très rapide et sensible. Il faut cependant faire attention au sur-diagnostic car il ne donne pas d'information concernant la production *in vivo* de toxines, et également aux mutations des gènes qui pourraient entraîner des faux négatifs (19).

Actuellement, des algorithmes à deux ou trois étapes sont recommandés, mais non standardisés, afin d'optimiser sensibilité, spécificité, délais et coûts. La Figure XIII propose deux algorithmes différents correspondant aux instances européennes et américaines. Ainsi, le test de GDH est le premier test effectué. S'il est négatif, l'ICD est écartée. S'il est positif, d'autres tests sont alors réalisés afin de confirmer ce dépistage. On peut alors effectuer un test immuno-enzymatique afin de rechercher les toxines de *C. difficile*, ou une PCR afin de détecter les gènes codant pour les toxines A, B, et la toxine binaire, ou encore un test de cytotoxicité (surtout effectué au CNR).

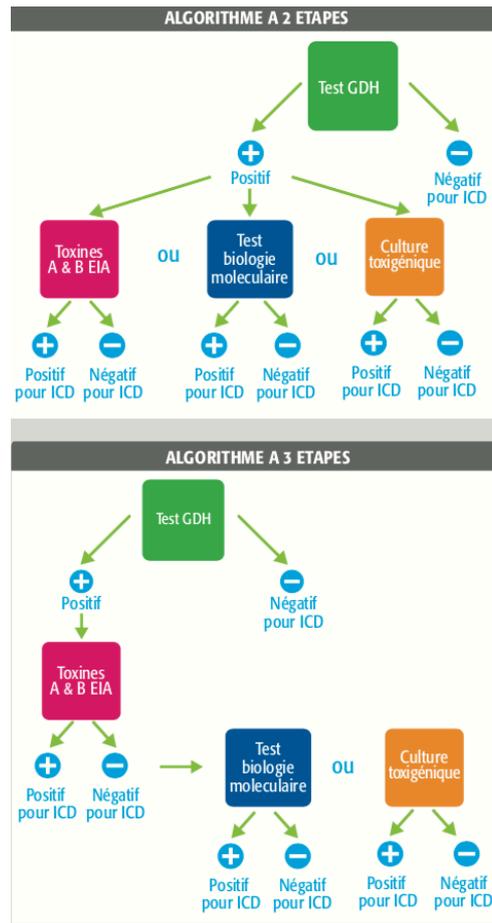


Figure XIII : Algorithmes recommandés pour le diagnostic des ICD en laboratoire (12)

Une ICD se définit par la clinique, ainsi que la mise en évidence microbiologique de *C. difficile* toxigène. Il existe également une méthode de coloration au bleu de méthylène sur prélèvement de selles qui mettent en évidence les leucocytes fécaux, ce qui permet de savoir s'il s'agit d'une diarrhée inflammatoire ou non. Cependant, cette technique ne permet pas d'identifier spécifiquement *C. difficile* car il peut aussi s'agir d'autres bactéries.

3. TRANSMISSION, PREVENTION DE L'INFECTION

C. difficile se transmet de manière oro-fécale, manuportée : les mains se contaminent via les selles ou via l'environnement des patients infectés, les spores sont alors ingérées par le patient et atteignent l'intestin. Si les individus sains présentent une flore intestinale qui permet d'éviter à *C. difficile* de proliférer, lorsque l'équilibre de la flore est perturbé, *C. difficile* peut se multiplier et produire des toxines qui provoquent une infection à *C. difficile*.

C. difficile se transmet principalement lors d'une hospitalisation, ou dans un établissement de soin, en raison de la forte dissémination autour des patients. En effet, un patient peut acquérir une ICD après 4 jours passés dans la même chambre qu'un patient déjà infecté (20). Des mesures d'hygiène sont par conséquent nécessaires dans les établissements de soin afin d'éviter toute propagation de l'infection, de manière directe ou croisée. Ces mesures comprennent entre autres l'isolement en chambre individuelle du patient, avec ses propres sanitaires, sans possibilité de visites de ses proches, afin d'éviter une contamination des autres patients, ou du personnel.

En effet, via sa forme sporulée, *C. difficile* résiste à l'acide gastrique, mais aussi aux désinfectants classiques, aux solutions hydro-alcooliques, à la chaleur ainsi qu'à la dessiccation. Le personnel médical ainsi que le patient laveront leurs mains à l'aide d'un savon doux liquide afin d'éliminer les spores, puis, après le séchage, ils frictionneront tout de même leurs mains avec une solution hydro-alcoolique afin d'éliminer toute autre bactérie. Sa résistance et sa très forte dissémination peuvent entraîner des épidémies notamment dans des services à risque tels que la réanimation, les maladies infectieuses, la gériatrie ou encore l'hématologie. De ce fait, dès que le diagnostic d'ICD est positif, les professionnels de santé doivent être prévenus, tout comme le patient, sa famille et ses visiteurs. L'ICD du patient est reportée dans son dossier médical mais aussi sur la porte de sa chambre. Afin de se protéger, et de protéger les autres patients, le personnel médical portera des gants de manière obligatoire, ainsi qu'une sur-blouse à manches longues (jetés avant la sortie de la chambre dans un sac DASRI, lui-même vidé plusieurs fois par jour afin d'éviter le stockage des déchets dans la chambre du patient). Le Réseau national de prévention des affections associées aux soins a par ailleurs publié une fiche de conduite à tenir chez les porteurs de *C. difficile* en période de diarrhées ([Figure XIV](#)).

La période de colonisation initiale par *C. difficile* et l'émergence de l'infection à *C. difficile* était estimée à 2 à 3 jours. Cependant, d'après les dernières mises à jour de l'IDSA, la période d'incubation serait plus longue et estimée à plus d'une semaine (15). Lorsqu'au moins 2 patients sont diagnostiqués, et pour les cas sévères, un signalement est adressé à l'ARS.

Entretien des chambres

Bionettoyage des chambres (sol et surfaces) au moins 1 fois par jour, en insistant tout particulièrement sur les surfaces horizontales (adaptables, paillasses, ...), les surfaces fréquemment touchées (poignée de porte, barrière de lit, dispositifs pour appel des soignants, téléphone, ...), les surfaces visiblement souillées et les sanitaires
Séquence en 3 temps :



Nettoyage avec un produit détergent



Rinçage à l'eau



Désinfection des sols et surfaces avec une solution d'eau de Javel à 2,6% diluée au 1/5^{ème} (cf. encadré ci-dessous)



Laisser sécher pour obtenir un temps d'action de **10 mn**

Rincer obligatoirement les surfaces en inox après javellisation

Nettoyage et désinfection à l'Eau de Javel (mêmes concentration et temps de contact) **de l'équipement réutilisé** entre deux résidents (en particulier soulève-malade, matériel de rééducation)

Eau de Javel à 0,5% : solution à 2,6% diluée au 1/5^{ème}



9,6%

Si utilisation de **berlingots de 250ml (solution à 9,6%)** :

- 1- dilution dans un flacon de 1 litre (berlingot de 250ml + 750ml d'eau froide pour obtenir une solution de 1 litre à 2,6%),
- 2- puis nouvelle dilution au 1/5^{ème} (1 litre de la solution préparée dans 4 litres d'eau)



2,6%

Si utilisation de **bidons de 1 ou 2 litres (solution à 2,6%)** :

- dilution directe au 1/5^{ème} (1 litre du bidon dans 4 litres d'eau)

Figure XIV : Conduite à tenir chez les porteurs de *C. difficile* en période de diarrhées (19)

4. FACTEURS DE RISQUE ET DE RECIDIVES

a) Facteurs de risque

En Février 2020, l'IDSA a publié un article concernant les **choix d'antibiotiques** prescrits ainsi que leurs durées d'utilisation, par rapport au risque d'ICD (15). L'étude a été menée au Canada, entre 2012 et 2017, sur 82592 patients de 66 ans et plus, dans des maisons de retraite. Cette étude montre que l'usage d'antibiotiques est le premier facteur de risque de développement d'ICD dans les 90 jours suivant la prise.

Tableau 3 : Classification des antibiotiques en fonction de leur implication dans les ICD

Fréquemment associés	Occasionnellement	Rarement
Amoxicilline Céphalosporines Clindamycine Fluoroquinolones → 027	Bactrim Tétracyclines Sulfamides Macrolides	Aminosides Métronidazole Vancomycine

En effet, certaines classes d'antibiotiques sont plus à risque telles que les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} générations, les fluoroquinolones et la clindamycine (15). Cependant, peu d'études ont examiné précisément quels antibiotiques au sein de ces classes sont les plus impliqués. Comme nous pouvons l'observer via la Figure XV, lors d'un traitement de 7 jours, les antibiotiques à plus hauts risques étaient la céfixime (céphalosporine de 3^{ème} génération), la clindamycine (lincosamide), la moxifloxacin (fluoroquinolone), ainsi que l'association amoxicilline-acide clavulanique (pénicilline).

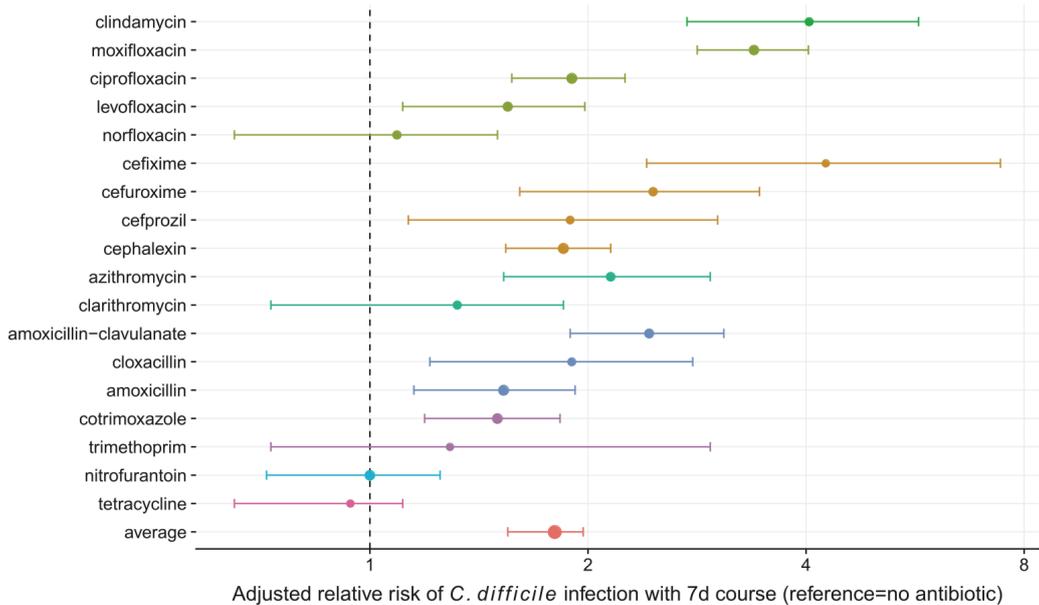


Figure XV : Risque relatif d'ICD au 7ème jour d'antibiothérapie en fonction des antibiotiques utilisés (21)

Concernant les fluoroquinolones, lors d'un traitement de 7 jours, la moxifloxacine engendre plus de risque d'ICD que la ciprofloxacin ou la levofloxacine. Toujours lors d'un traitement de sept jours, la ciprofloxacin engendre 89% de risque en plus que la nitrofurantoine, la moxifloxacine 121% de risque en plus que l'amoxicilline et la clindamycine résulte en 112% de risque en plus que la cloxacilline (21).

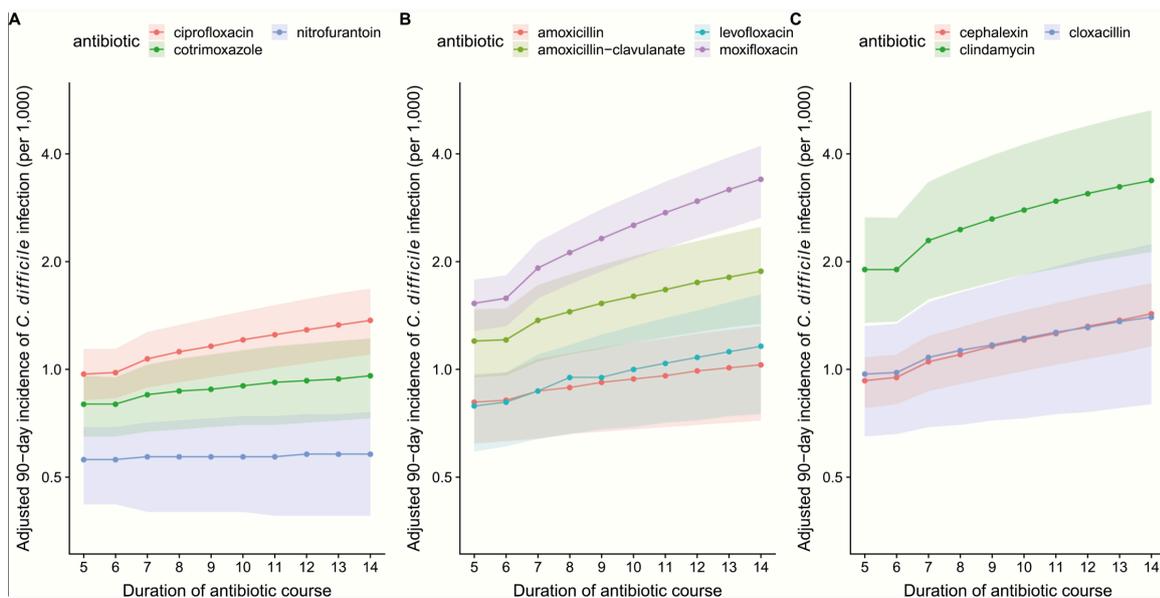


Figure XVI : Incidence d'ICD pour 1000 résidents en fonction des traitements antibiotiques utilisés. (21)

Le facteur de risque d'ICD est modifiable en fonction de la molécule utilisée mais aussi du **temps d'exposition**. Un traitement de 14 jours d'antibiotiques (mono-antibiothérapie) dans les 90 jours précédant le déclenchement de l'ICD est associé à une augmentation de risque d'ICD de 27%. Un traitement de 5 jours engendre 9% de risque en moins d'ICD par rapport à un traitement de 7 jours. Ainsi, chaque jour d'exposition supplémentaire à un antibiotique augmente le risque d'ICD. (Figure XVI) Cependant, comme nous pouvons le constater sur la Figure XVI, les résultats peuvent être hétérogènes en fonction des antibiotiques. En effet, l'emploi de la nitrofurantoïne n'accroît pas le risque de déclencher une ICD de manière considérable, contrairement à l'antibiothérapie par moxifloxacine, pour laquelle le risque d'ICD est très élevé lorsque la durée du traitement est importante (21).

En conclusion, afin de minimiser le risque d'ICD, quand les antibiotiques sont nécessaires, il est préférable que le prescripteur évite les antibiotiques les plus à risque (tels que la céfixime, la clindamycine, la moxifloxacine, l'amoxicilline-acide clavulanique) et traite le moins longtemps possible, lorsque cela est envisageable (21).

D'autres facteurs sont en lien avec le risque d'ICD : traitement par IPP (diminuant l'acidité gastrique), les comorbidités, l'âge > 65 ans, l'hospitalisation de longue durée, ainsi que l'hospitalisation en unités de soins intensifs et l'immunodéficience. Ces différents facteurs et leurs rôles dans l'établissement d'une ICD seront repris plus tard dans le manuscrit. A l'échelle collective, les déplacements des patients infectés dans leur environnement, la résistance des spores sur les surfaces inertes et la promiscuité des patients favorisent la transmission d'ICD.

b) Facteurs de récurrences

Une récurrence d'ICD est définie comme un épisode symptomatique d'ICD, avec test biologique positif apparaissant 2 à 8 semaines après une première ICD (15). Après un premier épisode d'ICD, 25% des patients feront une récurrence dans les quatre semaines suivant le premier épisode. Parmi les patients ayant fait un 2^{ème} épisode d'ICD (donc 1^{ère} récurrence), 45 à 65% feront d'autres récurrences. Ainsi, le taux de récurrence augmente avec le nombre de récurrences (Figure XVII).

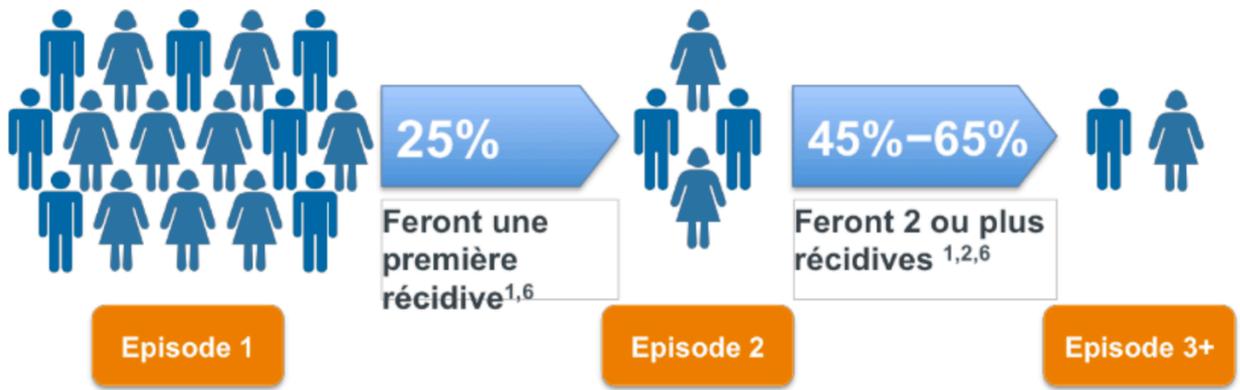


Figure XVII : Pourcentage de risque de récurrences d'ICD en fonction du nombre d'épisodes d'ICD ayant déjà eu lieu (21).

Certaines tranches de population sont plus à risque de récurrences que d'autres. C'est le cas des personnes âgées de plus de 65 ans (Figure XVIII). A partir du 5^{ème} jour après le dernier jour de traitement antibiotique pour l'ICD, les courbes divergent : le nombre de patients de plus de 65 ans n'ayant pas de récurrence diminue avec le temps plus fortement que les patients plus jeunes. Les récurrences d'ICD sont plus fréquentes chez les patients âgés.

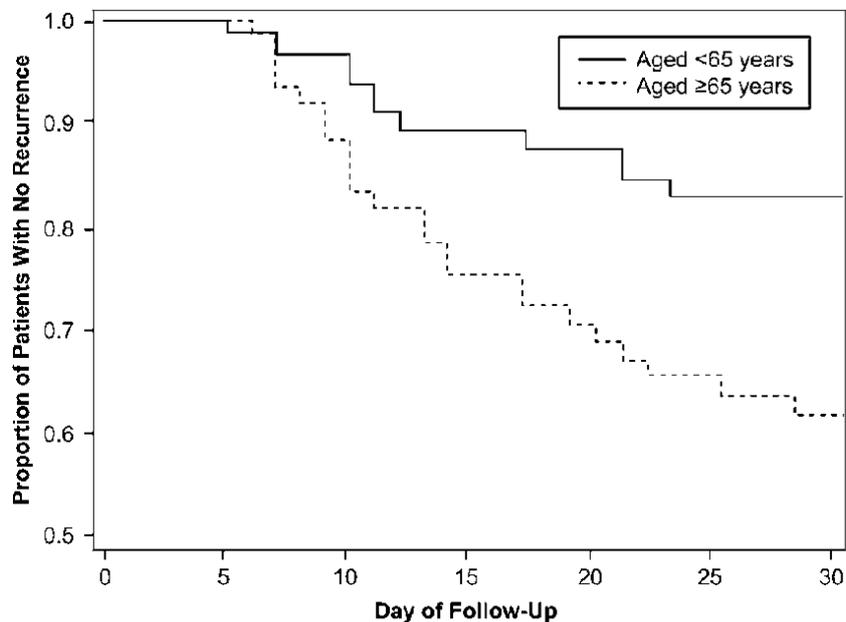


Figure XVIII : Délai de récurrence d'ICD en fonction de l'âge des patients (21)

Ainsi, l'âge (> 65 ans), des antécédents d'ICD, l'utilisation d'IPP, l'utilisation d'antibiothérapies, les comorbidités du patient, la sévérité de l'infection initiale, une hyperleucocytose > 15G/L, ainsi que le type de souche (les souches hypervirulentes telles que la souche BI/NAP1/027) sont des facteurs de risque de récurrences.

Les récurrences d'ICD sont associées à une augmentation de 33% du risque de mortalité à 180 jours, par rapport aux patients sans récurrences (15). Selon une étude menée en Europe en 2008, 22% des patients atteints d'une infection à *C. difficile* décèdent dans les 3 mois suivant le début de l'infection, dont 2% d'une cause directement liée à l'infection. En France, 4% des patients meurent dans le mois suivant l'infection (14).

PARTIE II :
LE MICROBIOTE
INTESTINAL

II. LE MICROBIOTE INTESTINAL

A. HISTOIRE DU MICROBIOTE

On peut estimer que les prémices de la microbiologie remontent à l'Antiquité. En Égypte ancienne, on décrivait les maladies comme dues à des pathogènes invisibles, que l'on imaginait dans l'air, dans l'eau mais aussi à l'intérieur du corps. Hippocrate, au IV^{ème} siècle avant JC, considéré comme le père de la médecine, invente le terme de « miasmes », du grec ancien μιάσμα : « pollution » (22). Au III^{ème} siècle avant JC, on évoque pour la première fois le terme de « contagion » dans un recueil de questions/réponses en partie rédigé par Aristote, en Grèce.

La théorie de la purgation, du latin « purgo, are » nettoyer et du grec « emes » : je vomis est également répandu dès la Grèce Antique. Elle est aussi appelée « catharsis » du grec κάθαρσις « purification, séparation du bon avec le mauvais ». Les Hommes étaient traités par des lavements ou à l'aide de vomitifs. D'abord employée pour des motifs religieux à des fins de purification de l'âme, notamment pour Platon, la purgation permet de séparer l'âme de l'ignorance ; elle est ensuite utilisée par Aristote dans le cadre de la théorie des humeurs.(23) En effet, selon Aristote, Hippocrate et Galien, l'état de santé est dépendant de quatre humeurs (sang, pituite, bile jaune, atrabile), elles-mêmes dérivées des quatre éléments (feu, air, terre, eau). Une bonne santé est synonyme d'équilibre entre ces humeurs. Si un patient est malade, c'est probablement qu'une des humeurs est présente en trop grande et qu'elle doit être évacuée : c'est le principe de la purge. (24) Cette théorie de la purge sera présente jusqu'au XIX^{ème} siècle. A partir du XVI^{ème} siècle, grâce aux autopsies, on comprend que la présence des vers intestinaux n'est pas une conséquence hasardeuse de la maladie, mais peut plutôt en être la cause. Ainsi, depuis l'Antiquité, les intestins sont au centre des pathologies et de leurs traitements (25).

En 1683, Antoine Van Leeuwenhoek utilise le microscope, inventé un siècle plus tôt, afin d'observer le monde qui l'entoure. Il découvre alors des microorganismes qu'il nomme « animalicules ». Il faudra cependant attendre le XIX^{ème} siècle et notamment 1860 avant de trouver une trace du concept de symbiose dans l'histoire. C'est P.J Van Beneden qui rompt la pensée unique du parasitisme. Il évoque le terme de « commensal » qui signifie littéralement en latin « compagnon de table » et établit qu'une espèce peut être aussi bien commensale qu'en symbiose avec une autre. En 1879, Anton de Bary propose pour la première fois le terme de

« symbiose », en se basant sur le principe du vivre ensemble. On retrouvera les termes « parasitisme », « symbiose, et « commensale » dans les annales de l'institut Pasteur à la fin du XIX^{ème} siècle.

Le terme « microbe » est également inventé à cette époque, et désigne les espèces observables grâce au microscope. Puis, on observe pour la première fois les notions de levures et de bactéries. En 1857, Louis Pasteur découvre la fermentation lactique avec le lait aigri, puis Lister isole *Bactericum lactis* dans le lait fermenté. Les prémices de la microbiologie s'intéressent alors principalement aux processus de fermentation. En 1882, un médecin allemand R.Koch, découvre la bactérie responsable de la tuberculose : *Mycobacterium tuberculosis*, celle-ci est alors nommée Bacille de Koch. Au XIX^{ème} siècle, il s'intéresse à la causalité entre une bactérie et la maladie qu'elle engendre. Selon lui, la présence d'une bactérie chez un Homme ne suffit pas à la rendre responsable d'une pathologie donnée (26). En 1890, il rédige alors les Postulats de Koch, et établit des critères permettant de déterminer si un micro-organisme est ou non responsable d'une maladie :

- Le micro-organisme doit être présent en abondance dans tous les organismes souffrant de la maladie, mais absent des organismes sains.
- Ce micro-organisme doit pouvoir être isolé et croître en milieu de culture pur (ne contenant que ce seul microbe).
- Le micro-organisme cultivé doit déclencher la même maladie chez un animal de laboratoire sensible.
- Le micro-organisme doit être à nouveau isolé du nouvel organisme hôte rendu malade puis identifié comme étant identique à l'agent infectieux original (27).

Ces derniers ont néanmoins montré certaines limites, comme par exemple le fait que certains microorganismes ne poussent pas en culture, ou encore qu'il n'existe pas de modèle animal.

Le XIX^{ème} siècle marque un tournant dans l'histoire, avec l'essor de la flore intestinale aujourd'hui appelé microbiote intestinal. En 1885, T. Escherich décrit *Bactericum coli communior* qui deviendra *Escherichia coli*, du nom du scientifique l'ayant mise en exergue, et découvre les effets bénéfiques que cette bactérie peut avoir dans la digestion. Puis H. Tissier, de l'Institut Pasteur, découvre l'omniprésence des Bifidobactéries dans les intestins des enfants allaités, par rapport à ceux nourris via du lait artificiel. Il observe que les enfants ayant beaucoup de Bifidobactéries (ceux allaités au sein maternel) souffrent moins de diarrhées que les autres.

Il en déduit le rôle protecteur des Bifidobactéries dans les diarrhées infantiles. Tissier décrit aussi des différences au niveau de la flore intestinale en fonction des différents régimes alimentaires des individus.

De son côté, E. Metchnikoff, zoologue et prix Nobel de physiologie et de médecine en 1883 reste le précurseur du microbiote. Après des travaux sur le Choléra, il observe que certains patients (dont lui-même) se portent bien après l'inoculation du *Vibrio Cholerae* et que d'autres non. Il attribue ses différences de réactions aux microbes intestinaux, et introduit la notion de « flore favorisante » et de « flore empêchante ». Dans ses travaux à l'institut Pasteur, on peut constater ses études sur les intestins de scorpions, de lapins, ou encore de roussettes. Il intervient également dans la découverte du Bacille bulgare dans le lait fermenté et l'associe à une bonne santé. Pour lui, les populations consommatrices régulières de ces laits fermentés sont en meilleures santé, et il attribue cet état aux bactéries présentes dans ces laits fermentés.

Ainsi, aujourd'hui, le microbiote, représente l'ensemble des bactéries, virus, et levures vivant dans un milieu déterminé (28). Chaque microbiote diffère en termes de composition avec certaines particularités des microorganismes qui le compose. Il existe différents microbiotes associés à l'Homme : le microbiote intestinal, le microbiote vaginal, le microbiote cutané, le microbiote buccal, le microbiote pulmonaire... Dans ce travail de thèse, nous aborderons principalement le microbiote intestinal, et les bactéries qui le composent.

On estime que le microbiote intestinal est composé de plus de 3 millions de gènes, et de 500 espèces anaérobies différentes (29). Un individu de taille moyenne détiendrait alors 2 kgs de son poids en bactéries intestinales, soit plus que son cerveau (30). En 2008, une étude menée par l'INRA : MétaHit, utilise les méthodes de séquençage de pointe sur les échantillons de selles de 124 personnes, afin de déterminer les liens entre les gènes bactériens et la santé humaine. L'objectif est d'identifier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux. Cette étude a permis de mettre en évidence 540 Go de séquence d'ADN microbien, ce qui correspond à 200 génomes humains ; ainsi que 3,3 millions de gènes différents, soit 150 fois plus que notre propre génome. Une personne est donc en moyenne porteuse de plus de 540 000 gènes microbiens et 40% des gènes trouvés dans un individu seront retrouvés dans la moitié de la population (31). MétaHit a permis de révéler pour la première fois la richesse de notre microbiote intestinal, et de comprendre la notion de microbiote altéré, par exemple lors de traitements ou de maladies, grâce à une trame découverte de microbiote sain (30).

B. MÉTHODES D'ÉTUDE

La **culture bactérienne** est la méthode la plus ancienne d'analyse du microbiote intestinal. Longtemps désignée comme méthode de référence, la culture bactérienne ne l'est aujourd'hui plus. En effet, 80% des bactéries présentes dans notre tube digestif ne sont pas cultivables *in vitro* via les méthodes de culture standards. Cette approche a permis de mettre en évidence les espèces dominantes.

La culture est encore utilisée en routine dans les établissements hospitaliers, sur prélèvements de selles non invasifs, pour évaluer l'impact d'antibiothérapies, mais cela reste long et fastidieux. Cependant, depuis quelques années, la culture de microorganismes connaît un essor nouveau. En effet, de nouvelles méthodes sont apparues (milieux enrichis, anaérobiose, etc...) permettant la mise en culture de ces bactéries non cultivables, dites exigeantes. De plus, l'avènement d'une méthode de spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation/Time Of Flight) a permis de simplifier l'identification des espèces en un temps restreint et de manière moins coûteuse (32). C'est ainsi qu'est née la « **culturonomics** » qui combine la culture microbienne avec utilisation de milieux spécifiques (milieux nutritifs adaptés, antibiotiques ciblés sur les espèces dominantes, afin de sélectionner les minoritaires...), et l'utilisation de MALDI-TOF (29).

Depuis la fin du XXème siècle, de nouvelles techniques sont apparues : ce sont les méthodes d'analyse moléculaire, basées sur le séquençage de l'ARN 16S. Le gène codant pour la petite sous-unité 16 de l'Acide RiboNucléique Ribosomal (ARNr 16S) est utilisé du fait de sa structure, très conservée chez toutes les bactéries. L'ARN ribosomique 16S est constitué d'approximativement 1500 nucléotides, de 9 régions hypervariables selon les différentes espèces bactériennes, séparées par des régions conservées entre les espèces (Figure XIX).

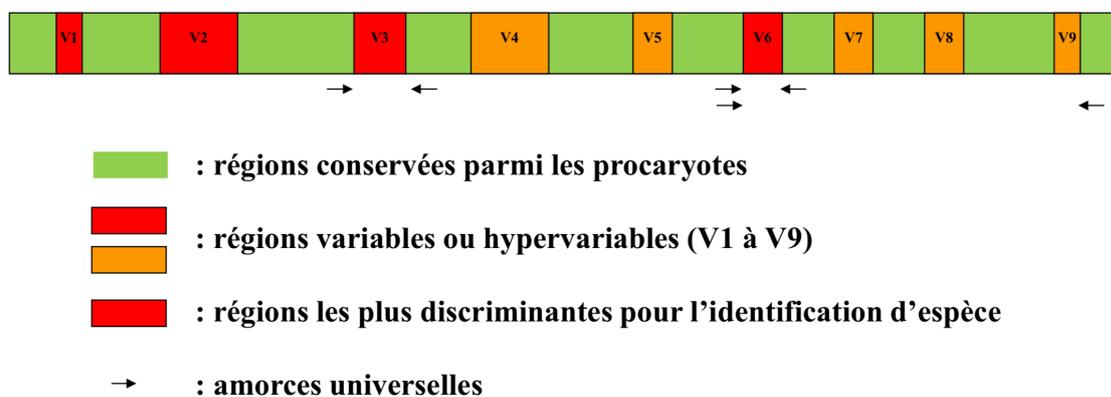


Figure XIX : Alternance des séquences conservées et variables des gènes de l'ARNr 16S (28)

Le principe de la PCR quantitative est d'amplifier le gène de l'ARNr16S *in vitro*, avec des amorces spécifiques, de façon à ce qu'il soit ensuite révélé, séquencé, quantifié et comparé à des séquences disponibles dans des banques de données, aujourd'hui extrêmement développées (33). C'est notamment le projet MetaHit, qui, en utilisant ces techniques, a permis de constituer une base de données constituées des gènes du métagénome intestinal. Ces techniques permettent une augmentation de la sensibilité et un gain de temps (34).

Ces méthodes présentent cependant des biais et limites à ne pas négliger, comme par exemple le choix des amorces, qui rend les résultats peu reproductibles au sein d'un même laboratoire, ou encore le biais de profondeur. En effet, les espèces présentes à des concentrations inférieures à 10^5 ou 10^6 bactéries/gramme de selles ne sont pas détectées par l'analyse métagénomique. Or, les espèces pathogènes telles que *Salmonella typhi* ou *Yersinia enterocolitica* sont présentes en très faibles concentrations (32). De même, les bactéries sont détectées sans que l'on puisse savoir si elles sont viables ou non viables (35). Ainsi, les méthodes moléculaires et la culturomics sont complémentaires.

C. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote intestinal est principalement composé de 4 phyla (Figure XX):

- **Firmicutes** : Lactobacilles et Entérobactéries productrices de butyrate
- **Bactéroidetes** : ce phylum a la capacité de dégrader les glycanes complexes. La majorité des microbiotes intestinaux sont en majorité composés de *Bactéroides*.
- **Actinobacteria** : ce phylum comprend les *Bifidobactéries*.
- **Proteobactéria** : ce phylum comprend les *Escherichia*, ainsi que les *Akkermansia* qui dégradant les mucines

D'autres phyla sont également présents : *Cyanobacteria*, *Eusobacteria*, *Lentisphaera*, *Spirochaetes*, *Euryarchaeota*...(34) Les phyla Firmicutes et Bactéroidetes sont les plus présents : les Firmicutes représentent 60 à 75% du microbiote intestinal et les Bactéroidetes 30 à 40% (36).

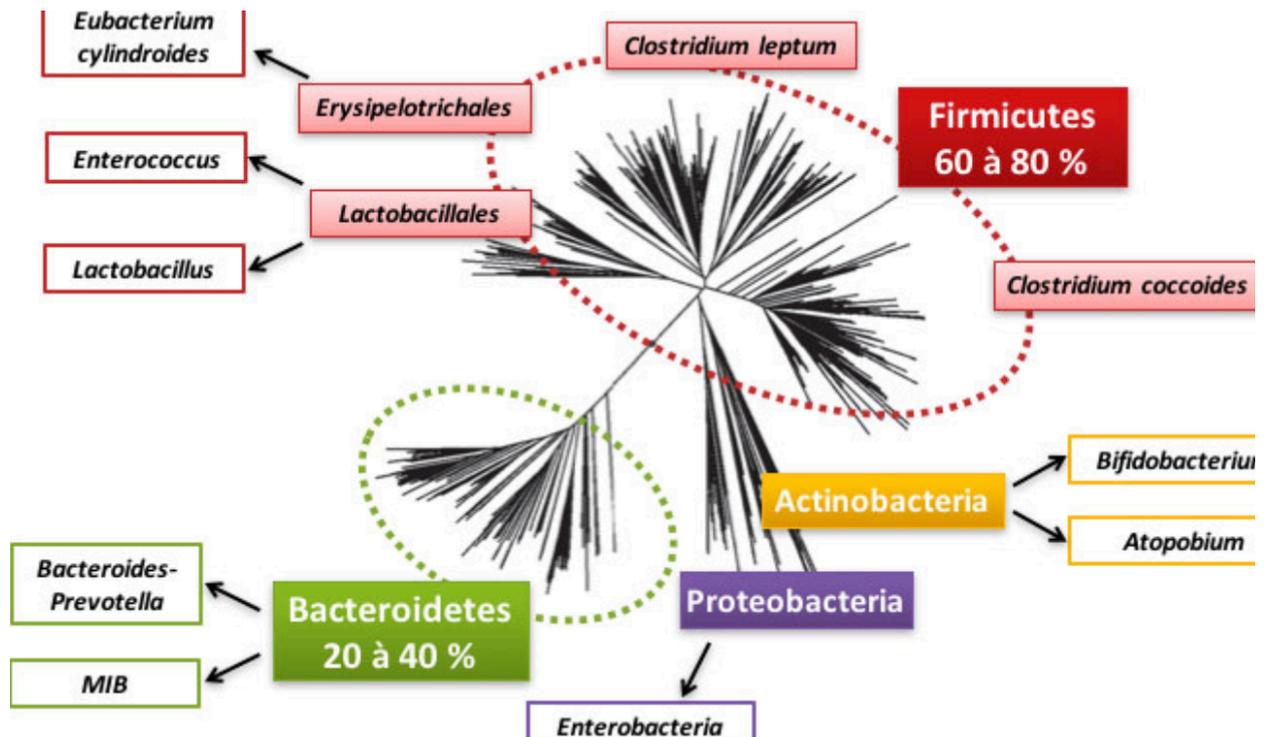


Figure XX : Les différents phyla du microbiote intestinal chez l'adulte (37)

Le microbiote intestinal est le plus important des microbiotes d'un point de vue quantitatif (environ 10^{14} bactéries : soit cent mille milliards de bactéries) et est composé majoritairement de bactéries anaérobies présentes dans le colon (Figure XXI). Le gradient d'oxygène présent le long du tractus intestinal s'accompagne d'un gradient de pH. Ainsi, les 10^{14} bactéries du microbiote intestinal sont réparties comme tel :

- 10^3 bactéries/mL entre l'estomac et le duodénum. Avec un pH compris entre 2 et 5, se trouve avec principalement *Helicobacter* mais aussi *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Enterococcus*.
- 10^4 à 10^7 bactéries/mL entre le jéjunum et l'iléum. Avec un pH compris entre 7 et 9 sont principalement recensés des *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Enterococcus* au niveau du Jéjunum, ainsi qu'au niveau de l'Ileum mais avec l'apparition des Entérobactéries.
- 10^{11} à 10^{12} bactéries/mL dans le colon avec un pH compris entre 5 et 7. Cette zone anaérobie présente une diversité importante de population avec 500 à 1000 espèces différentes dénombrées (35).

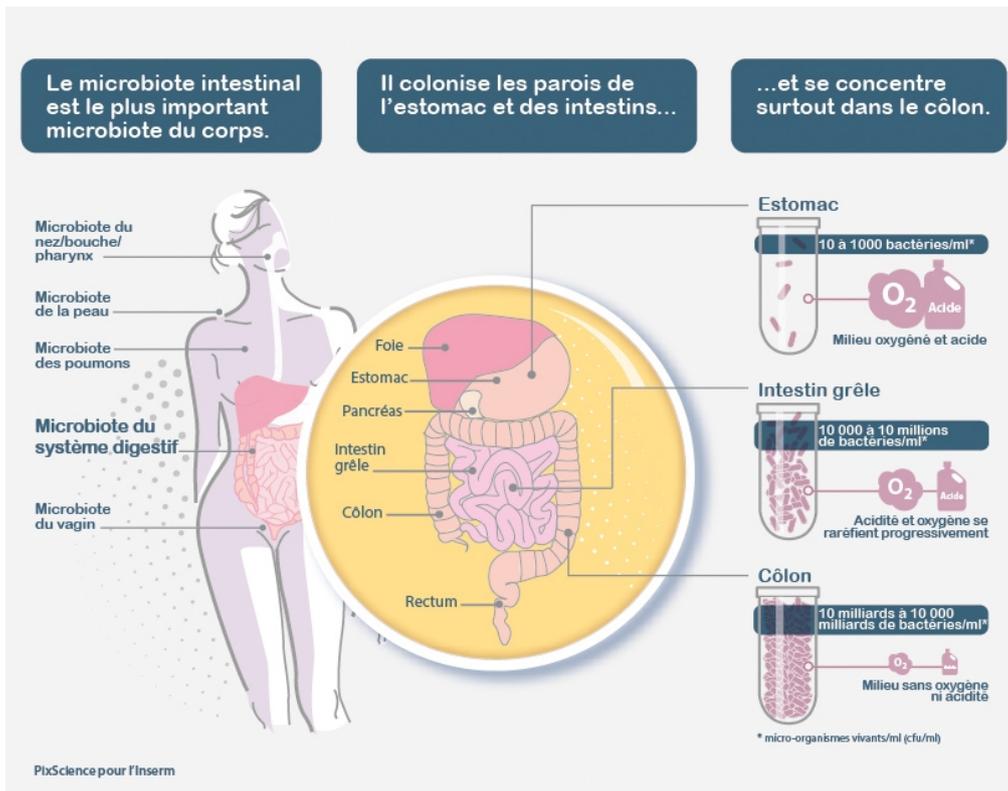


Figure XXI : Répartition des bactéries composant le microbiote intestinal (30)

Les études de métagénomiques ont permis de diviser la population en trois principaux groupes en fonction de leurs microbiotes intestinaux, appelés entérotypes (38). (Figure XXII)

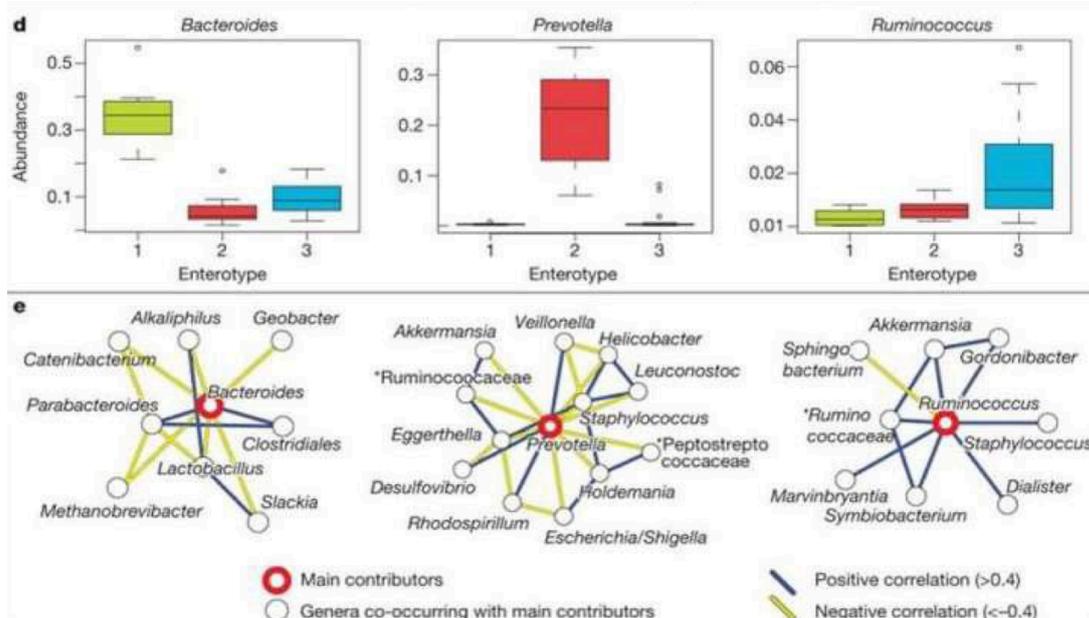


Figure XXII : Les entérotypes (39)

Chaque entérotype correspond à un agencement d'espèces dominées par trois différents genres bactériens : *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*. Si un microbiote intestinal est dominé par des espèces du genre *Bacteroides*, alors on qualifiera l'individu qui possède ce microbiote intestinal « entérotype *Bacteroides* », il en est de même pour *Ruminococcus* et *Prevotella*.

- *Bactéroides*

Le genre *Bactéroides* est responsable de la synthèse de la biotine (vitamine B8), elle-même impliquée dans le système nerveux (40).

Les individus possédant majoritairement le genre *Bactéroides*, ont une alimentation basée sur les Protéines et les graisses d'origine animale, une alimentation carnée. Il s'agit de l'entérotype retrouvé chez les personnes au régime alimentaire occidental, et il est associé une faible richesse du microbiote intestinal.

- *Prevotella*

Prévotella est associé aux bactéries Désulfovibrionales qui produisent des composés soufrés et de la thiamine (vitamine B1). Les individus à l'entérotype «*Prévotella* » consomment plus de glucides présents dans les fruits, les légumes et le sucre. Le genre *Prévotella* est par conséquent le genre le plus fréquemment rencontré chez les individus au régime alimentaire végétarien. Les individus à entérotype *Prevotella* ont de manière globale une grande richesse dans leur microbiote intestinal (40).

- *Ruminococcus*

Les individus à entérotype « *Ruminococcus* » consomment plus d'alcool, et de graisses d'origine végétale (39). Cet entérotype est aussi associé à une grande richesse du microbiote intestinal.

A l'heure actuelle, l'analyse du microbiote intestinal de la population n'est pas permise en routine, mais les liens possibles entre entérotypes et santé sont étudiés en recherche, afin de déterminer si la réponse à certains traitements ne serait pas plus efficace en fonction des entérotypes. Des changements nutritionnels, comme une augmentation de la quantité de fibres ingérées, peuvent modifier l'entérotype d'un individu (38). On ne peut donc pas parler de « microbiote normal », puisqu'il existe plusieurs types de microbiotes différents en fonction

par exemple des régimes alimentaires. L'important sera la diversité du microbiote en espèces, mais aussi le nombre d'espèces et de gènes : la richesse du microbiote.

D. RÔLES

Nous fournissons aux bactéries constituant notre microbiote intestinal un lieu de vie adapté à leurs exigences (pH, température), oxygène ou non, mais aussi les nutriments dont elles ont besoin. On dit que notre microbiote et notre corps sont en symbiose : il s'agit d'une association biologique, durable et réciproquement profitable. En effet, les bactéries formant le microbiote intestinal exercent plusieurs effets bénéfiques pouvant être déclinés en quatre fonctions principales.

1. FONCTIONS IMMUNITAIRES

L'appareil digestif est parfois appelé « le 1^{er} organe immunitaire », en effet 60 à 70% des cellules immunitaires du corps y sont présentes, ou encore « 2^{ème} cerveau » en raison des 100 à 200 millions de neurones qu'il possède (35).

Le microbiote intestinal est responsable du bon développement du système immunitaire et de sa maturation et notamment du tissu lymphoïde associé au tube digestif : GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Des études ont été menées en comparant des souris axéniques, considérées comme dépourvues de microbiote, et des souris élevées de manière classique, conventionnelles (34). On remarque alors que chez les souris axéniques, les taux d'IL-17 et d'IL-22 sont considérablement diminués par rapport à la souris possédant un microbiote « normal ». En effet, les bactéries filamenteuses segmentées, présentes dans l'intestin, activent les cellules T Helper, qui produisent les interleukines (TH17 produit IL-17). (34) Or, si IL-17 permet le recrutement des neutrophiles, ces cytokines induisent aussi la production de peptides antibactériens par les cellules épithéliales et les cellules de Paneth (situées au fond des cryptes intestinales) (34). Ces dernières sont également sécrétrices de défensines antimicrobiennes, à l'action microbicide.

D'autres études, comparant toujours des souris axéniques et des souris conventionnelles, ont permis mettre en évidence une hypoplasie des plaques de Peyer (agrégats de follicules lymphoïdes primaires et secondaires, induisant la réponse immunitaire dans l'intestin), une diminution des taux de lymphocytes intra-épithéliaux, de la sécrétion d'IgA, de la concentration

d'Ig sériques et de la production de cytokines chez les souris axéniques. De plus, des anomalies ont aussi été notées dans la rate et les ganglions lymphatiques, et pas uniquement dans le système immunitaire intestinal. En outre, ces anomalies du système immunitaire sont réversibles lorsqu'on inocule aux souris axénique un microbiote intestinal (36).

2. FONCTION DE BARRIÈRE, DE PROTECTION

Le microbiote intestinal joue un rôle de barrière protectrice envers certains pathogènes. D'une part, les bactéries commensales entrent en compétition avec les espèces pathogènes, au niveau des nutriments fournis par notre organisme via l'alimentation, mais aussi au niveau des sites d'adhérence épithéliaux. D'autre part, certaines bactéries stimulent les défenses innées via la sécrétion de peptides antimicrobiens tels que les défensines, d'immunoglobulines telles que les IgA sécrétoires ou les bactériocines produites par les bactéries lactiques (35).

3. FONCTIONS MÉTABOLIQUES

Pour se maintenir, le microbiote intestinal a principalement besoin de glucides et de protéines. Ces derniers sont retrouvés dans les fibres non digérées au niveau du colon. Les substrats disponibles varient en qualité et quantité en fonction de l'hôte lui-même et de son alimentation, véritables facteurs environnementaux susceptibles d'influencer le microbiote intestinal. La biotransformation de ces substrats par le microbiote intestinal permet l'obtention d'une source d'énergie pour les bactéries afin d'assurer leur croissance mais aussi la mise à disposition de différents métabolites produits pour l'hôte (36).

a) Métabolisme des glucides

Comme énoncé précédemment, la nature et la quantité des nutriments apportés dépendent du régime alimentaire. On estime cependant la quantité de glucides fermentescibles parvenant au côlon à 10 à 60 g/jour. Le microbiote intestinal représente un outil de grande envergure pour la digestion des aliments grâce à son équipement enzymatique conséquent : plus de 10 000 glycosidases différentes qui permettent la dégradation de glucides complexes en sucres simples (34). Une « chaîne trophique de dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires » est mise en place (36) (*Figure XXIII*).

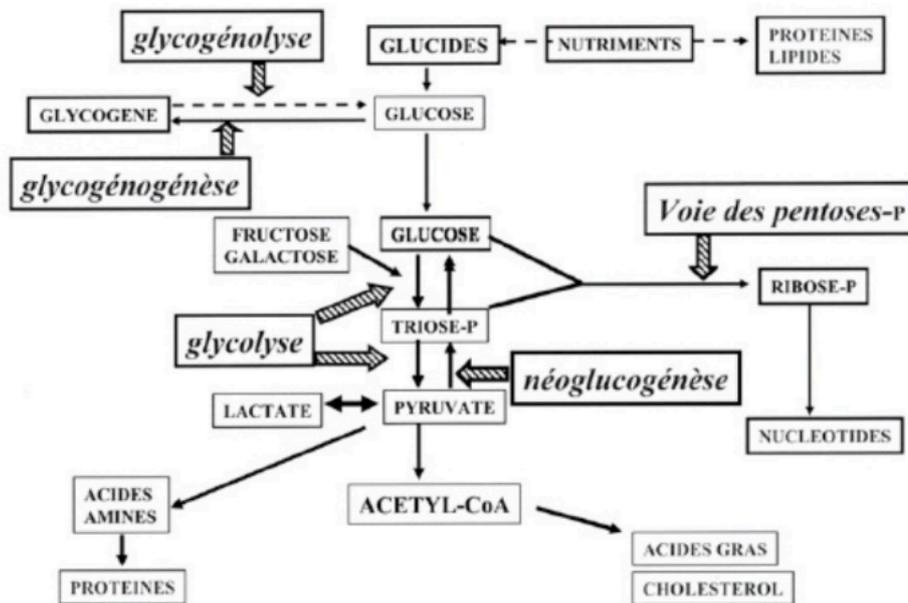


Figure XXIII : Métabolisme des glucides

Tout d'abord, les polymères sont dégradés en plus petits fragments : oses (glucose, galactose...) grâce à des enzymes produites par les bactéries fibrinolytiques du microbiote présent dans le côlon (et non pas par les cellules eucaryotes humaines). Ces bactéries fibrinolytiques appartiennent aux genres *Bactéroides*, *Bifidobacterium*, *Rhuminococcus* et *Rosuberia*.

Dans un second temps, les glucides sont transformés en pyruvate via la glycolyse. Le pyruvate est alors métabolisé en acides gras à chaînes courtes (AGCC) et en cholestérol, via l'acétyl-CoA, par la majorité des espèces bactériennes. Les acides gras à chaînes courtes sont à 95% composés de :

- Acétate produit par microbiote colique (*Bactéroides*, *Clostridium*...). Il fournit de l'énergie à tout l'organisme en passant dans le sang, ce qui est important pour les patients atteints de malabsorption de l'intestin. Cet AGCC serait responsable d'un effet anti-infectieux (41).
- Propionate produit par les espèces des genres *Bactéroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*
- Butyrate produit par *Eubacterium*, *Corprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibactericum*. Le butyrate représente 60 à 70% des ressources énergétiques nécessaires aux colonocytes et aurait un effet anti-inflammatoire (41). L'acide butyrique est une source d'énergie pour les cellules intestinales, et joue un rôle clefs dans la prolifération et la diversité des cellules de l'épithélium

intestinal. L'acide butyrique a un rôle anti-inflammatoire, diminue la perméabilité en modulant la production des protéines de jonction serrée. Il protège l'hôte de l'infection via l'augmentation de la quantité de mucine ainsi que de peptides antimicrobiens, ce qui améliore l'efficacité de l'effet barrière.

Cependant, certaines bactéries produisent des métabolites intermédiaires tels que le lactate, formate, succinate ; ensuite transformés par d'autres espèces en « produits finaux de transformation » (42). Par exemple, le lactate est produit par les bactéries dites lactiques des genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, via la lactate deshydrogénase (43).

b) Métabolisme des gaz

Lors de la fermentation des aliments, de l'Hydrogène est produit quotidiennement en grandes quantités : environ 300mL par gramme de substrat fermenté. Il est ensuite éliminé soit par voie pulmonaire, soit par voie rectale, mais il est majoritairement transformé par des bactéries dites hydrogénotrophes en :

- méthane (CH₄) via les archées méthanogènes présentes chez 30 à 50% des adultes
- acétate, à partir d'hydrogène et de dioxyde de carbone, par les bactéries acétogènes
- sulfures (SH₂) (potentiellement toxique pour les cellules épithéliales du côlon) par les bactéries sulfatoréductrices dont le genre prédominant est *Desulfovibrio* (Figure XXIV).

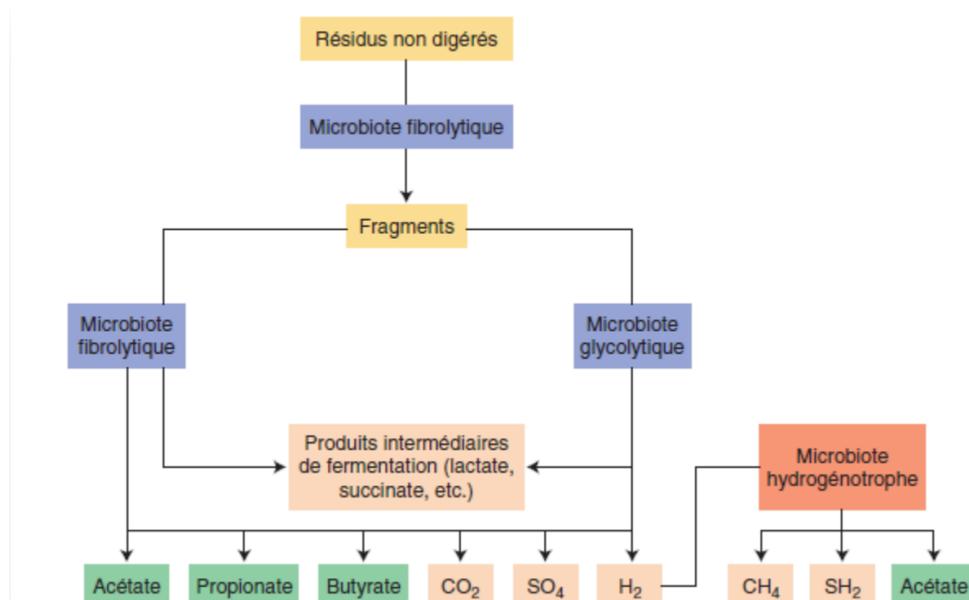


Figure XXIV : Fermentation des Glucides par le Microbiote Intestinal (43)

c) Métabolisme des protéines

Les protéines sont, de manière quantitative, moins dégradées par les bactéries que les glucides, mais elles restent indispensables puisqu'elles sont la première source d'azote dans le côlon. Les acides aminés représentent même la source première source d'énergie chez certaines espèces qui ne fermentent pas les glucides : telles que *Clostridium*, *Veillonella*, *Fusobacterium* ...(42) Ces bactéries doivent hydrolyser les protéines pour disposer de l'Azote et du Carbone dont elles ont besoin. Les bactéries « protéolytiques » hydrolysent les protéines en peptides plus petits grâce à leur activité protéasique : *Bactéroïdes*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*. Ces peptides seront alors soit assimilés directement par des bactéries qui libèrent alors des acides aminés disponibles pour leurs congénères (42).

Enfin, une réaction de réduction par désamination permettra la libération d'acides gras à chaînes courtes et d'ammoniac (ainsi que d'autres dérivés tels que des phénols, des acides gras ramifiés...). Cependant, l'ammoniac peut être délétère pour les cellules du côlon, et serait impliqué dans le mécanisme d'initiation du cancer colique (43). L'ammoniac, absorbé par la muqueuse intestinale, est principalement métabolisé en urée par le foie, puis est éliminé via les urines. Il demeure une source d'azote utilisée par une grande partie de bactéries pour la synthèse d'acides aminés (activité aminotransférase). Ainsi, ces bactéries du microbiote intestinal induisent une diminution de la concentration d'ammoniac dans le côlon.

d) Métabolisme des lipides

Les Acides gras de la lumière colique comprennent les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle (5 à 8 g/jour), ceux résultant de la desquamation des cellules épithéliales du côlon et les lipopolysaccharides (44). Les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle sont transformés par les bactéries du microbiote intestinal dans le côlon. Le cholestérol, (provenant de la bile à 70%, de l'alimentation à 20% et de la desquamation des cellules épithéliales coliques à 10%), est transformé en coprostanol par les bactéries du microbiote colique. Cette transformation varie d'un individu à un autre. Le coprostanol, naturellement éliminé dans les selles, pourrait être impliqué « dans la réduction du risque cardiovasculaire et la cancérogénèse colique » (36).

Les acides biliaires, quant à eux, sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol, puis conjugués pour devenir les sels biliaires primaires. Ils sont ensuite excrétés dans la bile vers l'intestin. Au niveau de l'iléon, ils sont déconjugués et transformés en acides biliaires

secondaires, puis absorbés au niveau de l'iléon terminal pour être transportés vers le foie. Ils sont alors en quasi-totalité absorbés dans la bile : on parle de cycle entérohépatique (Figure XXV).

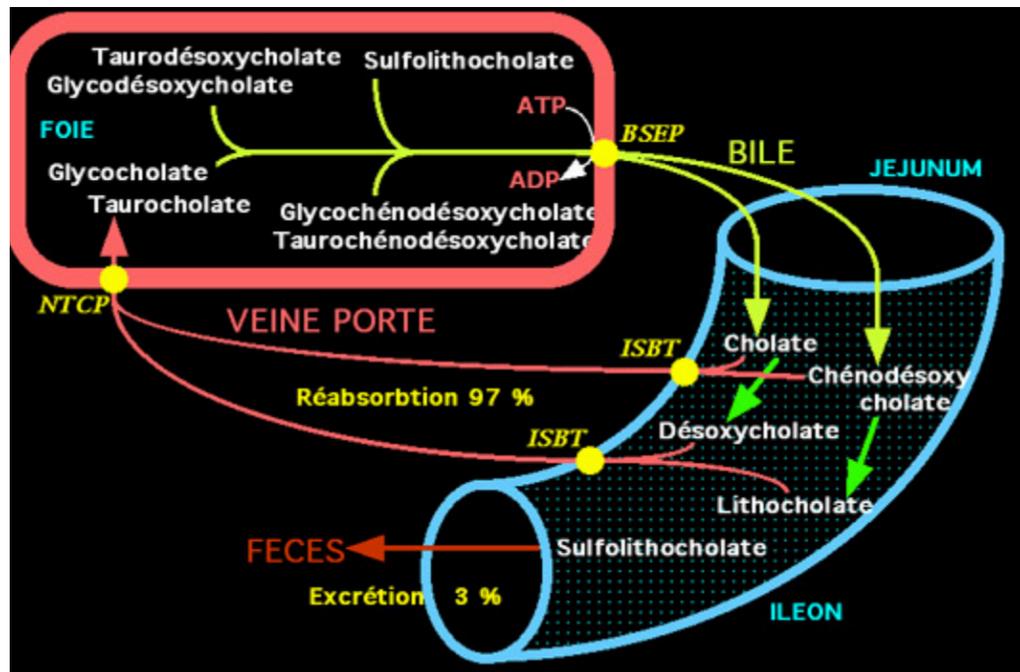


Figure XXV : Cycle entérohépatique des acides biliaires (46)

La transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires est induite grâce au microbiote intestinal, via plusieurs réactions telles que la déconjugaison, l'oxydation, l'épimérisation de groupements hydroxyles, la 7-déshydroxylation... Ces réactions sont catalysées par des enzymes spécifiques retrouvées dans certaines espèces bactériennes présentes dans le microbiote intestinal (44). C'est par exemple le cas pour les *Bactéroides*, *Bifidobactérium*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Listeria* et *Streptococcus* qui contiennent une hydrolase spécifique qui catalyse la réaction de déconjugaison. Les espèces du genre *Clostridium* permettent également la transformation d'acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires tels que l'acide désoxycholique et lithocholique grâce à leur activité de 7 α -déshydroxylation (45).

e) Synthèse de vitamines

Le microbiote intestinal participe à la synthèse de la vitamine K, B1 (thiamine), B2 (riboflavine), de la biotine (B8), mais aussi des folates (vitamine B9), de la cobalamine (B12). (30)(46). La plupart des bactéries synthétisent la **vitamine B12** et constituent la seule source dont notre organisme dispose, avec les aliments enrichis en vitamine B12. Chez la majorité des

animaux, la fermentation gastro-intestinale induite par le microbiote, permet la croissance des microorganismes qui synthétisent la vitamine B12. Celle-ci est alors absorbée dans les tissus animaux, comme par exemple le foie, où elle est stockée dans de grandes concentrations. Par conséquent, la viande, les œufs et les produits lactés (lait, fromage, beurre...) constituent des sources importantes de vitamine B12 (47).

La **vitamine K** : facteur important de la coagulation sanguine, comprend la vitamine K1 d'origine végétale et la vitamine K2 d'origine animale. Ces deux vitamines ont la même activité. La vitamine K2 est synthétisée par le microbiote intestinal (48). La vitamine K1 est également transformée en vitamine K2 par le microbiote intestinal (49). Voilà pourquoi les nouveau-nés sont systématiquement supplémentés en Vitamine K : leur microbiote intestinal n'est pas développé et le lait maternel est pauvre en vitamine K : ils sont donc supplémentés en Vitamine K durant leurs deux premières années de vie.

Les bactéries appartenant au genre *Bactéroides* sont impliquées dans la synthèse de Biotine, un déficit en B8 serait responsable de dépressions, somnolences, de fragilités aux infections, de troubles nerveux et d'une augmentation du taux de cholestérol (40).

Les bactéries du genre *Prévotella* produisent de la vitamine B1. Une carence en thiamine cause des tremblements musculaires mais aussi des pertes de mémoires.

E. EVOLUTION DU MICROBIOTE AU COURS DE LA VIE

Lorsqu'il est encore dans le ventre de sa mère, le fœtus est considéré quasiment « stérile » et baigne dans un liquide amniotique très peu (50)(51). Ainsi, la composition du microbiote intestinal varie en fonction de différents facteurs : l'âge, le stress, l'alimentation, ou encore les traitements (antibiothérapie, IPP) ...(39)

1. NAISSANCE ET PREMIERS MOIS DE VIE

Le tube digestif du nouveau-né est colonisé dès les premiers instants de la vie, et le microbiote intestinal se met en place en fonction du monde d'accouchement :

⇒ Lors d'un accouchement par voie basse, le fœtus acquiert une partie du microbiote vaginal et fécal de sa mère. Les Entérobactéries et les Bifidobactéries d'origine fécale,

ainsi que les lactobacilles d'origine vaginale vont s'implanter pour donner une flore dite « simple », obtenue grâce à la mère et à l'environnement (51).

⇒ Lors d'un accouchement par césarienne, le nouveau-né acquiert le microbiote cutané de sa mère, celui de l'environnement et des soignants. Son microbiote sera plus pauvre que s'il était né par voie basse (34).

On estime que d'un point de vue quantitatif, un nouveau-né par voie basse a 2 fois plus de bactéries (toutes confondues), et 1300 fois plus de Bifidobactéries qu'un nouveau-né né par césarienne (52). A un mois de vie, le nouveau-né né par césarienne n'a qu'1/3 du microbiote de celui né par voie naturelle. On observe en particulier une déplétion en Bifidobactéries, en *Bactéroïdes fragilis* et en *Clostridia*.

L'acquisition du microbiote intestinal d'un nouveau-né se fait dans un ordre précis correspondant aussi aux modulations physico-chimiques de cet environnement. Ce sont les bactéries anaérobies facultatives qui vont entamer la colonisation du tractus digestif (Entérobactéries, Entérocoques, Staphylocoques). En consommant l'oxygène, elles laissent alors place aux bactéries anaérobies (*Bactéroïdes*, *Clostridium*, *Bifidobactérium*), qui peuvent alors se développer principalement dans la partie basse du tube digestif (30).

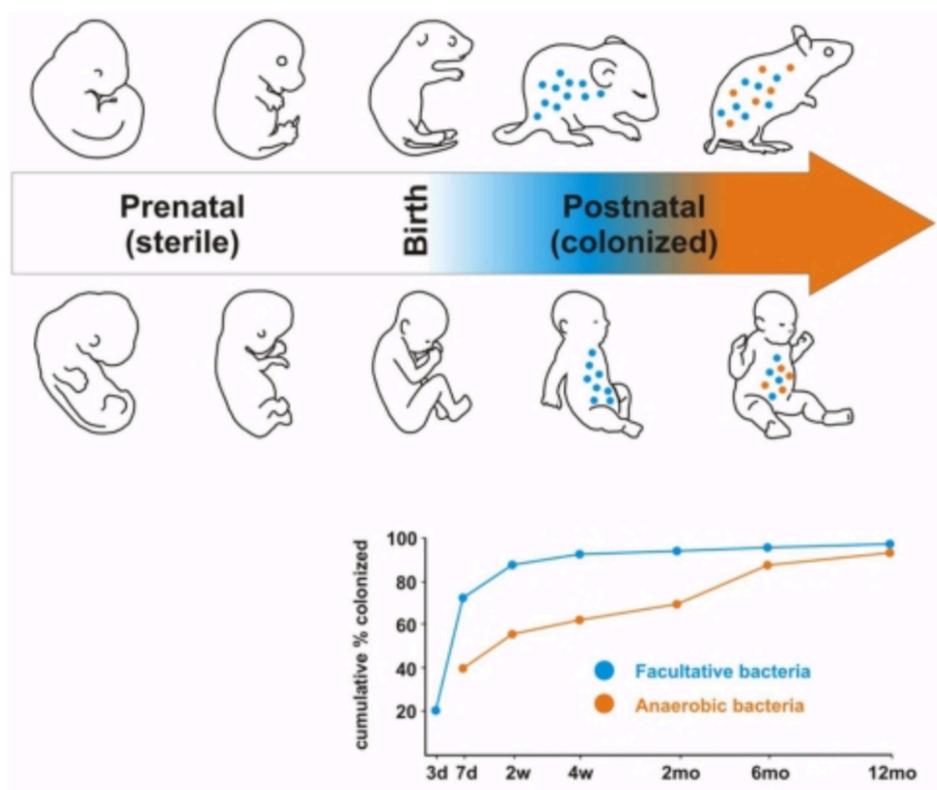


Figure XXVI : Développement du microbiote intestinal à la naissance (53)

En dépit du manque d'études sur l'influence du terme de la naissance sur la qualité/quantité du microbiote du prématuré, on note cependant des différences entre le microbiote intestinal d'un nouveau-né né à terme par rapport au microbiote intestinal d'un prématuré. Tout d'abord, il s'opère un retard de colonisation. La flore aérobie colonise de manière assez rapide le prématuré, cependant le microbiote anaérobie met plus de temps à s'implanter. Ce retard est encore plus marqué si l'âge du prématuré est faible (plus le prématuré est « jeune », plus le microbiote intestinal met de temps à s'implanter). Prenons pour exemple les Bifidobactéries qui n'apparaissent qu'après 10 jours de vie, et mettent 2 à 3 semaines à devenir les bactéries les plus présentes. De plus, une colonisation par moins d'espèces que pour les enfants nés à terme est observée. Ces différences de colonisation s'expliquent par la technique de la césarienne souvent employée : le prématuré est rapidement séparé de sa mère, pour être placé dans un environnement aseptisé, et peut potentiellement être traité par des antibiotiques (52).

2. EVOLUTION DU MICROBIOTE INTESTINAL APRÈS 6 MOIS, ET DYSBIOSES

On estime que ces différences de richesses de flores disparaissent à 6 mois de vie. Différents facteurs expliquent ce phénomène.

- l'alimentation lactée et la diversification alimentaire :

Le lait maternel favorise l'augmentation de la quantité de Bifidobactéries, mais le taux de *Bactéroides fragilis* et des coliformes diminue. Ces différences peuvent s'expliquer par l'absence de pouvoir tampon du lait maternel : le pH du côlon est faible, compris entre 5 et 6, ce qui favorise l'implantation des Bifidobactéries et des Lactobacilles par rapport aux autres bactéries. Cependant, lorsque la diversification alimentaire débute, le microbiote intestinal retrouve le même profil que celui du bébé nourri de manière artificielle. Il est néanmoins nécessaire de nuancer ces propos par l'amélioration de la composition des laits artificiels, qui tendent de plus en plus à se rapprocher des laits maternels, et notamment à s'enrichir en probiotiques (51). De plus, le lait artificiel semble également permettre une colonisation rapide par le genre *Bifidobacterium*, mais les autres espèces dominantes diffèrent : l'espèce *bifidum* est absente. Le rôle de barrière du microbiote intestinal est alors modifié, et ce dernier devient plus varié (51). En 2003, L'Anses, alors appelée AFFSA (Agence Française de Sécurité

Sanitaire des Aliments) a publié un rapport visant à faire l'état des connaissances sur les modifications de la flore intestinale des enfants, notamment via des préparations enrichies en probiotiques et prébiotiques destinées aux nourrissons, et à élaborer des lignes directrices strictes quant à la constitution des dossiers industriels de ces produits (54).

- les traitements médicamenteux, les hospitalisations

Des corrélations entre les traitements par antibiotiques et les colonisations par entérobactéries ont été menées, notamment dans des unités de soins intensifs :

« Une antibiothérapie supérieure à 3 jours est un facteur de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes » (51). Ce risque augmente si les antibiotiques utilisés ont un large spectre, avec la durée de l'hospitalisation, à l'âge du nourrisson (plus le nourrisson est « petit », plus le risque est plus important), ainsi qu'avec un faible poids de naissance.

- l'environnement, l'hygiène

Les enfants nés dans des pays en voie de développement ont une colonisation intestinale par bifidobactéries plus importante que les enfants nés en pays développés.

Ces différences sont liées aux conditions strictes d'hygiène des pays développés : le nouveau-né est moins exposé aux flores vaginales et fécales de sa mère.(51)

La composition du microbiote intestinal va varier de manière qualitative et quantitative, sous l'influence des conditions citées ci-dessus, durant les premières années de vie, avant de se stabiliser vers l'âge de 2/3 ans.

Après cette phase, le microbiote ne va cesser d'évoluer au cours de la vie, sous l'influence de différents facteurs tels que le capital génétique, les hormones sexuelles, l'alimentation, les modifications d'hygiène de vie, l'âge, les traitements médicamenteux comme les antibiotiques ou les Inhibiteurs de Pompes à Protons (IPP).

Puis, entre 60 et 70 ans, l'équilibre du microbiote intestinal va de nouveau être perturbé. La dysbiose du patient âgé est caractérisée par « l'inflammaging » et « l'immunosénescence ». Lors du processus du vieillissement, le système immunitaire est moins performant, et permet l'installation de bactéries pro-inflammatoires dans les intestins, ce qui crée une inflammation de bas grade, avec une augmentation de la concentration des marqueurs inflammatoires dans le sang. Chez les personnes âgées, on note une diminution de la quantité des bactéries du microbiote intestinal, mais également une diminution de la diversité de ces bactéries (55).

Par ailleurs, les dérèglements du transit liés à l'âge participent à ces dysbioses. Le régime alimentaire est perturbé, avec une dénutrition protéique, ce qui modifie leur microbiote intestinal. Les personnes âgées sont également plus à même de fréquenter les hôpitaux, de par les visites à leurs proches, ou tout simplement des complications qu'ils peuvent subir lors d'infections virales ou bactériennes, ce qui les expose à *C. difficile*, puisqu'il est opportun de prendre en compte la baisse de l'immunité des personnes âgées. En 2011, une étude menée sur 161 sujets âgés de plus de 65 ans, a démontré qu'une dysbiose « liée à l'âge » se caractérise principalement par une domination des *Bacteroidetes* : ils représentent en moyenne 57% du microbiote intestinal (pour 68% des 161 sujets âgés de plus de 65 ans), ainsi que des Firmicutes : 40% du microbiote intestinal. On rapporte également une diminution des Bifidobactéries, et de manière plus générale une diminution de la diversité du microbiote intestinal (56). Néanmoins, les modifications exactes du microbiote intestinal, au sein des phyla, ne sont pas encore établies, puisque les résultats de plusieurs études divergent entre eux (55) (57).

F. DYSBIOSES ET INFECTION À *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*

Le terme d'eubiose définit un microbiote à l'état d'équilibre : il est riche de manière quantitative et qualitative. Ce terme est attribué à un sujet sain. On parle de dysbiose lorsque cet équilibre du microbiote est rompu et est souvent associé à des situations pathologiques. Il peut s'agir d'un microbiote peu présent, ou d'une faible diversité du microbiote (seules quelques espèces sont présentes), ou encore d'un ratio de phyla perturbés avec potentiellement un déficit d'espèces bénéfiques et une augmentation de la quantité de pathogènes. Ces dysbioses peuvent survenir à la suite de différents facteurs : alimentaires, traitements médicamenteux, séjours hospitaliers, affections chroniques, âge, infections...etc (Figure XXVII).

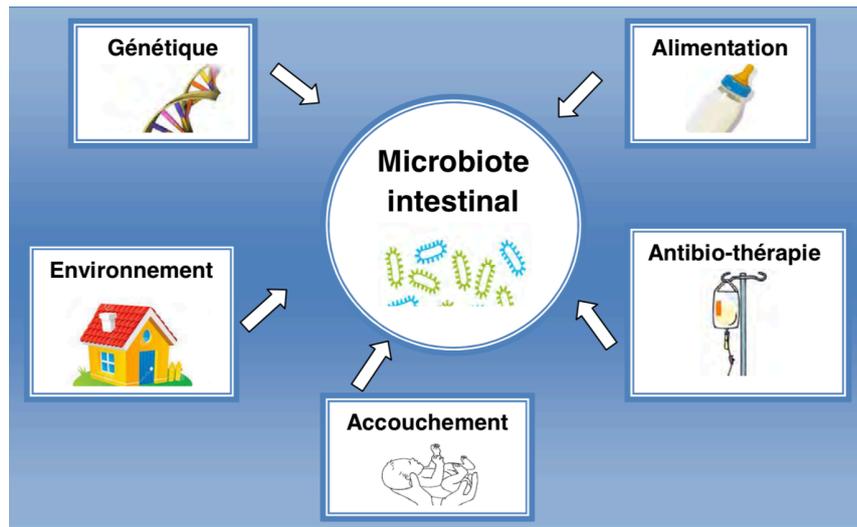


Figure XXVII : Différentes causes de dysbiose intestinale (58)

L'étude des variations du microbiote intestinal et leur association avec différentes maladie est une science assez récente qui permet d'ores et déjà une stratification des patients pour leur traitement. Le microbiote intestinal des porteurs sains de *C. difficile* est différent de ceux étant infectés par *C. difficile*. On peut alors penser que la présence, ou l'absence de certaines bactéries du microbiote intestinal peuvent être une cause possible d'ICD ou de colonisation par *C. difficile* (59).

Plusieurs études ont observé les microbiotes intestinaux de trois groupes de populations : un premier groupe de patients atteints d'ICD, un deuxième de patients atteints de diarrhées négatives à *C. difficile* (CDN) et un troisième sain. Chez les deux premiers groupes (ICD et CDN), on observe une diminution de la diversité et de la richesse en espèces, notamment une diminution de l'abondance des *Bacteroidiaceae*, des *Clostridiales*, des *Lachnospiraceae* ainsi que des *Ruminococcaceae* alors que chez l'individu sain ces espèces sont majoritaires. La modification du microbiote intestinal est constatée pour les patients diarrhéiques, que ce soit dû à *C. difficile* ou non. Ces données permettent d'établir un lien entre la diminution de certaines espèces/familles du microbiote intestinal et l'apparition de diarrhées nosocomiales telles que celles dûes à l'ICD (60). Les patients atteints de diarrhées sont à risque de développer une ICD, et que ce n'est pas la présence de *C. difficile* en elle-même qui altère la structure du microbiote intestinal (61). Certains facteurs, comme l'âge, les traitements ou maladies chroniques, sont impliqués dans de développement d'une dysbiose et peuvent être spécifiquement liés au développement d'ICD (Figure XXVIII)

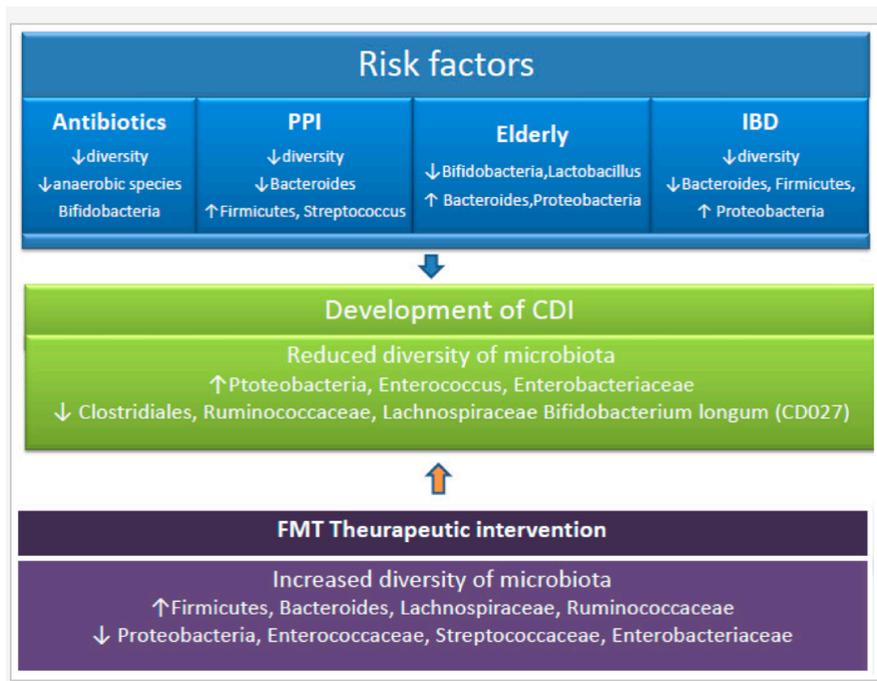


Figure XXVIII : Altérations du microbiote intestinal en fonction des facteurs de risque d'ICD (54)

1. LES FACTEURS DE DYSBIOSE ASSOCIÉS À L'ICD

a) Les antibiothérapies

Les traitements antibiotiques peuvent mener à un état de dysbiose, mais cela dépend du spectre de l'antibiotique, de la quantité d'antibiotique administrée ainsi que de la cinétique d'action. En effet, si l'antibiotique en question a un spectre large, les bactéries constituant le microbiote intestinal vont disparaître et seules les bactéries résistantes vont survivre, telles que *C. difficile*. Ces bactéries résistantes vont par la suite pouvoir se multiplier et proliférer dans les niches laissées vides. En effet, l'antibiothérapie diminue la résistance à la colonisation, c'est-à-dire l'effet barrière que procure le microbiote intestinal pour lutter contre une colonisation pathogène. De plus, les bactéries du microbiote intestinal modulent la sécrétion de mucus, sécrètent des bactériocines à l'encontre de ces pathogènes, stimulent l'immunité innée et sécrètent des défensines ou des Immunoglobulines (62).

Lors d'un traitement à la clindamycine, ou au métronidazole, qui ciblent les bactéries anaérobies, cette protection est altérée. De même, lors d'un traitement par association clarithromycine-métronidazole, ou avec la ciprofloxacine on observe une diminution immédiate de la diversité microbienne, sans de véritable retour à la normale une fois le

traitement arrêté (63). La résilience du microbiote intestinal n'est pas complète : après arrêt du traitement antibiotique, le microbiote reste altéré, et sa composition n'est plus la même.

En 2011, une étude a été menée sur des modèles murins recevant plusieurs sortes d'antibiotiques avant d'être soumis à 10^5 CFU (Colony-Forming Unit) de *C. difficile* par voie orale tous les jours (64) :

- GROUPE A : kanamycine, gentamicine, colistine, métronidazole, vancomycine
- GROUPE B : clindamycine unidose intrapéritonéale
- GROUPE C : le cocktail des 5 antibiotiques cités précédemment + la clindamycine
- un groupe non traité (sans antibiotique)

Seul le groupe C, comprenant les 5 antibiotiques et la clindamycine, n'a pas résisté à la colonisation par *C. difficile*. Dans tous les groupes traités aux antibiotiques, la densité du microbiote est affectée. La perte de résistance à la colonisation à *C. difficile* n'est donc pas directement liée à la densité du microbiote intestinal mais à sa qualité. L'administration d'antibiotiques permet un changement significatif de la structure du microbiote intestinal. Le groupe A (traité par le cocktail d'antibiotiques) est dominé par les *Lactobacilles* (appartenant aux Firmicutes), alors que le groupe B (traité uniquement par clindamycine) montre une dominance de Protéobactéries (et plus particulièrement d'Entérobactéries), tout comme le groupe C. La clindamycine seule permet alors un changement de structure du microbiote intestinal, dominé par les Protéobactéries. Or, chez les murins présentant des formes sévères d'ICD, on observe un microbiote dominé par les Protéobactéries, alors que ceux sains cliniquement ont un microbiote comparable aux individus sains : avec une majorité de Firmicutes (et non pas des Protéobactéries) (64).

Par ailleurs, lors d'un traitement antibiotique, il est fréquent d'observer des diarrhées chez les patients traités, qui peuvent être imputées à plusieurs facteurs. Le premier d'entre eux réside dans la toxicité des antibiotiques, dont certains favorisent la motilité intestinale. C'est par exemple le cas de l'érythromycine qui est un agoniste des récepteurs à la motiline, ou encore de l'Augmentin : amoxicilline-acide clavulanique. Cette association induirait plus de diarrhées que les autres β -lactamines, et la fréquence de la diarrhée est corrélée à la dose administrée (65). La deuxième cause de diarrhées aux antibiotiques est la diminution de la capacité fermentaire du microbiote intestinal. Comme nous l'avons vu précédemment, le microbiote intestinal permet la métabolisation des glucides en AGCC. Lors d'un traitement

antibiotique, le microbiote intestinal est altéré et cette métabolisation est diminuée, entraînant une accumulation de résidus non fermentés dans la lumière colique qui exerce un effet osmotique diarrhéogène.

De plus, nous avons également abordé la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires permise par le microbiote intestinal. Lorsque celui-ci est altéré, un excès d'acides biliaires primaires va être rencontré. Or ces derniers exercent un effet sécrétoire sur la muqueuse colique, ce qui occasionne des diarrhées (66).

b) Les inhibiteurs de la pompe à proton

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) bloquent la production d'acide gastrique. Le pH gastrique est alors augmenté ce qui est alors plus favorable à la croissance d'*Enterobacteriaceae* et de *Clostridia*, dont *C. difficile* (61).

En 2016, une étude a comparé les microbiotes intestinaux de deux groupes de population : les personnes sous IPP de manière chronique (n=32) versus des personnes n'en prenant pas (groupe témoin, n=29) (67). Une diminution de la quantité de *Bactéroidetes* par rapport au groupe contrôle est observée mais une augmentation des *Firmicutes*. Ainsi, chez les patients atteints d'ICD, la dysbiose intestinale est caractérisée marquée par une altération du ratio *Firmicutes/Bactéroidetes* avec une augmentation des *Firmicutes* et une diminution des *Bactéroidetes*.

c) Les MICI

Une étude menée en 2013 montre que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) augmentent la fréquence mais aussi la sévérité des ICD. En effet, si l'on se base sur la sévérité de l'ICD, 1 à 5% de la population générale a des ICD sévères, menant à des admissions en service intensif, à des colectomies ou à la mort. Or, un Odds Ratio (OR) de 6,6 a été calculé pour les colectomies sur patients souffrant d'ICD et de MICI, par rapport aux patients témoins, souffrant uniquement d'ICD. Une autre étude a mise en évidence un taux de portage de *C. difficile* toxigène significativement supérieur chez les patients souffrant de MICI par rapport aux patients sains : 8,2% versus 1% (68). Il faut noter que 9,4% des patients atteints de RectoColite Hémmorragique (RCH) étaient porteurs de *C. difficile* alors que seulement 6,9% de la population générale l'était. Les patients atteints de MICI, et plus

particulièrement de RCH, sont plus particulièrement vulnérables, ils sont traités par immunosuppresseurs qui altèrent le microbiote intestinal et peuvent changer la réponse humorale (69). La présence d'une dysbiose est bien caractérisée chez les patients atteints de MICI avec encore une fois une modification du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* et une augmentation de la concentration de Protéobactéries au pouvoir pathogène important.

La Figure XXVIII rappelle quelles modifications du microbiote intestinal chaque facteur de risque implique. Avec les antibiotiques, la diversité du microbiote intestinal est diminuée de manière générale et surtout les bactéries anaérobies. Avec les IPP la diversité microbienne est également réduite, et le genre *Bactéroides* diminue au profit des *Firmicutes* et des Streptocoques, dont la quantité augmente. **Concernant les patients âgés**, les Bifidobactéries et les Lactobacilles sont diminués, mais la concentration de *Bacéroides* et de Protéobactéries augmente, tout comme pour les patients atteints de MICI.

2. MODULATION DU METABOLISME DU MICROBIOTE INTESTINAL ET DEVELOPPEMENT D'ICD :

Lorsque l'équilibre du microbiote intestinal est perturbé, le développement de *C. difficile* est facilité via l'altération du métabolisme des sels biliaires et la modulation de production de métabolites bactériens.

a) Métabolisme des acides biliaires

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le microbiote intestinal joue un rôle important dans le métabolisme des acides biliaires, en transformant les sels biliaires primaires synthétisés par le foie, puis conjugués à la taurine ou à la glycine (acide cholique et acide chénodésoxycholique) en sels biliaires secondaires, tels que les acides désoxycholique et lithocholique. Des études *in vitro* ont montré que les formes conjuguées ou déconjuguées d'acide cholique (acide biliaire primaire) induisent la germination des spores de *C. difficile*, alors que l'acide chénodésoxycholique l'inhibe (70). Lors d'une dysbiose, le microbiote intestinal est moins apte à transformer les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. Ce phénomène a pour conséquence une augmentation de la proportion d'acide cholique par rapport à l'acide chénodésoxycholique puisque ce dernier est rapidement absorbé par l'épithélium

intestinal. Cela cause alors la germination des spores et le développement de *C. difficile* : les acides biliaires primaires aident à la germination des spores de *C. difficile* (les dérivés de l'acide cholique), alors que les acides biliaires secondaires (acide désoxycholique) inhibent sa croissance (70).

De plus, *Clostridium scindens* est une bactérie anaérobie présente dans les intestins humains. Elle est associée à une résistance de l'ICD (71). Cette bactérie a une activité de 7 α -déshydroxylation qui permet la transformation d'acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. D'autre part, *C. scindens* sécrète un antibiotique dérivé du tryptophane : le 1-acétyl- β -carboline qui inhibe la croissance de *C. difficile*. En outre, les acides biliaires secondaires tels que l'acide desoxycholique et l'acide lithocholique accroissent l'activité de ces antibiotiques (71). Il est cependant important de préciser que *C. scindens* à lui seul pourrait ne pas suffire à protéger contre une ICD, car son activité peut être modulée par les autres bactéries intestinales.

b) **Butyrate et succinate**

Le **butyrate** est, comme décrit précédemment, un AGCC produit par les bactéries du microbiote intestinal indispensable à l'homéostasie de cet environnement. En plus d'augmenter l'efficacité de l'effet barrière de l'épithélium, il participe au maintien du pH intestinal. Lorsque la quantité des AGCC décline, le pH augmente, et l'environnement est alors plus favorable à la croissance d'*Enterobacteriaceae* et de *Clostridia*, dont *C. difficile* (61). Par conséquent, lorsque les bactéries productrices d'acide butyrique telles que celles appartenant au genre *Roseburia* et *Coprococcus* de la famille des *Lachnospiraceae*, ou encore l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* sont moins nombreuses, la défense de l'hôte face à *C. difficile* est diminuée et la sensibilité à l'ICD augmente. Ces observations sont soutenues par l'utilisation de modèles animaux traités par streptomycine (72). Après traitement par streptomycine, les quantités d'acétate et de butyrate produites par le microbiote intestinal sont fortement diminuées alors que la quantité de succinate augmente (Figure XXIX). Ces résultats suggèrent que le succinate est un nutriment important à l'expansion de *C. difficile* après un traitement antibiotique.

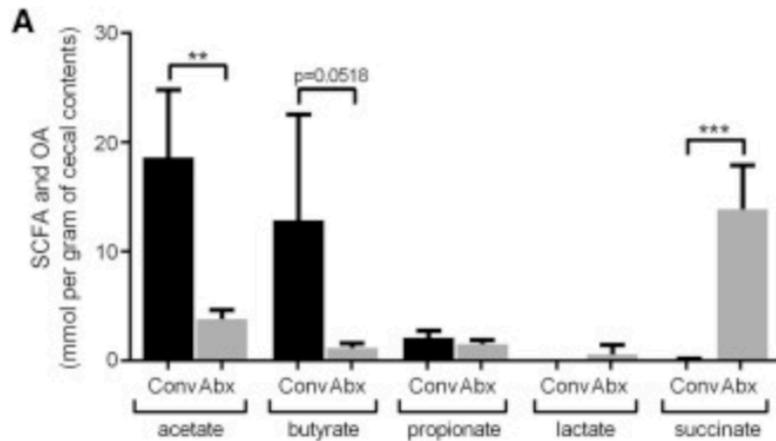


Figure XXIX : Quantités d'acétate, butyrate, propionate, lactate et succinate détectées dans les selles avant traitement par streptomycine (Conv) et après 3 jours de traitement par streptomycine (Abx) (72).

L'utilisation d'un modèle murin axénique a permis de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent le développement de *C. difficile* (72). En effet, des souris dont le microbiote est uniquement constitué de *Bacteroides thetaiotaomicron* (bactérie productrice de niveaux élevés de **succinate** lors de la fermentation des Glucides) sont significativement plus infectées par une souche de *C. difficile* sauvage comparativement à une souche mutante invalidée dans le transporteur du succinate (Cd-CD2344-) (Figure XXX). Ces données confirment le rôle du succinate dans la croissance de *C. difficile* au niveau intestinal.

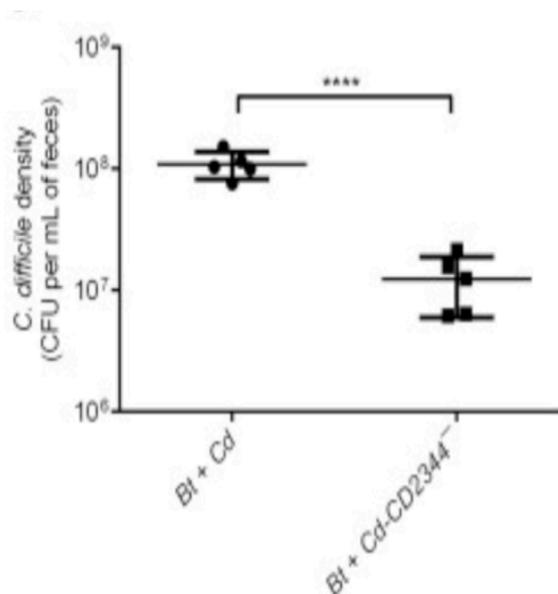


Figure XXX : Densité de *C. difficile* dans les selles de souris associées à *Bacteroides thetaiotaomicron* et infectées par *C. difficile* sauvage (BT+Cd) ou infectées par *C. difficile* mutée dans le transport du succinate (BT+Cd-CD2344-) 1 jour après l'infection et sous conditions standards de nutrition.(72)

c) Acide sialique

Une autre étude met en avant le fait que l'expansion de *C. difficile* est facilitée par l'élévation des taux **d'acide sialique**. La colonisation de souris par un mutant *Bacteroides thetaiotaomicron* déficient en sialidase réduit la quantité d'acide sialique libre.

En effet, des souris sont colonisées soit par la souche sauvage de *B. thetaiotaomicron*, soit par le mutant *B. thetaiotaomicron* déficient en sialidase. Ces deux populations de souris sont ensuite infectées par *C. difficile*, capable de cataboliser l'acide sialique. *C. difficile* présente alors une croissance diminuée chez les souris colonisées par le mutant *B. thetaiotaomicron* déficient en sialidase (73). Ainsi, lorsque la quantité d'acide sialique libre est diminuée, la concentration de *C. difficile* est diminuée. Ces effets sont réversibles dès qu'on administre une alimentation riche en acide sialique. Par ailleurs, dans le cas des souris colonisées par la souche sauvage de *B. thetaiotaomicron*, BT fournit l'acide sialique à *C. difficile*, et l'utilisation de cet acide permet d'accroître la colonisation de *C. difficile* dans l'intestin. L'acide sialique apparaît comme nécessaire à l'expansion de *C. difficile* (73).

D'une part, dans des conditions normales, les bactéries du microbiote intestinal entrent en compétition pour l'acide sialique, libéré par la muqueuse intestinale. En cas de dysbiose, les bactéries du microbiote intestinal sont amoindries, et *C. difficile* peut bénéficier de plus d'acide sialique, ce qui favorise alors le risque d'ICD. D'autre part, l'étude montre qu'un traitement antibiotique (la streptomycine est employée) engendre une augmentation de la quantité d'acide sialique, correspondant à une dysbiose du microbiote intestinal. Ainsi, un traitement antibiotique engendre une augmentation des taux d'acide sialique, permettant alors une augmentation de la concentration de *C. difficile* (73).

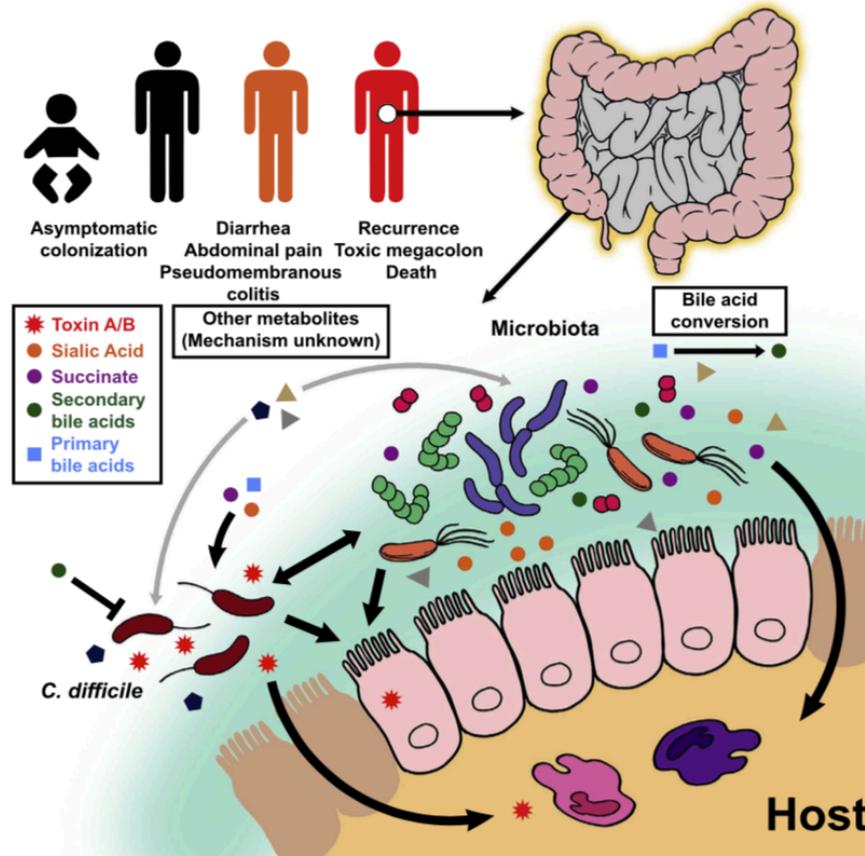


Figure XXXI : Impact du microbiote intestinal et des métabolites intestinaux sur l'ICD (66).

La Figure XXXI permet de résumer comment les modulations du métabolisme du microbiote intestinal peuvent entraîner des ICD. Avant le stade d'ICD, l'équilibre du microbiote intestinal est perturbé, l'effet de barrière contre les pathogènes est amoindri. D'une part, les acides biliaries primaires ne sont plus transformés en acides biliaries secondaires, qui inhibaient la croissance de *C. difficile*. D'autre part, le succinate et l'acide sialique augmentent et aident à la croissance de *C. difficile*. Les cellules épithéliales et les cellules de l'immunité sont alors touchées par les toxines sécrétées par *C. difficile* et la couche de cellules épithéliales est atteinte. Un environnement pro-inflammatoire est installé.

PARTIE III :
DIFFÉRENTES
MÉTHODES DE
TRAITEMENT DE
L'ICD

III. DIFFÉRENTES MÉTHODES DE TRAITEMENT DE L'ICD

Les traitements de l'Infection à *C. difficile* diffèrent en fonction de la sévérité de l'infection, de la possibilité ou non de la prise de traitement par voie orale, ainsi que s'il y a eu des récurrences ou s'il s'agit d'une primo-infection.

A. ANTIBIOTHÉRAPIE

Le premier traitement envisagé contre l'infection à *C. difficile* est l'antibiothérapie. Les antibiotiques utilisés varient en fonction de la sévérité ou non de l'ICD. En effet, dans 25% des cas, les patients ayant une ICD légère peuvent se rétablir spontanément en 2 à 3 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie ayant déclenché l'ICD. Un suivi sera alors mis en place.

1. RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance de *C. difficile* aux antibiotiques a beaucoup évolué ces dernières années, c'est pourquoi la prévention des ICD joue un rôle important de santé publique. L'émergence de nouveaux types est souvent associée à de nouvelles antibio-résistances.

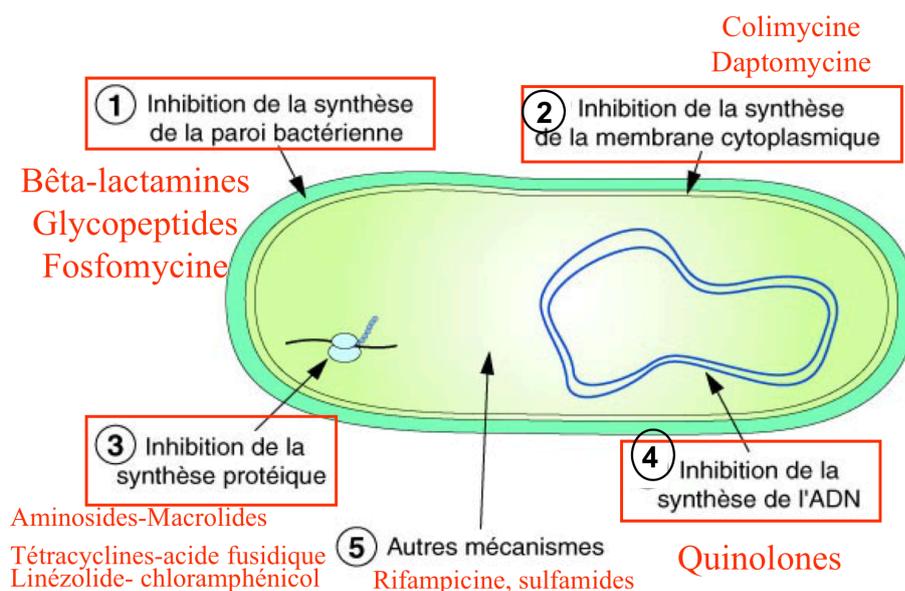


Figure XXXII : Différents modes d'actions des antibiotiques en fonction de leurs classes

L'acquisition de gènes de résistance, l'altération des sites cibles des antibiotiques, des voies métaboliques (Figure XXXII), ou encore la formation de biofilms contribuent à la survie de *C. difficile* en présence d'antibiotiques. Bien que le taux d'antibio-résistance varie selon la zone géographique ou la politique d'administration des antibiotiques de chaque pays, plusieurs études recensent que la majorité des cas cliniques d'ICD sont résistants aux Céphalosporines (surtout les 2^{ème} générations), Fluoroquinolones, erythromycine et clindamycine (17).

Comme nous pouvons le constater grâce au Tableau 4, on observe une résistance de *C. difficile* à la céfoxitine (95,5%), à la céfotaxime (100%), appartenant respectivement aux Céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} générations, ainsi qu'à la clindamycine (51,1%) (Lincosamides) (17).

Tableau 4 : Résistance aux antibiotiques de *C. difficile* : recensement de 46 études publiées entre 2012 et 2017 (17)

Antibiotic ^a	Number of strains analyzed		Number of resistant strains	% of resistance
CFs				
	CTT	212	24	11.2
	FOX	423	404	95.5
	CRO	1252	393	31.4
	CTX	95	95	100
	CAZ	86	65	76.0
MLS_B				
	ERY	2316	1138	49.1
	CLI	5839	2982	51.1
FQ_s				
	CIP	1326	1312	99.0
	MXF	6053	2161	35.7
	GAT	199	136	68.3
MTZ		6724	114	1.7
VAN		5760	134	2.3
RIF		3450	525	15.2

^aCF_s cephalosporins, CTT cefotetan, FOX cefoxitin, CRO ceftriaxone, CTX cefotaxime, CAZ ceftazidime, MLS_B macrolide-lincosamide-streptogramin B, ERY erythromycin, CLI clindamycin, FQ_s fluoroquinolones, CIP ciprofloxacin, MXF moxifloxacin, GAT gatifloxacin, MTZ metronidazole, VAN vancomycin, RIF rifampin

Ces résistances de *C. difficile* à plusieurs antibiotiques s'expliquent par divers mécanismes dépendants de la classe de l'antibiotique et de son mode d'action.

Concernant les **Céphalosporines** (β-lactamines), il est admis depuis longtemps que *C. difficile* est « résistante de manière constitutive » aux Céphalosporines, sans que l'on ne connaisse réellement le mécanisme de résistance. Néanmoins, les Concentrations Minimales Inhibitrices aux différentes Céphalosporines varient en fonction des souches de *C. difficile*. De manière habituelle, la résistance des bactéries aux β-lactamines (antibiotique bloquant la

synthèse du Peptidoglycane) est causée par : i) les β -lactamases qui hydrolysent le noyau β -lactame commun aux β -lactamines et inactivent les β -lactamines et ii) la modification des sites cibles telles que les Protéines de Liaison à la Pénicilline (PLP). (Figure XXXII).

Concernant le groupe **Macrolide-Lincosamide-Streptogramines B** (MLSb), qui inhibent la synthèse protéique, la résistance est due à la méthylation ribosomale. La méthylase, enzyme responsable de la diméthylation de l'ARNr 23S est sous le contrôle des gènes *ermB* (erythromycin ribosome methylation) qui modulent la résistance aux MLSb. Chez *C. difficile*, le gène *ermB* est localisé sur des éléments génétiques mobiles (Tn5398, qui est le plus connu de ces éléments, comprend 2 copies d'*ermB*), ce qui explique la résistance de *C. difficile* aux antibiotiques appartenant au groupe MLSb.

Quant aux **Fluoroquinolones**, elles agissent sur les bactéries en inhibant la synthèse de l'ADN. La résistance de *C. difficile* aux Fluoroquinolones est due à des altérations des QRDR (quinolone-resistance determining region) présentes sur GyrA et GyrB, des sous-unités de la gyrase (une topo-isomérase II de l'ADN), essentielle à la réplication. Plusieurs substitutions d'acides aminés ont été identifiées, mais la quasi-totalité des souches de *C. difficile* résistantes aux Fluoroquinolones ont une substitution de Thr82Ile dans GyrA. Il est possible qu'au tout début d'une antibiothérapie par Fluoroquinolones, lorsque la CMI n'est pas atteinte, *C. difficile* puisse acquérir des substitutions le rendant résistant aux Fluoroquinolones (17).

2. TRAITEMENT DE L'ICD VIA ANTIBIOTHÉRAPIE

Le choix de l'antibiothérapie traitant l'ICD sera ainsi fait en fonction des résistances de *C. difficile* contre plusieurs antibiotiques.

Tableau 5 : Recommandations pour le traitement des ICD(14)

Définition clinique	Données cliniques de soutien	Traitement recommandé ^a	Force de la recommandation / qualité des preuves
Épisode initial, non grave	Leucocytose avec un nombre de globules blancs ≤ 15000 cellules / mL et un taux de créatinine sérique $< 1,5$ mg / dL	• VAN 125 mg administré 4 fois par jour pendant 10 jours, OU	Fort / haut
		• FDX 200 mg administré deux fois par jour pendant 10 jours	Fort / haut
		• Alternative si les agents ci-dessus ne sont pas disponibles: métronidazole, 500 mg 3 fois par jour par voie orale pendant 10 jours	Faible / élevé
Épisode initial, sévère ^b	Leucocytose avec un nombre de globules blancs ≥ 15000 cellules / ml ou un taux de créatinine sérique $> 1,5$ mg / dl	• VAN, 125 mg 4 fois par jour par voie orale pendant 10 jours, OU	Fort / haut
		• FDX 200 mg administré deux fois par jour pendant 10 jours	Fort / haut
Épisode initial, fulminant	Hypotension ou choc, iléus, mégacôlon	• VAN, 500 mg 4 fois par jour par voie orale ou par sonde nasogastrique. En cas d'iléus, envisager d'ajouter une instillation rectale de VAN. Le métronidazole administré par voie intraveineuse (500 mg toutes les 8 heures) doit être administré en même temps que le VAN oral ou rectal, en particulier en cas d'iléus.	Fort / modéré (VAN oral); Faible / faible (VAN rectal); Fort / modéré (métronidazole intraveineux)
Première récurrence	...	• 125 mg de VAN administrés 4 fois par jour pendant 10 jours si du métronidazole a été utilisé pour l'épisode initial, OU	Faible / faible
		• Utilisez un régime VAN effilé et pulsé prolongé si un régime standard a été utilisé pour l'épisode initial (par exemple, 125 mg 4 fois par jour pendant 10 à 14 jours, 2 fois par jour pendant une semaine, une fois par jour pendant une semaine, et puis tous les 2 ou 3 jours pendant 2 à 8 semaines), OU	Faible / faible
		• FDX 200 mg administré deux fois par jour pendant 10 jours si VAN a été utilisé pour l'épisode initial	Faible / modéré
Deuxième récurrence ou récurrence	...	• VAN dans un régime effilé et pulsé, OU	Faible / faible
		• VAN, 125 mg 4 fois par jour par voie orale pendant 10 jours, puis rifaximine 400 mg 3 fois par jour pendant 20 jours, OU	Faible / faible
		• FDX 200 mg administré deux fois par jour pendant 10 jours, OU	Faible / faible
		• Greffe de microbiote fécal ^c	Fort / modéré

En 2017, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) a publié des lignes de conduite pour la pratique clinique des Infections à *C. difficile* (Tableau 5).

Pour un premier épisode non sévère d'ICD, L'IDSA préconise :

- la vancomycine à raison de 125mg x4/jour pendant 10 jours ou
- la fidaxomicine à raison de 200mgx2/jour pendant 10 jours.

Le métronidazole n'apparaît qu'en 3^{ème} position, en raison de la neurotoxicité de celui-ci, causée par des doses cumulatives. Il peut cependant être utilisé lorsque l'accès à la vancomycine et à la fidaxomicine sont limités (15).

Lors d'un épisode sévère d'ICD, l'IDSA préconise la vancomycine ou la fidaxomicine à mêmes posologies que pour un épisode non sévère. Le métronidazole n'est plus indiqué.

a) Comparaison metronidazole versus vancomycine

En 2007, le metronidazole a été comparé pour la première fois à la vancomycine dans une étude prospective, randomisée en double aveugle et versus-placebo, contrôlée de 1994 à 2002 (74). Les 150 patients de l'étude ont été séparés en fonction de la sévérité de leur ICD et de leur traitement (métronidazole versus vancomycine) (Tableau 6).

Tableau 6 : Taux de guérison des diarrhées associées à *C. difficile* en fonction de la sévérité de l'ICD et du traitement (74)

	<u>Nombre de patients guéris/nombre de patients traités (%)</u>		
<u>Sévérité de l'ICD</u>	<u>Groupe métronidazole</u>	<u>Groupe vancomycine</u>	<u>Total</u>
<u>Moyenne</u>	37/41 (90)	39/40 (98)	76/81 (94)
<u>Sévère</u>	29/38 (76)	30/31 (97)	59/69 (86)
<u>Toutes les ICD</u>	66/79 (84)	69/71 (97)	135/150 (90)

D'une part, si l'on compare le nombre de patients guéris en fonction de l'antibiothérapie attribuée : 84% des patients traités par métronidazole ont été guéris contre 97% des patients

traités par vancomycine. D'autre part, si l'on compare le nombre de patients guéris en fonction de la sévérité de l'ICD : pour les patients atteints d'ICD non graves 90% des patients traités par métronidazole ont été guéris versus 98% de ceux traités par vancomycine. Pour les patients souffrants d'ICD graves : 76% de ceux traités par métronidazole ont été guéris contre 97% de ceux traités par vancomycine.

Concernant les rechutes après traitement (diagnostiquées par des diarrhées positives à la toxine A de *C. difficile* dans les 21 jours suivant le début du traitement), 14% des patients traités par Métronidazole ont eu une rechute après traitement initial, contre 7% de ceux traités par Vancomycine. D'après cette étude, la vancomycine occasionne donc moitié moins de rechute que le Métronidazole. La vancomycine a ainsi montré une efficacité supérieure au Métronidazole en terme de guérison, mais aussi de guérison sans rechute. Elle apparait également très intéressante pour le traitement des cas sévères d'ICD (74). Cependant, le Métronidazole induit une réponse clinique rapide, réduit les risques d'Entérocoques Résistants à la Vancomycine (ERV) et est moins cher que la vancomycine.

b) Comparaison fidaxomicine versus vancomycine

Une comparaison entre la vancomycine (125mgx4/jour) et la fidaxomicine (200mgx2/jour) a été réalisée entre 2006 et 2008 au Canada, via deux études menées en double aveugle, randomisées et contrôlées lors d'un traitement de 10 jours (75) (Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats des Traitements avec fidaxomicine versus vancomycine sur les 922 patients (74)

Résultats	fidaxomicine			vancomycine		
	Nombre de patients	Total des patients	%	Nombre de patients	Total des patients	%
<u>Guérison clinique</u>	400	452	88,5	417	470	88,7
<u>Récurrence</u>	57	400	14,3	106	417	25,4
<u>Guérison au long cours</u>	343	452	75,9	311	470	66,2

A la fin du traitement, 88,5% des patients traités par la Fidaxomicine ont été guéris, contre 88,7% pour ceux traités par la vancomycine. On peut cependant observer une différence

conséquence quant aux récurrences après ces antibiothérapies : en effet 14,3% des patients traités par fidaxomicine ont eu des récurrences d'ICD après traitement, contre 25,4% pour les patients traités par vancomycine. La fidaxomicine a une meilleure efficacité en terme de guérison sans récurrences. Par ailleurs, 75,9% des patients traités à la fidaxomicine ont observé une guérison complète, contre 66,2% des patients traités à la vancomycine (75). Si plusieurs études telles que celle-ci montrent une diminution du taux de récurrences d'ICD lors d'un traitement par fidaxomicine, son utilisation demeure freinée par son coût : environ 70€ le comprimé, soit 1400€ pour un traitement de 10 jours.

c) Risques

La Vancomycine, comme le Métronidazole, est un antibiotique à spectre large et peut engendrer des perturbations du microbiote intestinal commensal et prédisposer à des récurrences d'ICD. L'utilisation de la fidaxomicine, au spectre antibiotique à spectre antimicrobien étroit, causerait ainsi moins de perturbations de la flore intestinale et possède une activité contre beaucoup de souches d'entérocoques résistants à la Vancomycine (ERV) (16). En effet, une étude menée en 2012 sur 548 patients a comparé l'acquisition ou la croissance d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) lors de traitements d'ICD par vancomycine versus fidaxomicine (76). Les patients négatifs aux ERV au début de l'étude, puis traités par fidaxomicine ont acquis 7% d'ERV contre 31% pour les patients traités par vancomycine. Pour ceux qui étaient déjà positifs, on remarque une décroissance de la concentration d'ERV chez les patients traités par Fidaxomicine : passant de 5,9 à 3,8 log₁₀ ERV/g. Toutefois, chez les patients traités par Vancomycine, on observe une moindre diminution de la concentration d'ERV : passant de 5,3 à 4,2 log₁₀ ERV/g, jugée non significative par l'étude. La résistance bactérienne est un enjeu de santé publique, et les patients infectés par *C. difficile* ont un risque élevé de transmettre les ERV puisque la diarrhée est associée à une forte excrétion des ERV dans l'environnement. D'après ces résultats, le traitement par fidaxomicine permettrait d'éviter au maximum une acquisition d'ERV et de diminuer leur concentration dans les selles lorsqu'ils sont déjà présents avant traitement par fidaxomicine (76).

En conclusion, si l'on s'en tient aux recommandations de traitements d'ICD, la vancomycine demeure le traitement de choix pour les ICD fulminantes, c'est-à-dire sévères et compliquées, avec par exemple une hypotension ou un choc, un iléus ou un mégacôlon toxique.

Concernant les récurrences d'ICD, il est recommandé de traiter par fidaxomicine à raison de 200 mg par jour pendant 10 jours. Sinon, il est recommandé de traiter par vancomycine via un régime décroissant : par exemple 125mg 4 fois par jour pendant 10 à 14 jours, puis 2 fois par jour pendant 1 semaine, puis 1 fois par jour pendant 1 semaine, et enfin tous les 2/3 jours pendant 2 à 8 semaines ; ou via un régime pulsé : 125mg tous les 3 jours pendant 21 jours plutôt que par vancomycine selon le schéma standard (4 fois 125mg par jour pendant 10 jours), ou que par métronidazole (15).

Enfin, lors de cas graves, en cas de perforation, de mégacôlon toxique, de péritonite, d'iléus sévère, d'occlusion intestinale grave, d'une aggravation malgré les traitements adaptés, un traitement chirurgical peut être envisagé. Cette chirurgie doit être réalisée avant que la colite ne soit très sévère, c'est-à-dire lorsque le taux de lactate ne dépasse 5mM (13). Néanmoins, la mortalité de cette chirurgie d'urgence peut aller jusqu'à 70% (77).

3. ANTIBIOTIQUE À SPECTRE ÉTROIT : LE RIDINILAZOLE

Le ridinilazole est un nouvel antibiotique non absorbable, au spectre très étroit. Il exerce des effets bactéricides, réduit la production des deux toxines de *C. difficile*, ainsi que sa division cellulaire et la réponse inflammatoire (78). L'activité *in vitro* du ridinilazole montre une inhibition de la croissance de *C. difficile* mais très peu d'inhibition des bactéries Gram + ou Gram - du microbiote intestinal. Le ridinilazole permettrait donc une préservation de la diversité du microbiote intestinal. Un essai de phase 2, randomisé, contrôlé et en double-aveugle a comparé le traitement à base de ridinilazole à raison de 200mg deux fois par jour versus vancomycine à raison de 125mg quatre fois par jour, sur 100 patients recrutés de 18 à 90 ans atteints d'ICD (78). Trente jours après la fin du traitement, 66,7% des patients traités par ridinilazole contre 42,4% des patients traités par vancomycine ont obtenu une réponse clinique satisfaisante. Le taux de récurrence était de 14,3% des patients traités par ridinilazole contre 34,8% chez les patients traités par vancomycine. Ainsi, le ridinilazole montre un grand potentiel dans le traitement des ICD, aussi bien dans la guérison des ICD initiales que dans la prévention des récurrences, tout en préservant l'eubiose intestinale.

B. TRAITEMENTS ALTERNATIFS DE L'ICD

1. LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL

La transplantation de microbiote fécal consiste en l'introduction d'une préparation de matières fécales d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer le microbiote intestinal altéré de l'hôte, en vue d'exercer un effet thérapeutique. À ce jour, la seule indication est l'infection multirécidivante à *C. difficile*, bien que les pathologies telles que les MICI, l'obésité et autres maladies métaboliques restent des cibles potentielles. Le but de la TMF est de restaurer l'équilibre du microbiote intestinal (l'état d'eubiose) et le bon fonctionnement de l'effet barrière, afin d'assurer une résistance à la colonisation (Figure XXXIII). Ainsi, les bactéries intestinales du donneur peuvent se loger dans les niches écologiques vides (après un traitement antibiotique par exemple), et entrer en compétition avec *C. difficile*. Certaines hypothèses évoquent également l'apport au patient des acides biliaires secondaires présents chez le donneur, au rôle inhibiteur sur la germination de *C. difficile*.

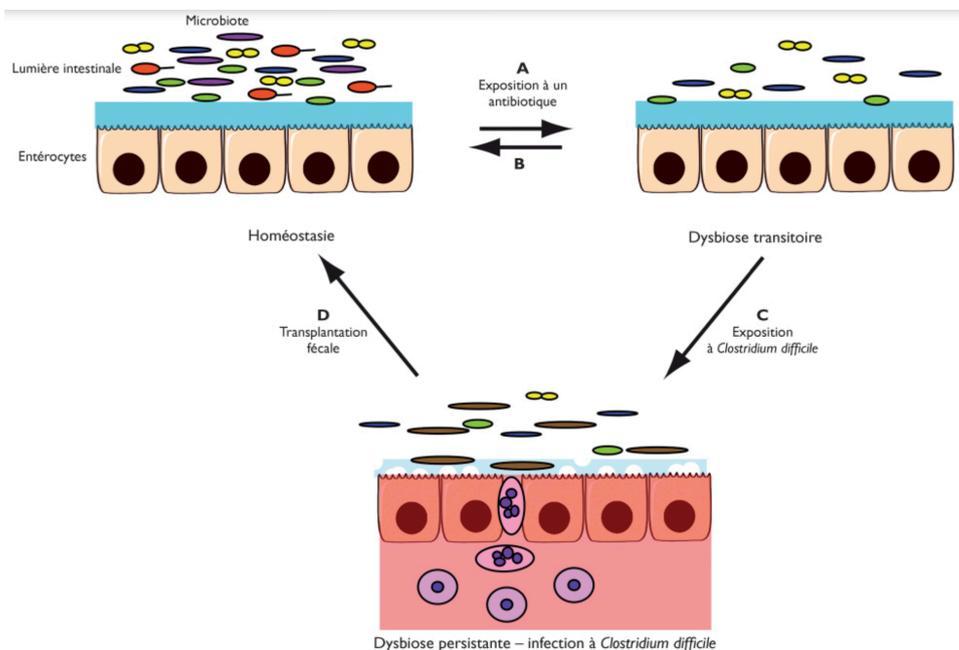


Figure XXXIII : Perturbation de l'homéostasie du microbiote intestinal par les antibiotiques et l'infection à *C. difficile* et correction de la dysbiose suite à la transplantation fécale (89)

C'est en 2013 que le premier essai randomisé contrôlé sur l'efficacité des TMF est publié (79). Le but initial de cette étude était de voir s'il y avait guérison (c'est-à-dire résolution de la diarrhée) ou non, 10 semaines après l'initiation du traitement. Les 43 participants à cette étude étaient majeurs, et avaient eu une récurrence d'ICD après au moins une antibiothérapie adéquate. Ils ont ensuite été divisés en 3 groupes en fonction du traitement donné. Le groupe 1, représenté par 17 patients, a reçu un traitement à base de Vancomycine (500mg x4/jour pendant 4 ou 5 jours), puis le dernier jour d'antibiothérapie, on leur a administré 4 litres de macrogol (Klean Prep), avant de terminer par une TMF via une sonde nasoduodénale. Le groupe 2, 13 patients, a reçu un traitement classique de vancomycine (500mg x4/jour pendant 14 jours); et le 3^{ème} groupe, également constitué de 13 patients, a reçu le même traitement de vancomycine que le groupe 2, mais avec un lavement à base Klean Prep le 4 ou 5^{ème} jour. Dans le 1^{er} groupe, 13/16 patients ont été guéris après la 1^{ère} TMF, ce qui représente 81% des patients. Les trois patients restants ont reçu une seconde TMF, et deux d'entre eux ont été guéris, donc au total, sur 16 patients, 15 ont été guéris, ce qui représente 94% des patients. Seulement 4/13 des patients (31%) uniquement traités par Vancomycine dans le 2^{ème} groupe, et 3/13 des patients (23%) du 3^{ème} groupe ont observé une résolution de la diarrhée liée à *C. difficile*. Aucun effet indésirable majeur n'a été relevé parmi tous les groupes de patients, hormis de légères diarrhées et des crampes intestinales le jour de la TMF dans le premier groupe. Il est important de noter qu'après la TMF, les patients l'ayant reçue ont observé une diversification de leur microbiote intestinal, avec notamment une augmentation des espèces *Bacteroidetes* et une diminution des Protéobactéries (79).

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), ce traitement dispose d'un grade A1 lors d'infections multirécidivantes à *C. difficile*, c'est-à-dire que la Haute Autorité de Santé juge que la TMF dispose de preuves scientifiques établies (80). Le taux de succès de ce traitement est compris entre 80 et 90%. En outre, le microbiote fécal est considéré comme un médicament puisqu'il a une visée curative à l'égard de maladies humaines et d'après l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique, il répond ainsi à la définition suivante du médicament : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [...]* » (81).

Si les premières traces de TMF sont retrouvées au IV^{ème} siècle en Chine, ce n'est qu'en 1983 que le premier cas d'ICD récidivante traitée par TMF est publié (82).

La TMF se déroule en 6 étapes :

- 1 – Validation de l'indication de la TMF
- 2 – Sélection du donneur
- 3 – Préparation des selles du donneur
- 4 – Choix du mode et du contexte d'administration
- 5 – Préparation
- 6 – Administration en elle-même

Actuellement, le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF) propose de réserver la TMF à partir de la 2^{ème} **récidive d'ICD, c'est-à-dire au 3^{ème} épisode**. Pour cela, on commence par traiter le patient par Vancomycine per os de 125 à 500 mg x 4/jour au minimum pendant 4 jours. On lui administre ensuite une préparation colique de Polyéthylène Glycol, avant d'administrer la TMF en elle-même, de préférence 24 à 72h après l'antibiothérapie (82).

L'administration du transplant se fait principalement en 3 voies différentes : via une sonde gastrique, via une coloscopie ou via un lavement. On peut également ingérer le transplant sous forme de gélules gastro-résistantes.

La sélection du donneur doit répondre à des critères spécifiques afin de réduire au maximum les risques d'infections. Les candidats sont sélectionnés avec précaution, via un questionnaire basé sur celui du don du sang, mais avec des items spécifiques au don de selles (Figure XXXIV) et un examen médical.

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

Figure XXXIV : Questionnaire de présélection pour le don de selles (81)

Dès lors que cet entretien est réalisé, un second examen médical est programmé, juste avant le don de selles. Il a pour but d'éliminer les volontaires ayant eu des épisodes de diarrhées, ou des situations à risque de contamination (voyage, contact avec du sang humain, comportement sexuel à risque et lésions anales). Le don de selles doit avoir un aspect macroscopique normal, c'est-à-dire des selles moulées, sans sang ni pus. Les tests de dépistage de maladies transmissibles sont ensuite réalisés, tels que les dépistages du VIH, VHC, VHB. Si les selles utilisées sont des selles fraîches, il est pertinent de ne pas dépasser 7 jours entre le dépistage et le don, mais les selles dépistées ne seront pas les selles données au patient. Les donneurs peuvent être des proches du receveur, mais le plus souvent ils sont anonymes, puisque le don anonyme est préconisé par les principes généraux régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

La préparation fécale est préparée dans une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), puisque le microbiote répond au statut de médicament. Cette préparation consiste à mettre en suspension dans du sérum physiologique, homogénéiser, filtrer afin d'éliminer les résidus puis mettre en seringue les selles du donneur. La préparation n'est pas standardisée et dépend des PUI. Si la préparation est administrée immédiatement, elle doit l'être dans les 6 heures après le don. Dans le cas contraire, la préparation est diluée dans un conservateur tel que le glycérol,

avant d'être congelée à -80°C . Cette procédure permet de conserver les transplants pendant 6 mois sans altération du microbiote intestinal (83).

Une étude randomisée, en double aveugle, parue en 2016 a comparé les TMF issus de transplants frais et les TMF issus de transplants congelés (84). Cette étude a été réalisée sur 232 adultes ayant des récidives d'ICD, de 2012 à 2014. 114 d'entre eux ont reçu la TMF congelée, et les 118 autres la préparation fraîche. L'étude a été menée sur deux populations différentes : la première population comprend des patients qui ont reçu jusqu'à deux TMF de mêmes modalités, sans antibiothérapie entre. La seconde population de patients comprend tous les patients ayant reçu au moins une TMF, mais qui ont eu besoin d'antibiotiques entre les deux, ou encore qui ont reçu une TMF différente de la première. Pour la première population, le taux de résolution clinique était de 83,5% pour les TMF congelées, et 85,1 pour les TMF fraîches, soit une différence d'efficacité de 1,6%. Pour la seconde population, ce taux était de 75,0% pour les TMF congelées, et 70,3% pour les TMF fraîches, soit une différence d'efficacité de 4,7% (84). Quant aux effets indésirables, aucune différence n'a été rapportée entre les différentes populations. L'utilisation de la TMF congelée est par conséquent fortement encouragée car elle présente de nombreux avantages.

1/ un faible coût, du fait de la réduction du nombre et de la fréquence des dépistages des donneurs

2/ une disponibilité immédiate du transplant

3/ la possibilité de fournir des transplants à des centres ne bénéficiant pas de laboratoires adaptés (84).

Cependant, il est essentiel d'établir une traçabilité de ces transplantations fécales, notamment en réalisant une coprothèque des selles du donneur, ainsi qu'une coprothèque de transplants. Ces deux coprothèques doivent être conservées 2 ans à -80°C (90).

La TMF est le traitement le plus efficace des ICD multirécidivantes. Néanmoins, en dehors de la TMF, plusieurs autres traitements sont actuellement étudiés.

2. LES AUTRES ALTERNATIVES

a) Les Probiotiques

D'après l'OMS, les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels (85).

Nous avons vu précédemment que l'antibiothérapie constituait le facteur de risque majeur d'une ICD, principalement en raison d'une perte d'effet barrière. Les probiotiques pourraient donc remédier à la perte de cet effet barrière en modifiant l'écologie du microbiote intestinal. Plusieurs publications vantent en effet l'efficacité de divers probiotiques, mais elles ne disposent pas d'un niveau de preuves suffisant. Le probiotique *Saccharomyces boulardii* est souvent mentionné dans la prise en charge des ICD. Son action dans les diarrhées post-antibiotiques n'est plus à prouver (UltraLevure) (86). Deux essais randomisés contrôlés en double aveugle ont mis en évidence son potentiel dans le traitement de l'ICD (*Tableau 8*) (86).

Tableau 8 : Essais contrôlés randomisés pour le traitement de l'ICD à l'aide de *S. boulardii* (86)

Réf.	Groupes de traitement	Population étudiée	Dose journalière: cfu / j (mg / j)	Durée du traitement (sem)	Suivi (sem)	Récidive de <i>C. difficile</i> dans le groupe probiotique	Récidive de <i>C. difficile</i> dans le groupe placebo
McFarland <i>et al</i> [53]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	124 patients adultes sous différentes doses de vancomycine ou de métronidazole; les cas récurrents et initiaux de DACD; 3 sites de référence, États-Unis	3×10^{10} (1000 mg)	4	4	15/57 (26,3%) ^a	30/67 (44,8%)
Surawicz <i>et al</i> [60]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	168 patients adultes CDAD récurrents; sur la vancomycine (2 g / j, n = 32) ou V (500 mg / j, n = 83) ou M (1 g / j, n = 53); 4 sites de référence, États-Unis	2×10^{10} (1000 mg)	4	4	V (2 g / j) 3/18 (17%) ^a ; V (500 mg / j) 23/45 (51%); M (1 g / j) 13/27 (48,1%)	V (2 g / j) 7/14 (50%); V (500 mg / j) 17/38 (44,7%); M (1 g / j) 13/26 (50%)

^a P <0,05, probiotiques vs témoins. V: vancomycine; M: métronidazole.

Dès la première étude, la combinaison de traitement antibiotique avec *S. boulardii* a prouvé son efficacité pour le traitement des patients atteints d'ICD (87). Les 124 patients de l'essai ont été scindés en deux groupes : l'un recevant une antibiothérapie (soit par vancomycine, soit par métronidazole) ainsi que *S. boulardii* à raison d'1g/jour, l'autre une antibiothérapie avec un placebo pendant 28 jours. Seulement 26,3% des patients ayant bénéficié de *S. boulardii* ont subi une récurrence d'ICD, contre 44,8% du groupe ayant reçu le placebo. L'effet le plus marquant a été obtenu chez les patients ayant déjà eu des récurrences : 35% des patients traités par *S. boulardii* ont eu une autre récurrence, contre 65% des patients ayant reçu le placebo (86).

Dans la seconde étude, comprenant 168 patients, les patients ont reçu trois antibiothérapies durant 10 jours : soit la vancomycine à raison de 2g/jour, soit la vancomycine à raison de 500mg/jour, soit du métronidazole à raison de 1g/jour (86). Puis, on a administré *S. boulardii* à raison d'1g/jour pendant 28 jours, ou un placebo. A la fin de l'essai, on a pu observer chez les patients ayant reçu le traitement probiotique en plus du traitement par vancomycine à raison de 2g/jour, une diminution de la récurrence d'ICD : seulement 17% de ces patients ont observé une récurrence d'ICD contre 50% des patients ayant reçu le placebo à la place de *S. boulardii* (86). Il n'y a cependant eu aucune diminution significative des récurrences dans les autres groupes (traités par vancomycine à faible dose, ou par métronidazole) versus placebo.

Les mécanismes moléculaires mis en jeu sont encore mal compris mais *Saccharomyces boulardii* produirait une protéase qui dégrade les toxines de *C. difficile* (86). D'autres bactéries bénéfiques telles que celles appartenant au genre des Lactobacilles peuvent amener à l'inhibition de la croissance de *C. difficile*. L'efficacité des Lactobacilles a notamment été observée via leur effet sur la diminution de la pathogénicité et de la production de toxines de *C. difficile* (71).

b) Modulation de l'immunité

Deux études ont été menées dans 30 pays de 2011 à 2015 afin d'évaluer l'efficacité d'anticorps monoclonaux contre les toxines de *C. difficile*. **Actoxumab** est l'anticorps anti-toxine A et **Bezlotoxumab** celui anti-toxine B de *C. difficile* (88). Les deux études : MODIFY I et MODIFY II, impliquent 2655 adultes recevant un traitement antibiotique standard pour ICD. Les participants ont reçu du Bezlotoxumab seul, de l'Actoxumab plus du Bezlotoxumab, ou un placebo. Le but était de contrôler le nombre de sujets ayant une récurrence d'ICD sous 12 semaines.

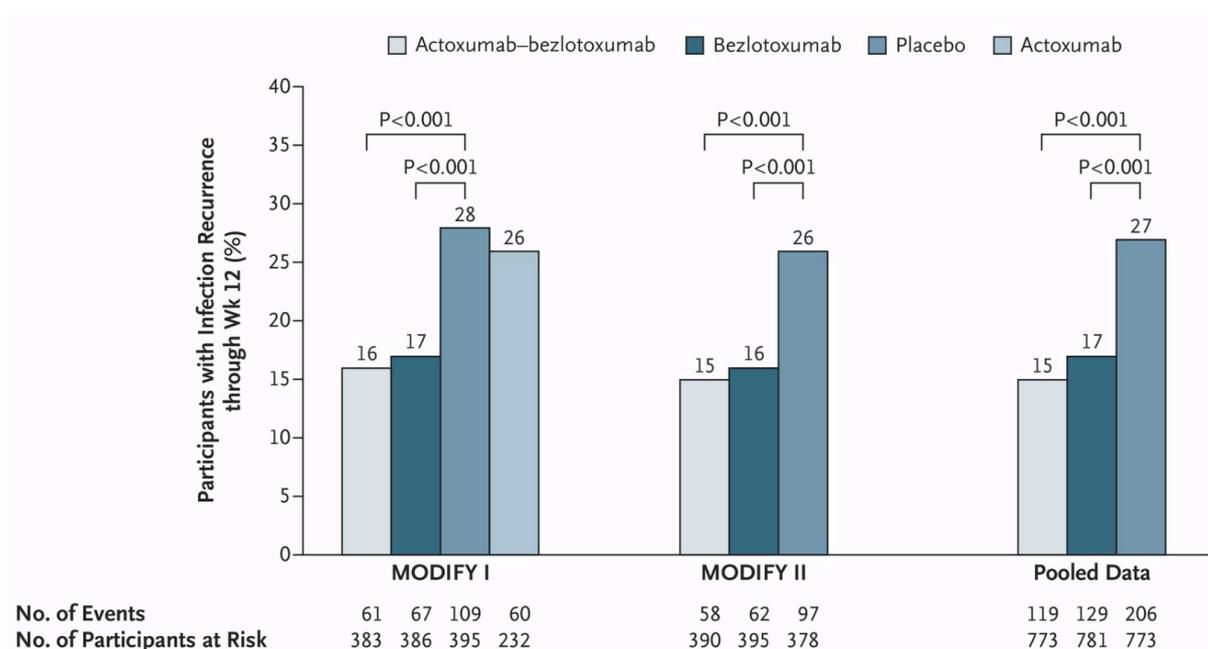


Figure XXXV : Nombre de récurrences d'ICD chez les participants durant les 12 semaines suivant les traitements (88)

Dans les deux essais, MODIFY I et MODIFY II, Bezlotoxumab montre la bonne efficacité avec 17% et 16% de récurrence en 12 semaines, par rapport au placebo (28% et 26%) (Figure XXXVI). L'association Actoxumab+ Bezlotoxumab ne semble pas augmenter l'efficacité du traitement. Cependant, si on s'intéresse au taux de guérison initial, ce taux est de 80% avec le Bezlotoxumab seul, mais il est également de 80% avec placebo, alors que le traitement par Actoxumab+ Bezlotoxumab donnera 73% de guérison.

Les anticorps monoclonaux ne sont pas les seuls traitements contre *C. difficile* faisant intervenir l'immunité. En Janvier 2020, L'IDSA a publié un article traitant d'un essai de phase 2 d'un **vaccin contre *C. difficile***, évaluant la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de ces deux méthodes testées sur des adultes américains âgés de 65 à 85 ans (89). Ce vaccin est composé d'anatoxines A et B combinées, à raison de 100µg ou 200µg dans un vaccin de 0,5mL. Les 855 patients ont été séparés pour recevoir soit un vaccin de 100µg, soit un vaccin de 200µg, soit un placebo selon 2 protocoles :

- De manière mensuelle : à 0, 1 et 6 mois
- De manière journalière : à 1, 8 et 30 jours

Le vaccin a engendré une réponse immunitaire plus importante et plus persistante lorsqu'il était dosé à 200µg et administré selon le protocole mensuel, c'est-à-dire à 0,1 et 6 mois. Les réponses immunitaires obtenues après les injections selon ce dernier protocole étaient plus élevées aux deux dosages que selon le protocole journalier et restées élevées après 12 mois, particulièrement pour la toxine B. Cet essai montre que le vaccin contre *C. difficile* est sain, bien toléré et engendre une bonne réponse immunitaire chez des sujets sains âgés de 65 à 85 ans, plus particulièrement lorsqu'il est dosé à 200µg et administré selon le protocole mensuel. Ces données sont encourageantes pour le développement du vaccin contre *C. difficile* (89).

En conclusion, nous pouvons affirmer que les recommandations de traitements contre *C. difficile* sont régulièrement réévaluées afin de permettre la meilleure efficacité avec le moindre taux de récurrence d'ICD, tout en garantissant le moins d'effets indésirables possibles. Hormis les traitements antibiotiques validés, d'autres traitements en plein essor sont tout à fait prometteurs, et certains prouvent déjà leur efficacité, telle que par exemple la TMF.

PARTIE IV : ENQUÊTE
SUR LES
TRAITEMENTS
CONDUISANT À DES
ICD TRAITÉES PAR
TMF

IV. ENQUÊTE SUR LES TRAITEMENTS CONDUISANT À DES ICD TRAITÉES PAR TMF

Lors de la rédaction de cette thèse, j'ai pu récolter des données de la cohorte de patients ayant bénéficié d'un traitement par TMF au CHU Estaing à Clermont-Ferrand. Ces données m'ont permis de dégager les catégories de population ayant reçu une TMF (en fonction du sexe, de l'âge, du nombre de récidives, des traitements...) et d'analyser le taux de guérison. L'ensemble des données récoltées ont été comparées aux données de la littérature

Entre 2014 et le début de l'année 2020, 32 TMF ont été réalisées au CHU Estaing à Clermont-Ferrand, afin de traiter des multi-récidives d'ICD. Les informations concernant les patients ont été, dans un premier temps, recueillies de manière prospective par le Dr Scanzi, médecin référent de ces patients, puis dans un second temps, de manière rétrospective par mes soins.

A. ORIGINE DU TRANSPLANT ET PROCÉDURE D'INOCULATION

Dans cette étude, les donneurs de TMF sont principalement des inconnus pour les patients (72%). Lors des premières TMF, les donneurs de TMF étaient des proches des patients. Puis, les dons de selles ont été effectués par un seul volontaire sain, afin de diminuer le coût des TMF et d'augmenter la quantité de transplants disponibles. En effet, les donneurs sont fidélisés afin de limiter les frais de dépistage. Le donneur est dépisté une première fois (*confer* III.B.1) et si les résultats sont bons, on prélève ses selles pendant une période donnée, avant de refaire un dépistage. A la suite de ces derniers examens, toutes les selles émises dans cette période inter-dépistages pourront être gardées et utilisées pour les TMF.

B. COHORTE DE PATIENTS ET FACTEURS DE RISQUE

Parmi les 32 patients ayant nécessité une TMF, 23 étaient des femmes (71,8% des patients), et 18 patients avaient plus de 65 ans : ce qui signifie que plus de la moitié des patients sont âgés (56%). Ces résultats concordent avec les données établies concernant l'épidémiologie de *C. difficile*, pour lesquels l'âge est un des facteurs de risque principaux d'ICD (*confer* I.B.4).

Par ailleurs, lorsqu'on s'intéresse aux traitements pris par ces patients : 26/32 étaient sous traitement antibiotique, soit plus de 81% des patients (Figure XXXVI)

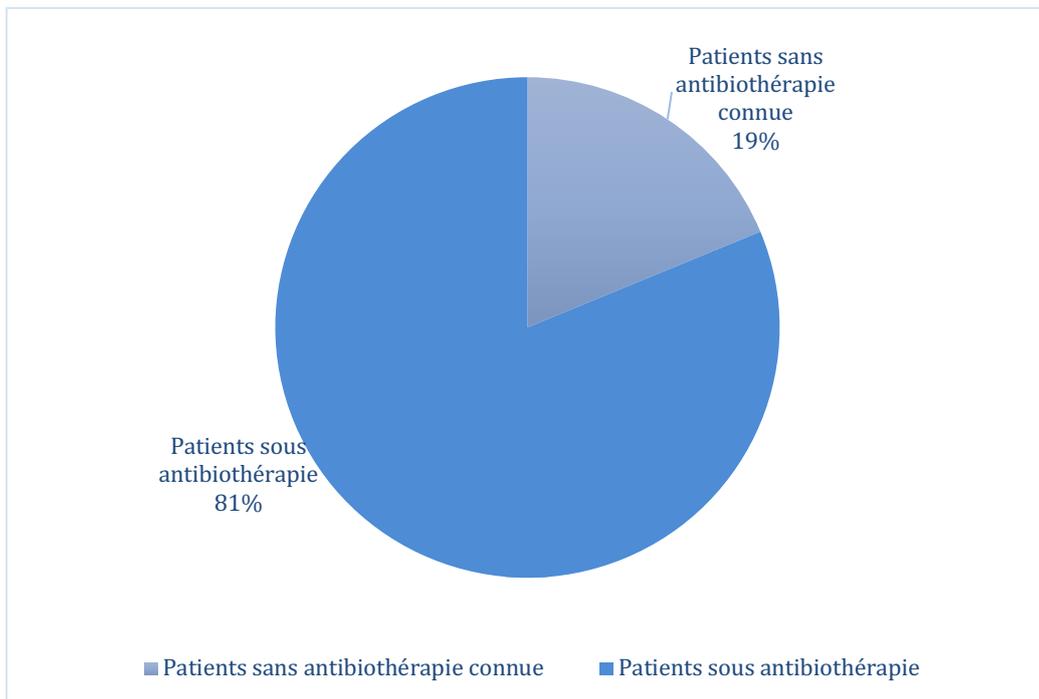


Figure XXXVI : Part des patients ayant reçu une TMF en fonction de l'antibiothérapie ou de l'absence d'antibiothérapie ayant pu causer l'ICD

Comme nous pouvons le constater via la Figure XXXVII, parmi les patients receveurs de TMF entre 2014 et 2020 traités par le Dr Scanzi, les patients préalablement traités par amoxicilline sont les plus nombreux à avoir développé une ICD (34,4% au total), avec les patients traités par céphalosporines de 3^{ème} génération (31,25% des patients).

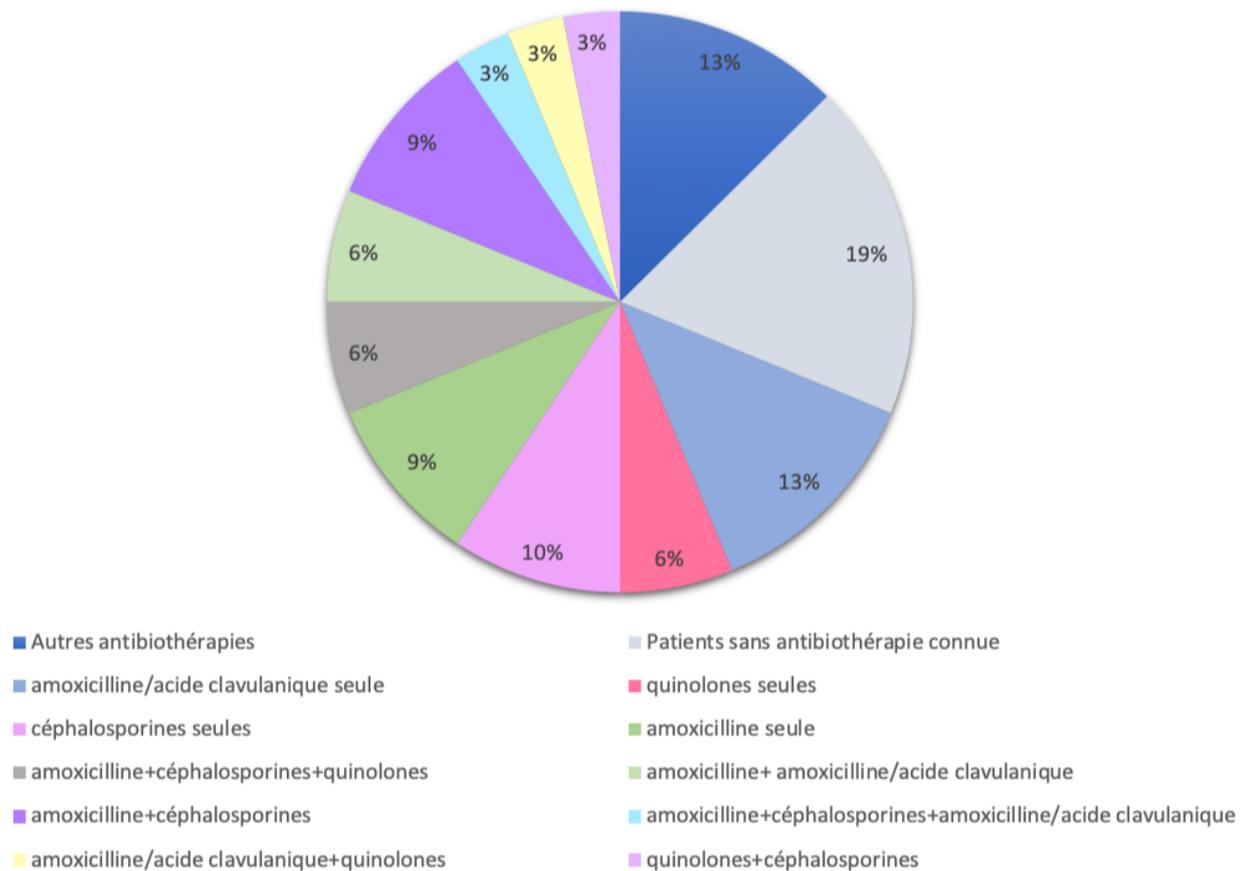


Figure XXXVII : Part des patients ayant reçu une TMF en fonction des classes d'antibiotiques potentiellement incriminés dans l'ICD

De plus, si l'on comptabilise uniquement les patients du Dr Scanzi qui étaient préalablement traités par antibiotiques : la part des patients traités par amoxicilline représente 42% de ces antibiothérapies et la part de patients traités par céphalosporines 38% (Figure XXXVIII).

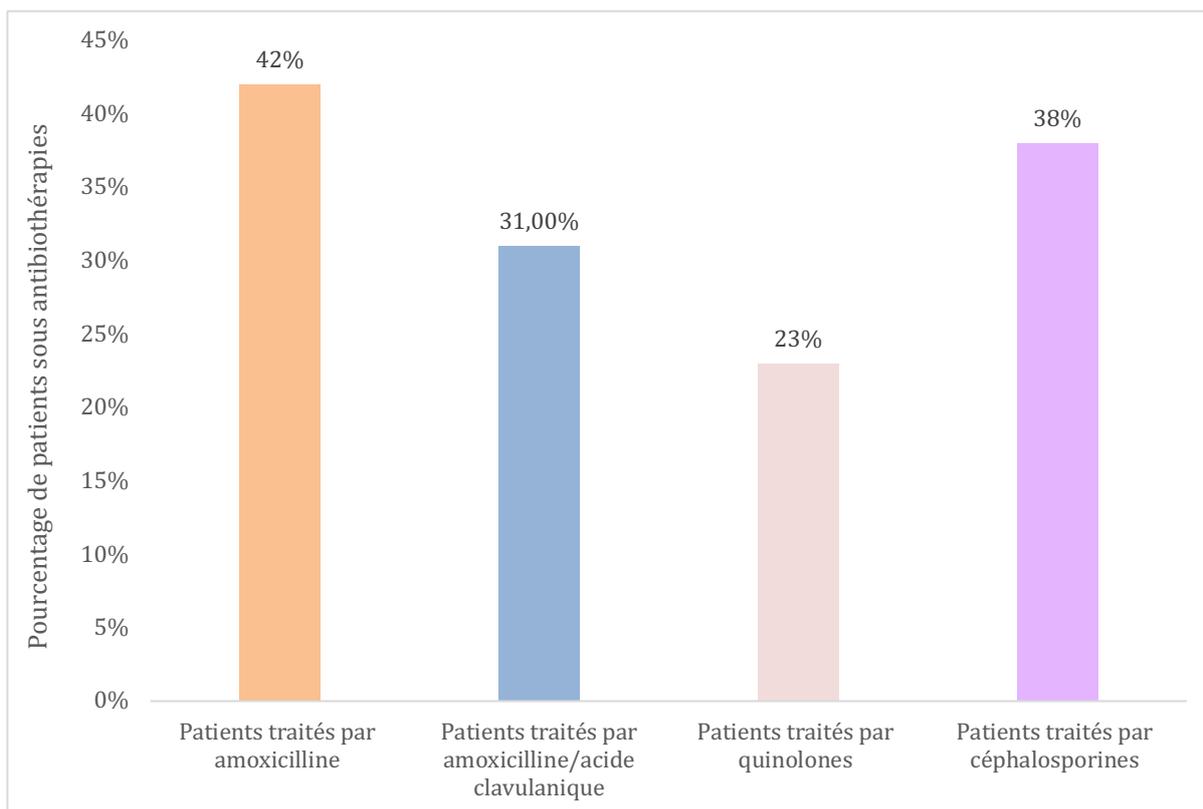


Figure XXXVIII : Différentes antibiothérapies reçues par les patients de la cohorte (étant préalablement sous antibiothérapie)

15% des patients étaient sous immunosuppresseurs lors du diagnostic de leur ICD. De plus, le pourcentage de patients avec un traitement d’IPP au long cours au sein de la cohorte est de 37,5%. En outre, près du quart des patients étaient à la fois sous IPP et sous antibiotiques (24%).

Dès lors, toutes ces données confortent ce que nous avons expliqué tout au long de ce manuscrit : l’emploi des antibiotiques à large spectre, notamment les Fluoroquinolones, les Céphalosporines et l’amoxicilline en association avec l’acide clavulanique, sont confirmés par cette étude comme étant des facteurs de risque d’ICD, et de récurrences d’ICD en raison de leur propension à créer une dysbiose chez le patient. Cette étude corrobore également avec la littérature concernant les patients âgés de plus de 65 ans, les patients traités par antibiotiques à larges spectres ainsi que ceux traités par IPP, qui représentent la majorité des patients atteints d’ICD.

C. EFFICACITÉ DE LA TMF ET EFFETS SECONDAIRES

Nous pouvons également nous intéresser aux résultats de cette enquête concernant l'efficacité de la TMF pour ces patients ayant subi de nombreuses infections à *C. difficile* : l'efficacité de la TMF est ici définie lorsqu'il n'y a pas de récurrences de diarrhées dans les 8 semaines suivant la TMF. Au CHU Estaing, la TMF a permis de guérir 97% des patients. Ces résultats, en terme de résolution des ICD multi-récidivantes, sont ainsi supérieurs au pourcentage théorique d'environ 80% de résolution.

De plus, 91% des cas, les patients ayant reçu une TMF ont observé une bonne tolérance face au traitement. Seulement 9% des patients ont observé des effets indésirables mineurs, à titre de ballonnements, inconfort abdominal et vomissement (TMF réalisée par sonde naso-jéjunale), sans conséquences (Figure XL). Ces effets indésirables sont liés au mode d'administration de la TMF (sonde naso-jéjunale par exemple) et non pas à la TMF en elle-même. Le protocole de TMF mis en place au CHU de Clermont-Ferrand permet une très bonne efficacité et tolérance du traitement.

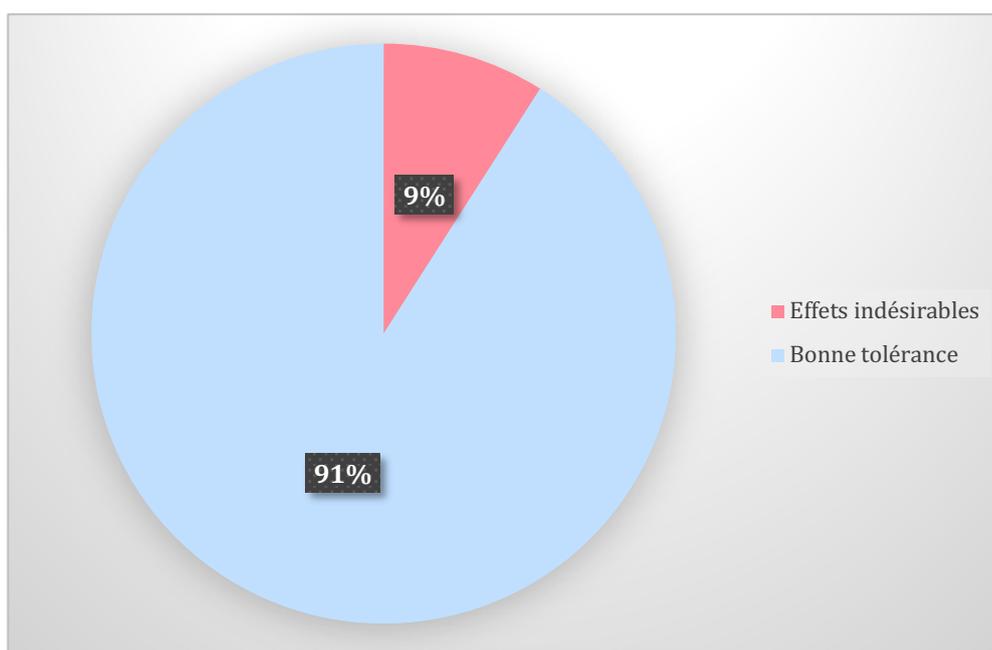


Figure XXXIX : Pourcentages de patients présentant des effets indésirables ou de bonne tolérance de la TMF.

Ainsi, l'étude des données de la cohorte de patients ayant bénéficié de TMF au CHU Estaing à Clermont-Ferrand a permis de soutenir les données de la littérature concernant les facteurs de risques principaux d'ICD. Parmi les patients receveurs de TMF pour traiter les récurrences d'ICD, nous retrouvons bien une majorité de patients sous antibiothérapies et de patients âgés de plus de 65 ans. De plus, l'efficacité de ce traitement par TMF est également supérieure aux données de la littérature. La TMF apparaît donc réellement intéressante dans le traitement des récurrences d'ICD, que ce soit par son mode d'action, sa tolérance et surtout son efficacité prouvée.

CONCLUSION

L'infection à *C. difficile* touche environ 124 000 patients par an en France, et l'incidence de cette infection ne cesse d'augmenter d'années en années. Elle génère un surcoût à notre système de santé et présente pourtant des facteurs de risques qui peuvent être évités. L'emploi d'antibiotiques à spectres larges (les céphalosporines, les fluoroquinolones et la clindamycine) et leur prescription sur une période trop importante sont à limiter, notamment dans les milieux hospitaliers. Par ailleurs, des mesures d'isolement des patients, des procédures de désinfections adaptées à la résistance de *C. difficile*, ainsi que le port de surblouses et de gants sont recommandés.

Cette infection peut être traitée de plusieurs manières, tel que par des antibiotiques : la vancomycine, le métronidazole ou la fidaxomicine. En plus de ces traitements antibiotiques, d'autres traitements « alternatifs » se développent, tels que les probiotiques, la transplantation de microbiote fécal, l'utilisation d'anticorps monoclonaux, les vaccins, le ridinilazole, L'un d'eux, spécifiquement développé dans cette thèse : la transplantation de microbiote fécal (TMF), montre sa réelle efficacité. La TMF souligne le rôle du microbiote intestinal lors des infections à *C. difficile*. Elle est dorénavant indiquée pour le traitement des multi-récidives d'Infection à *C. difficile*.

Le microbiote intestinal est aujourd'hui considéré comme un des acteurs clé de la santé humaine. Son importance est mise en exergue par l'intérêt qu'il suscite au sein du monde scientifique (académique et industriel) et du grand public. Son rôle dans l'ICD est aujourd'hui mieux compris. On considère en effet que le microbiote agit comme une barrière et ses capacités métaboliques limitent le développement de *C. difficile*. Cependant, tous les acteurs et les mécanismes mis en jeu ne sont pas élucidés. Ainsi, les recherches s'intensifient autour d'autres pathologies associées à une dysbiose intestinale, telles que l'obésité, l'autisme, les MICI, la dépression...

BIBLIOGRAPHIE

1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 1 août 2016;40:95-9.
2. Shen A. *Clostridium difficile* Toxins: Mediators of Inflammation. *J Innate Immun*. févr 2012;4(2):149-58.
3. Tijerina-Rodriguez L, Villarreal-Treviño L, Morfin-Otero R, Camacho-Ortiz A, Garza-Gonzalez E. Virulence Factors of *Clostridioides (Clostridium) difficile* Linked to Recurrent Infections. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. :8.
4. Mion S, Rémy B, Plener L, Chabrière É, Daudé D. Quorum sensing et quorum quenching : Comment bloquer la communication des bactéries pour inhiber leur virulence ? *Med Sci (Paris)*. janv 2019;35(1):31-8.
5. Martin MJ, Clare S, Goulding D, Faulds-Pain A, Barquist L, Browne HP, et al. The agr Locus Regulates Virulence and Colonization Genes in *Clostridium difficile* 027. *Journal of Bacteriology*. 15 août 2013;195(16):3672-81.
6. Darkoh C, Odo C, DuPont HL. Accessory Gene Regulator-1 Locus Is Essential for Virulence and Pathogenesis of *Clostridium difficile*. *mBio*. 7 sept 2016;7(4):e01237-16, /mbio/7/4/e01237-16.atom.
7. Pantaleon V. Le biofilm de *C. difficile* : rôle des protéines de surface. PARIS SUD; 2014.
8. Bertholom C. Physiopathologie de l'infection à *Clostridium difficile*. *Option/Bio*. 1 sept 2018;29(585):26-7.
9. Rodney M Donlan, Costerton W. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*. avr 2002;167-93.
10. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res*. avr 2014;78(2):110-6.
11. Đapa T, Leuzzi R, Ng YK, Baban ST, Adamo R, Kuehne SA, et al. Multiple Factors Modulate Biofilm Formation by the Anaerobic Pathogen *Clostridium difficile*. *Journal of Bacteriology*. 1 févr 2013;195(3):545-55.
12. Semenyuk EG, Laning ML, Foley J, Johnston PF, Knight KL, Gerding DN, et al. Spore Formation and Toxin Production in *Clostridium difficile* Biofilms. Setlow P, éditeur. *PLoS*

ONE. 30 janv 2014;9(1):e87757.

13. Seksik P. Colite à *Clostridium difficile* : quelle prise en charge en 2019 ? Association Française de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie. 2019;10.
14. Barbut F. Poids de l'infection à *Clostridium difficile* en France et dans le monde. In Saint Malo; 2017.
15. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. 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. 19 mars 2018;66(7):e1-48.
16. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. Clinical Microbiology and Infection. mars 2014;20:1-26.
17. Mastrantonio P, Rupnik M. Advances in microbiology, infectious diseases and public health. Volume 8, Volume 8,. 2018.
18. Wilcox M, Miller M. livret_infections_clostridium_difficile.pdf [Internet]. Livret présenté à; 2015 févr [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: https://www.biomerieux.fr/sites/subsidiary_fr/files/livret_infections_clostridium_difficile.pdf
19. Monnerat LB, Chuart C. Diagnostic microbiologique des infections à *Clostridium difficile*. Revue Médicale Suisse. oct 2015;11:1840-3.
20. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 26 janv 1989;320(4):204-10.
21. Brown KA, Langford B, Schwartz KL, Diong C, Garber G, Daneman N. Antibiotic Prescribing Choices and Their Comparative *C. Difficile* Infection Risks: A Longitudinal Case-Cohort Study. Clinical Infectious Diseases. 18 févr 2020;ciaa124.
22. Théorie des miasmes. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Th%C3%A9orie_des_miasmes&oldid=165314557
23. Catharsis. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 18 janv 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Catharsis&oldid=166131961>
24. Théorie des humeurs. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 18 janv 2020].

Disponible sur:

https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Th%C3%A9orie_des_humeurs&oldid=162473641

25. Lamoureux I. Thèse Isaure Lamoureux [thèse]. [Toulouse]: Toulouse III Paul Sabatier; 2016.
26. König C. Koch, la tuberculose, le charbon et le choléra. | Dossier [Internet]. Futura Sciences. 2015 [cité 18 janv 2020].
27. Postulats de Koch. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 18 janv 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Postulats_de_Koch&oldid=155767470
28. Définitions : microbiote - Dictionnaire de français Larousse. In.
29. BURDET C. IMPACT D'UNE ANTIBIOTHÉRAPIE SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL [thèse]. [PARIS]: PARIS DIDEROT; 2018.
30. Rémy Burcelin, Zitvogel L, Fond G, Sokkol H. Microbiote intestinal (flore intestinale). Inserm - La science pour la santé. 1 févr 2016;
31. MetaHIT: Catalogue de gènes [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.metahit.eu/index.php?id=360>
32. Lagier J-C, Raoult D. Culturomics : une méthode d'étude du microbiote humain. Med Sci (Paris). nov 2016;32(11):923-5.
33. Emile C. 18-Focus-PCR-et-ARN-16S-Biomnis.pdf. Eurofins Biomnis. Focus 18:2.
34. Debré P, Le Gall J-Y. Le microbiote intestinal. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. déc 2014;198(9):1667-84.
35. Denis F. Bactériologie médicale, techniques usuelles. Elsevier Masson. Vol. 3. Elsevier Masson; 2016. 543 p.
36. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de Médecine Interne. 1 juin 2016;37(6):418-23.
37. Cassard A-M, Thomas M. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé - Encyclopédie de l'environnement. In: Encyclopédie de l'environnement [Internet]. Association des Encyclopédies de l'Environnement et de l'Énergie; 2019 [cité 30 juin 2020].
38. Joly F, Nuzzo A, Kapel N, Thomas M. Lien entre les probiotiques et le microbiote : vision du clinicien. Cahiers de Nutrition et de Diététique. déc 2017;52:S5-12.
39. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. Annales Pharmaceutiques Françaises. janv 2014;72(1):15-21.

40. Enders G. Le charme discret de l'intestin. Actes Sud. 2017. 384 p. (Question de santé).
41. Microbiote intestinal, immunité et métabolisme énergétique | Le Quotidien du médecin [Internet]. [cité 27 janv 2020]. (Le Quotidien du Médecin). Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/nutrition/microbiote-intestinal-immunite-et-metabolisme-energetique>
42. chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
43. Bultel A. les probiotiques aujourd'hui où en est-on? [Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille]: Université de Lille 2-Droit et Santé; 2017.
44. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 avr 2007;42:28-36.
45. Ridlon JM, Kang D-J, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. - PubMed - NCBI. Journal of Lipid Research. 18 nov 2005;
46. Descoins L. microbiote et cerveau. [Toulouse]: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2017.
47. Human vitamin and mineral requirements. In: Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome; 2002.
48. Campagne F. La vitamine K. In: Caducée [Internet]. 2020 [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitaminek.asp>
49. Pelladeau A. AVK contrôle. AVK control'. 2008.
50. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Amenyo N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. Front Immunol. 2014;5:427.
51. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. mai 2007;31(5):533-42.
52. Rambaud J-C. Flore microbienne intestinale. Paris: John Libbey Eurotext; 2004. 263 p. (physiologie et pathologie digestives).
53. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. Front Physiol. 2011;2:94.
54. Cherbut MC, Beaufrère MB, Ghisolfi MJ, Turck MD, Vidailhet MM. Alimentation infantile et modification de la flore intestinale. Agence Française de Sécurité Sanitaire

des Aliments. juin 2003;40.

55. Martin Rosique R, Langella P, Chatel J-M. Microbiote et vieillissement. *Innovations Agronomiques*. 2018;65:55-66.
56. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 2011;108(Suppl 1):4586-91.
57. Hoppenot I. L'évolution du microbiote intestinal au cours du vieillissement. *Le Quotidien du Médecin*. 5 sept 2016;
58. Frayssinhes L. POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. [Faculté des Sciences Pharmaceutiques]: Toulouse III Paul Sabatier; 2017.
59. Kachrimanidou M, Tsintarakis E. Insights into the Role of Human Gut Microbiota in *Clostridioides difficile* Infection. *Microorganisms*. févr 2020;8(2):200.
60. Antharam VC, Li EC, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand KH, et al. Intestinal Dysbiosis and Depletion of Butyrogenic Bacteria in *Clostridium difficile* Infection and Nosocomial Diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 sept 2013;51(9):2884-92.
61. Ross CL, Spinler JK, Savidge TC. Structural and functional changes within the gut microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 1 oct 2016;41:37-43.
62. Marteau P, Seksik P. Microbiote intestinal. Elsevier Masson. 5 oct 2016;12(1).
63. Grall N, Andremont A, Ruppé E. Microbiote intestinal. *Biologie Médicale*. 13 janv 2017;12(2).
64. Reeves AE, Theriot CM, Bergin IL, Huffnagle GB, Schloss PD, Young VB. The interplay between microbiome dynamics and pathogen dynamics in a murine model of *Clostridium difficile* Infection. *Gut Microbes*. 28 mai 2011;2(3):145-58.
65. Beaugerie L, Petit J-C. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 1 avr 2004;18(2):337-52.
66. Eckert C, Barbut F. Les diarrhées post-antibiotiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 nov 2010;2010(426):93-9.
67. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, Vagianos K, Sargent M, Laserna-Mendieta EJ, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(9):974-84.
68. Clayton E, Rea M, Shanahan F, Quickley E, Kieley B, Hill C, et al. The vexed relationship between *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: an

assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. PubMed. 24 mars 2009;

69. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. *Clostridium difficile* Infection in the Inflammatory Bowel Disease Patient: Inflammatory Bowel Diseases. janv 2013;19(1):194-204.
70. Britton RA, Young VB. Role of the Intestinal Microbiota in Resistance to Colonization by *Clostridium difficile*. Gastroenterology. 1 mai 2014;146(6):1547-53.
71. Kang JD, Myers CJ, Harris SC, Kakiyama G, Lee I-K, Yun B-S, et al. Bile Acid 7 α -Dehydroxylating Gut Bacteria Secrete Antibiotics that Inhibit *Clostridium difficile*: Role of Secondary Bile Acids. Cell Chemical Biology. 17 janv 2019;26(1):27-34.e4.
72. Ferreyra JA, Wu KJ, Hryckowian AJ, Bouley DM, Weimer BC, Sonnenburg JL. Gut Microbiota-Produced Succinate Promotes *C. difficile* Infection after Antibiotic Treatment or Motility Disturbance. Cell Host & Microbe. déc 2014;16(6):770-7.
73. Ng KM, Ferreyra JA, Higginbottom SK, Lynch JB, Kashyap PC, Gopinath S, et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. Nature. oct 2013;502(7469):96-9.
74. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity. Clinical Infectious Diseases. 1 août 2007;45(3):302-7.
75. Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Patients With Cancer Treated With Fidaxomicin or Vancomycin. Journal of Clinical Oncology. 28 mai 2013;
76. Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced Acquisition and Overgrowth of Vancomycin-Resistant Enterococci and *Candida* Species in Patients Treated With Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. Clinical Infectious Diseases. 1 août 2012;55(suppl 2):S121-6.
77. Zanella Terrier M-C, Frossard J-L, Louis Simonet M. Récidives d'infection à *Clostridium difficile* : l'importance du microbiote intestinal. Revue Médicale Suisse. 16 oct 2013;9(402):1898-904.
78. Vickers RJ, Tillotson GS, Nathan R, Hazan S, Pullman J, Lucasti C, et al. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study. The Lancet Infectious Diseases. juill 2017;17(7):735-44.
79. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al.

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. The New England Journal of Medicine. 16 janv 2013;(368):407-15.

80. etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

81. Andremont A, Barbut F, Bardou M, Biour M, Botterel F, Joachim C, et al. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; 2014 mars p. 15.

82. Sokol H. Transplantation fécale – FMC-HGE. In: POST'U. PARIS: Endoscopia; 2018. p. 6. (FMC-HGE – Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie; vol. 2018).

83. Modalités pratiques pour la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (TMF). [Internet]. Groupe Français de la Transplantation de microbiote Fécal. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.gftf.fr/45+modalites-pratiques-pour-la-realisation-d-une-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf.html>

84. Lee C, Steiner T, Petrof E, Marek S. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 12 janv 2016;315(2):142-9.

85. Choné M. À quoi servent les probiotiques ? Passeport Santé.

86. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. World Journal of Gastroenterology. 14 mai 2010;16(18):2202-22.

87. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA. 22 juin 1994;271(24):1913-8.

88. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. The New England Journal of Medicine. 26 janv 2017;376(4):305-3017.

89. Kitchin N, Remich SA, Peterson J, Peng Y, Gruber WC, Jansen KU, et al. A Phase 2 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Two 3-Dose Regimens of a *Clostridium difficile* Vaccine in Healthy US Adults Aged 65 to 85 Years. Clinical Infectious Diseases. 1 janv 2020;70(1):1-10.

ANNEXES

ANNEXES

TABLEAU DE RECENSEMENT DE LA COHORTE DE PATIENTS RECEVEURS DE TMF DE 2014 À 2020 AU CHU ESTAING À CLERMONT-FERRAND

PATIENTS	SEXE	AGE	taille et poids	PATHOLOGIES CHRONIQUES
1	F	61	1,6 m et 48kgs	scélrose en plaques, épilepsie, infections urinaires++, HTA
2	H	90	NC et 72kgs	maladie de Biermer, HTA, cardiopathie ischémique et hypertensive, thrombose veineuse profonde du MIG, goutte, pneumopathie, colique néphrétique
3	F	73	1,5 et 60kgs	HTA, dyslipidémie, béta-thalassémie, sténose carotide interne G, pneumopathie, prothèse genou G
4	H	82	1,7 et 65kgs	AVC ischémique sylvien G, hémiplégié et aphasie séquellaires, HTA, AC/FA, diabète type 2, hypothyroïdie, adénome prostate, péritonite, colectomie G et résection grêle sur sigmoïdite perforée, RTUP
5	F	61	1,53 et 62 kgs	gougerot-sjogren, colopathie fonctionnelle, dyslipidémie, coxarthrose, infections urinaires ++, nodules thyroïdiens, glaucome
6	F	68	1,51 et 51 kgs	insuffisance respi chronique, BPCO avec emphysème, HTA, cancer ovaïres 2009, embolie pulmonaire 2014
7	H	83	1,68 et 43 kgs	Syndrôme dépressif, DMLA, BPCO post-tabagique, épilepsie, zona de l'épaule, RTUP
8	F	41	1,62 et 48kgs	dyspepsie, appendicectomie
9	H	77	1,85 et 82kgs	NC
10	H	62	NC	NC
11	F	82	1,47 et 66 kgs	NC
12	F	84	NC	HTA, choc septique à départ urinaire et anaphylactique à rocéphine, pth en 2016
13	F	47	NC	syndrome intestin irritable
14	F	73	1,65 et 92kgs	TVP à répétition, PTH gauche, hystérectomie+annexectomie bilatérale sur fibrome, syndrome anxio-dépressif, Parkinson, fistule recto-vaginale, obésité
15	F	75	NC	HTA, appendicectomie, cancer épidermoïde du canal anal, cure d'événtration, suspicion de Crohn, pyélonéphrite
16	F	66	1,55 et 56 kgs	hypothyroïdie, RGO, hystérectomie, dyslipidémie
17	H	17	1,40 et 45 kgs	encéphalopathie par duplication génique, RGO, troubles de la déglutition, nutrition entérale exclusive sur GPE, pneumopathies d'inhalation fréquentes, cruptorchidie bilatérale opérée en 2004, portages BMR
18	H	5	1,10 et 18 kgs	hyper réactivité bronchique
19	F	86	NC	Diabète type 2, HTA, athérome, troubles cognitifs
20	F	51	1,70 et 46kgs	adénocarcinome pancréas, bipolaire, hypothyroïdie, asthme
21	F	69	1,56 et 65kgs	hypothyroïdie, Diabète type2, syndrome anxio-dépressif, migraines, insuffisance mitrale bénigne
22	F	92	1,55 et 45 kgs	dénutrition, HTA, ostéoporose, prothèse genou, prothèse hanche
23	F	54	NC	RCH peu sévère, thyroïdite de Hashimoto, syndrome anxio-dépressif, sleeve
24	F	74	80 kgs	pyélonéphrite en 201 et 2018, infections urinaires à répétition, hernie discale cervicale, kyste foie, diverticulose, ovariectomie, salpingectomie, stripping varices, appendicectomie, prothèse genou droit
25	F	61	1,58 et 45 kgs	cardiopathie ischémique, polykystose hépatocystique avec transplantation rénale, d" nutrition sévère, troubles dig par compression kystique
26	F	72	1,60 et 39 kgs	asthme sévère, HTA, rhumatisme aigu dans l'adolescence
27	F	39	1,59 et 52kgs	douleurs abdominales et diarrhées depuis petite enfance, sinusite répétition, endométriose
28	H	44	NC	HTA, mélanome greffe de peau
29	F	68	1,65m et 62 kgs	AVP en moto: trauma cranio-facial et médullaire, paraplégie spastique, parésie des MI, incontinence fécale et vessie neurologique, HTA, hystérectomie, annexectomie, Infections urinaires à répétition
30	F	57	NC	œdème primaire membre inférieur G se compliquant fréquemment en lymphangite, voire érysipèle
31	H	77	80 kgs	AVC en 2018 avec hémiplégié G et pose de GPE pour troubles déglutition (alimentation entérale exclu), incontinence anale, HTA, ACFA, polytraumatisme MI gauche, néoplasie urétrale
32	F	60	1,58m et 41kgs	maladie de Waldentrom compliquée d'amylose dig, diarrhées chroniques depuis 2012, a eu 3 cure de DRC VELCADE puis 3 cures de DRC seul fin en 2015. 2018 : rechute traitée par R-BENDAMUSTINE 6 cures (fin en 2018)

PATIENTS ▼	ATB ▼	IPP ▼
1	cefixime	
2	amoxicilline+acide clavulanique, ceftriaxone, levofloxacin	
3	amoxicilline, ceftriaxone	
4	amoxicilline+acide clavulanique	
5	amoxicilline, cefixime, amoxicilline+acide clavulanique	
6	amoxicilline+acide clavulanique, ciprofloxacine	pantoprazole
7	amoxicilline+acide clavulanique	
8	TTT séquentiel HP (amoxicilline, clarithromycine, métronidazole) puis Pyléra (bismuth, métronidazole, tétracycline), puis azithromycine	
9	NC	rabéprazole remplacé après la 1ère ICD par ranitidine
10	amoxicilline pour pneumopathie	
11	amoxicilline+acide clavulanique pour pneumopathie	
12	NC	
13	amoxicilline bronchite mais aussi multiples ATB pour hélicobacter pylori	
14	claforan, amoxicilline, ceftriaxone	ésoméprazole
15	aucun, rémicade	
16	pyostacine	ésoméprazole
17	Tazocilline, ciprofloxacine, antibiothérapie au long cours par céfuroxime	ésoméprazole
18	NC	
19	amoxicilline, amoxicilline+acide clavulanique	pantoprazole
20	chimiothérapie par Xeloda et GEMZAR, tazocilline et ciprofloxacine	lanzoprazole
21	chimiothérapie leucémie aigue LAM par aracytine+idarubicine	inexium
22	ATB suite à une prothèse de hanche, puis ofloxacine pour traiter une cystite	
23	Ciprofloxacine, amoxicilline+acide clavulanique et ceftriaxone pour infection urinaire et suspicion pyélonéphrite	pantoprazole
24	ceftriaxone, gentamicine puis amoxicilline pour pyélonéphrite et ofloxacine (1ère récurrence)	
25	ceftazidime pour pseudomonas sur cystochath (embolisation rénale), traitement par CYMEVAN pour immunosuppression due à CMV, cellcept (mycophénolate mofétil)	
26	cefixime	
27	amoxicilline puis amoxicilline+acide clavulanique pour sinusite	
28	amoxicilline+acide clavulanique (douleur dentaire)	
29	fluoroquinolone (infection urinaire)	pantoprazole
30	ORACLILLINE ET PYOSTACINE car érysipèle, lymphangite	
31	pneumopathie traitée par antibiotiques	ésoméprazole
32	immunodépression due aux ttt	lanzoprazole

PATIENTS ▼	AUTRES TTT	DATE DE 1ère ▼
1	lamotrigine, lasilix, kepra	juil-14
2	plavix,seresta,allopurinol,ultralev ure,créon,nitripatch	2014
3	simvastatine, témesta	NC
4	Coumadine, insuline, atacand, kepra,tahor,xatral,seroplex,xanax L-thyroxine	NC
5	débridat, dicetel, zoltum (IPP: oméprazole), lexicomil, xalatan	NC
6	euphilline,symbicort,bronchodual,préviscan,procoralan, escitalopram, paracétamol, alprazolam,smecta,trimébutine	NC
7	miansérine, alprazolam,micropakine,gaviscon,trimebutine	NC
8	miansérine, alprazolam,micropakine,gaviscon,trimebutine	janv-14
9	simvasatine et valsartan	nov-16
10	NC	
11	spéciafoldine, monotildiem, calcidose vit D3, seropram,seresta, prednisolone (asthme) mysoline (tremblements essentiels), ventoline, sérétide, spiriva	déc-16
12	vogalene, paracétamol, candésartan, préviscan, eupressyl, carbamazépine, diffu k	déc-16
13	lexomil, singulier, sérétide	mai-17
14	modopar, miansérine, sintrom, victan, lyrica, duphalac, lansoyl, lysanxia, prednisolone, izarly	juil-17
15	NC	mi-Août 2017
16	lévothyrox, fénofibrate	juil-17
17	budésonide en nébulisation, ursolvan	sept-16
18	NC	déc-17
19	clopidogrel, hemigoxine, seresta, paroxétine, paracétamol, metformine, amarel, eupressyl	févr-18
20	carbamazépine, créon,lévothyrox, lopéramide, oxazepam, racécadotril, paracétamol	mars-18
21	aténolol, gliclazide, levothyrox, séresta, laroxyl, carbosymag, paracétamol	janv-18
22	movicol, dafalgan codéiné, diffu k, acide folique, amlodipine, imovane, nefopam	juin-18
23	PENTASA, levothyrox, fluoxétine	aout 2018
24	débridat, smecta,bricanyl	2016
25		juil-18
26	symbicort, ventoline, spiriva, nebivolol, candesartan/hydrochlorothiazide, levothyrox, pravastatine	NC
27	optimizette	déc-18
28	amlodipine, telmisartan	nov-18
29	paroxétine, ramipril, loxen, lyrica, baclofene, microlax	aout 2018
30		mai-19
31	phosphoneuros, eliquis, amiodarone, atenolol, ramipril, atorvastatine, econazole, dafalgan, kepra	févr-19
32	Lévothyrox, miansérine, CNO, zelitrex, seresta, trophicreme, sasfon, Hyqvia (IG), CNO (2 flacons par jour)	2017

PATIENTS	NOMBRE DE RÉCIDIVES ET TRAITEMENTS	DATE DE LA TMF	DONNEUR
1	4 ICD en tout, traitées par vancomycine et métronidazole	23/11/2014	époux
2	4 ICD en tout, traitées par vancomycine et métronidazole	07/01/2015	famille 1er degré
3	4 ICD en tout, traitées par vancomycine et métronidazole	10/03/2015	famille 1er degré
4	3 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine et vancomycine pulsée	09/04/2015	famille 1er degré
5	5 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, vancomycine TAPERED, vancomycine pulsée	22/06/2015	famille 1er degré
6	3 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine	04/12/2015	famille 1er degré
7	3 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine et vancomycine TAPERED	18/12/2015	pas de lien
8	5 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, vancomycine TAPERED, vancomycine pulsée	18/06/2016	ami proche
9	3 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine et vancomycine pulsée	07/04/2017	épouse
10	3 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine et vancomycine pulsée	07/04/2017	pas de lien
11	5 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, vancomycine TAPERED, vancomycine pulsée et fidaxomicine	11/08/2017	famille 1er degré
12	5 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, vancomycine pulsée et fidaxomicine	25/08/2017	pas de lien
13	4 en tout, traitées par vancomycine et métronidazole et vancomycine pulsée	25/08/2017	pas de lien
14	4 en tout, traitées par vancomycine et métronidazole et vancomycine pulsée	05/01/2018	pas de lien
15	5 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, vancomycine TAPERED, fidaxomicine	05/01/2018	pas de lien
16	4 ICD en tout, traitées par vancomycine, métronidazole et fidaxomicine	23/02/2018	pas de lien
17	6 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, vancomycine TAPERED et fidaxomicine (mars 2017)	23/02/2018	pas de lien
18	6 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, vancomycine pulsée et vancomycine TAPERED	02/07/2018	pas de lien
19	6 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, vancomycine pulsée et fidaxomicine	02/07/2018	pas de lien
20	3 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, vancomycine pulsée et fidaxomicine	06/07/2018	pas de lien
21	4 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, fidaxomicine, vancomycine pulsée	03/09/2018	pas de lien
22	3 en tout, traitées par métronidazole, vancomycine, métronidazole+vancomycine, vancomycine pulsée	04/09/2018	pas de lien
23	3 en tout, traitées par Flagyl puis Vancomycine, fidaxomicine, et fidaxomicine pulsée	04/12/2018	PAS DE lien
24	4 en tout, traitées par fidaxomicine, vancomycine, et vancomycine pulsée	04/12/2018	pas de lien
25	5 en tout, traitées par vancomycine et fidaxomicine, vancomycine pulsée	23/04/2019	PAS de lien
26	?	23/04/2019	pas de lien
27	5 en tout : traitées par métronidazole (x2) puis vancomycine puis fidaxomicine	26/04/2019	pas de lien
28	4 en tout: traitées par métronidazole, vancomycine, fidaxomicine	26/04/2019	pas de lien
29	4 en tout : métronidazole, fidaxomicine, vancomycine sur 14j puis décroissance 14j, vanco pulsée en schéma 3 fois par semaine	27/04/2019	pas de lien
30	3 en tout: traitées par vancomycine, métronidazole et fidaxomicine pulsée	26/07/2019	pas de lien
31	3 épisodes en tout: traités par Flagyl (48h) puis vancomycine du 26/02 au 07/03, puis fidaxomicine du 0 au 19/04, puis vanco pleine dose et pulsée, puis vanco 3/semaine en attendant TMF	26/07/2019	pas de lien
32	3 épisodes en tout: fidaxomicine et vancomycine	09/08/2019	pas de lien

PATIENTS ▼	TOLÉRANCE ▼	DERNIÈRE PRISE D'ATB ▼	VOIE D'ADMINISTRATION DE LA TMF ▼
1	bonne	21/11/2014	sonde duodénale
2	bonne	04/01/2015	sonde duodénale
3	bonne	08/03/2015	sonde duodénale
4	bonne	07/04/2015	gastrique
5	EI:	21/06/2015	sonde duodénale
6	bonne	02/12/2015	sonde duodénale
7	bonne	16/12/2015	gastrique
8	EI: ballonnements de H1 à H4 (sans séquelle, sévérité : non,léger)	13/06/2016	colique
9	bonne	05/04/2017	colique
10	bonne	05/04/2017	colique
11	bonne	02/08/2017	colique
12	bonne	24/08/2017	colique
13	bonne	24/08/2017	colique
14	bonne	02/01/2018	gastrique
15	EI : vomissements au début : sans gravité, sans séquelle, poursuite de la TMF	02/01/2018	sonde duodénale
16	bonne	21/02/2018	colique
17	bonne	21/02/2018	colique
18	bonne	29/06/2018	colique
19	bonne	30/07/2018	colique
20	bonne	06/06/2018	sonde duodénale
21	bonne	NC	colique
22	bonne	04/09/2018	colique
23	bonne	10/11/2018	colique
24	bonne	oct-18	colique
25	bonne	20/04/2019	colique
26	bonne	21/04/2019	colique
27	bonne	24/04/2019	colique
28	bonne	05/03/2019	colique
29	bonne	24/04/2019	sonde naso-jéjunale (incontinence fécale)
30	bonne mais 2 à 3 jours d'inconfort abdominal avec constipation post TMF	NC	colique
31	bonne	24/07/2019	colique
32	bonne	NC	pose sonde nasogastrique entourant procédure pour maintenir nutrition correcte

PATIENTS ▼	EFFICACITÉ DE LA TMF à S8 (ou S6) ▼	RÉCIDIVES D'ICD APRÈS TMF ▼
1	bonne, pas de récurrences. Au 16/01/2015 : 1 selle/jour	non
2	bonne, pas de récurrences. Au 20/02/2015 : 1 selle/jour	non
3	bonne, pas de récurrences. Au 23/04/2015 : 1 selle/jour	non
4	bonne, pas de récurrences. Au 22/05/2015 : 1 selle/jour	NON
5	bonne, pas de récurrences. Au 14/08/2015 : 1 selle/jour	non
6	bonne, pas de récurrences. Au 22/01/2016 : 1 selle/jour	non
7	bonne, pas de récurrences. Au 04/02/2016 : 1 selle/jour	non
8	vue à M6 : au 16/12/2016: pas de récurrences , 1 selle/jour	non
9	bonne, pas de récurrences. Au 28/06/2017 : 2 selles/jour	non
10	bonne, pas de récurrences. Au 28/06/2017 : 1 selle/jour	non
11	bonne, pas de récurrences. Au 13/10/2017 : 1 selle/jour	non
12	bonne, pas de récurrences. Au 10/10/2017 : 1 selle/jour	non
13	bonne, pas de récurrences à ce stade. Au 20/10/2017 : 1 selle/jour	oui 20 semaines après, le 06/04/2018, traitée par ATB
14	bonne, pas de récurrences. Au 02/03/2018: 2 selles/jour	non
15	bonne, pas de récurrences. Au 02/03/2018 : 1 selle/jour	non
16	bonne, pas de récurrences. Au 20/04/2018: 2 selles/jour	non
17	bonne pas de récurrences, courriers du 10/07/2019 ne mentionnent pas nombre de selles	non
18	bonne efficacité, vu fin aout 2018: absence de récurrence. Selles molles tous les 3 jours : transit ralenti	non
19	bonne, pas de récurrences . Au 28/09/2018 : 1 selle tous les deux jours.	non
20	bonne, pas de récurrence au 18/09/2018 : 2 selles liquides/jour	non
21	Bonne(suite immédiate: 3/4 jours sans selles puis au 26/10/2018 : 1 à 2/jour, moulées	non
22	bonne: au 19/10/2018 : 1 selle moulée/jour et reprise de poids	non
23	bonne, au 08/02/2019 mais poussée de RCH et copro négatives à C. difficile	non
24	bonne : au 16/12/2019 pas de récurrence mais colopathie fonctionnelle	non
25	bonne : le 17/06/2019	non
26	bonne : le 29/07/2019 : pas de récurrence mais parfois selles molles (depuis plus de 10 ans)	non
27	bonne : le 02/08/2019 : pas de récurrence mais colopathie fonctionnelle : ballonnements et intolérances alimentaires, mais transit plus régulier et beaucoup plus facile qu'auparavant	non
28	bonne : le 16/08/2019 (3 mois après): transit un peu ralenti par rapport à son transit habituel : tous les 1 à 2 jours mais jusqu'à 2/jour	non
29	bonne: le 02/08/2019: 3 mois après TMF : pas de diarrhée ni d'infection urinaire	non
30	bonne : le 13/09/2019 : 6 semaines apres: transit régulier mais attention problème utilisation fréquente atb	non (février 2020: diarrhées 7/jour mais C.diff négatif)
31	bonne mais le patient ne s'est pas présenté en octobre pour consultation	patient ne s'est pas présenté en octobre pour la consultation
32	bonne :persistance de 3 à 4 diarrhées le matin mais en lien avec séquelles amylose	non

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-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.

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

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



Auteur : Annabelle Salas

Titre de la thèse : *Clostridioides difficile* et les perturbations du microbiote intestinal

Résumé :

L'infection à la bactérie *Clostridioides difficile* (ICD) représente la première cause de diarrhée nosocomiale chez l'adulte, 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques sont dues à *C. difficile*. Le microbiote intestinal est intrinsèquement corrélé à l'infection à *C. difficile*. Cette thèse permet de comprendre comment l'infection à *C. difficile* et le microbiote intestinal sont liés. Les mécanismes mis en jeu seront décrits tout comme les facteurs de risque incriminés, tels que l'emploi d'antibiotiques à large spectre, l'âge, ou les modulations du métabolisme du microbiote intestinal (nous parlerons du métabolisme des acides biliaires, du butyrate, du succinate et de l'acide sialique).

Divers traitements sont proposés afin de traiter l'ICD, tels que l'antibiothérapie et la transplantation de microbiote fécal (TMF) notamment. La TMF est le traitement de la multi-récidive de l'ICD, qui met directement en lien l'ICD et le microbiote intestinal.

Lors de cette thèse, nous étudierons une cohorte de patients traités par TMF au CHU Estaing à Clermont-Ferrand, afin de comparer nos données à la littérature.

Mots-clés :

- *Clostridioides difficile*
- Microbiote intestinal
- Antibiotiques
- Transplantation de microbiote fécal