

# Clostridioides difficile : physiopathologie, diagnostic et prise en charge

## En bref

Marie-Caroline HUSSON

Rédactrice en chef

### En bref

*Clostridioides difficile* (CD), anciennement *Clostridium difficile*, est un bacille gram positif, principal agent étiologique de la diarrhée nosocomiale. **L'infection à CD** (ICD) est une infection de plus en plus répandue dans le monde. **Les symptômes** sont variables et peuvent aller d'une forme asymptomatique à des colites graves en raison du risque de complications et surtout du risque important de récurrence, et mortelles.

**Le diagnostic** d'une ICD, étape primordiale, repose sur la preuve microbiologique de la présence dans les selles d'une souche de CD productrice de toxines. Il existe plusieurs méthodes :

- le **test de cytotoxicité des selles**, test très spécifique et long, considéré comme une méthode de référence qui permet de détecter les toxines libres dans les selles ;
- la **culture toxigénique**, 2<sup>ème</sup> méthode de référence ;
- le **test GDH**, test immuno-enzymatique rapide, simple avec une excellente valeur prédictive négative ;
- le **test immuno-enzymatique** détectant les toxines A et B en 30 min, avec une très bonne spécificité mais une sensibilité insuffisante ;
- les **tests d'amplification des acides nucléiques** (NAAT) qui ont une très bonne sensibilité avec des résultats en quelques heures.

**Parmi les facteurs de risque d'ICD**, il y a des raisons pathologiques, des facteurs environnementaux et toutes les situations favorisant l'exposition à la bactérie : hospitalisation, âge, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, chirurgie et manœuvres gastro-invasives comme l'endoscopie, l'utilisation de sonde nasogastrique, médicaments qui peuvent entraîner une modification du microbiote digestif ou de la motilité intestinale.

**La prise en charge des ICD** comprend des mesures non médicamenteuses, notamment des mesures d'hygiène qui s'appliquent aux malades et aux soignants. Ces mesures reposent principale-

ment sur l'application de précautions de type « contact », avec des adaptations spécifiques pour l'éradication des spores résistant aux mesures classiques d'hygiène des mains et de désinfection de l'environnement.

Il existe par ailleurs des dispositifs médicaux entéro-collecteurs rectaux comme FLEXISEAL® qui permettent de collecter les selles diarrhéiques émises par le malade dans une poche garantissant un système clos.

**Le choix de la thérapeutique** repose sur les recommandations actuellement en vigueur, et dépendent du type d'ICD. En Europe, les recommandations 2014 de l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* sont celles suivies en France. Elles tendent aujourd'hui à s'aligner sur les recommandations américaines de 2018. Quatre antibiotiques ont l'AMM en France dans cette indication : le métronidazole, la vancomycine, la fidaxomicine et la teicoplanine. Actuellement, la vancomycine et la fidaxomicine sont les deux traitements antibiotiques les plus utilisés. Le métronidazole *per os* n'a plus de place prioritaire dans le traitement des ICD. Le bezlotoxumab qui a récemment une AMM dans la récurrence des ICD n'est pas encore positionné dans les recommandations. La tigécycline peut être utilisée dans certaines ICD. Le transfert de microbiote fécal est le traitement de référence lors de multiples récurrences mais son accès reste encore limité.

**Il existe différentes perspectives** dans le traitement des ICD :

- le ridinilazole, antibiotique hétérocyclique qui agirait en perturbant la division cellulaire,
- LFF571, antibiotique de la famille des elfamycines,
- la phagothérapie, mais aucune expérimentation n'a encore été réalisée chez l'Homme.

Mots-clés : bezlotoxumab, *Clostridioides difficile*, fidaxomicine, métronidazole, microbiote fécal, teicoplanine, tigécycline, vancomycine.

### Abstract.

*Clostridioides difficile* (CD), formerly *Clostridium difficile*, is a gram-positive bacillus, the primary etiologic agent of nosocomial diarrhea. **CD infection** (CDI) is an increasingly common infection worldwide. **Symptoms** are variable and can range from an asymptomatic form to severe colitis due to the risk of complications and especially the significant risk of recurrence, and fatal.

**The diagnosis of CDI**, a critical step, is based on microbiological evidence of the presence in the stool of a strain of toxin-producing CD. There are several methods:

- the **stool cytotoxicity test**, a very specific and long test, considered as a reference method;
- **toxigenic culture**, 2nd reference method;
- the **GDH test**, rapid, simple immunoenzymatic test with excellent negative predictive value;
- the **immunoenzymatic test** detecting toxins A and B in 30 minutes, with very good specificity but insufficient sensitivity;
- **nucleic acid amplification tests** (NAAT) which have a very good sensitivity with results within a few hours.

**Risk factors** for CDI include pathological reasons, environmental factors and all situations favoring exposure to the bacteria.

**Management of CDI** includes non-drug measures, including hygiene measures that apply to patients and caregivers. These measures are mainly based on the application of "contact" type precautions, with specific adaptations for the eradication of spores resistant to conventional measures of hand hygiene and environmental disinfection.

There are also rectal entero-collector medical devices such as FLEXISEAL® which allow the collection of diarrheal stools emitted by the patient in a pocket guaranteeing a closed system.

**The choice of therapy** is based on the recommendations currently in force, and depends on the type of CDI. In Europe, the 2014 recommendations of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) are those followed in France. Today, they tend to align with the 2018 American recommendations. Four antibiotics have been approved in France for this indication: metronidazole, vancomycin, fidaxomicin and teicoplanin. Currently, vancomycin and fidaxomicin are the two most commonly used antibiotic treatments. Oral metronidazole is no longer a priority in the treatment of CDI. Bezlotoxumab, which has recently obtained a marketing agreement in recurrent CDI, is not yet included in the recommendations. Tigecycline can be used in some ICDs. The transfer of faecal microbiota is the standard treatment for multiple recurrences, but its access is still limited.

There are different perspectives in the treatment of CDI:

- ridinilazole, a heterocyclic antibiotic which works by disrupting cell division
- LFF571, antibiotic from the elfamycin family
- phagotherapy, but no experiments have yet been carried out in humans.

Keywords: bezlotoxumab, *Clostridioides difficile*, fidaxomicine, metronidazole, faecal microbiota, teicoplanin, tigecycline, vancomycin.