

Clostridium difficile : quand y penser et comment le traiter en 2018 ?

Quoi de neuf en Hépatogastroentérologie 2018

Clostridium difficile : qui est-ce ?

- Bactérie anaérobie sporulée présente dans l'eau, le sol, et le tube digestif (homme et animaux)
- Peut devenir pathogène si émergence d'une source toxino-gène :
 - toxine A = entérotoxine
 - toxine B = cytotoxine
- Transmission fécale-orale *via* portage manuel et matériel++



Epidémiologie

- Prévalence estimée de la colonisation :
 - 8% (3-26%) chez patients hospitalisés en service de soins aigus
 - 5-7% chez patients âgés en institution
 - <2% chez patients asymptomatiques sans séjour hospitalier récent
- Présentations : de la colonisation asymptomatique à la colite fulminante
Une colonisation prolongée diminue plutôt le risque d'ICD *via* la production d'Ac anti-toxine et la compétition entre les souches
- Problème de santé publique avec impact économique majeur
- Augmentation des formes communautaires, avec patients plus jeunes, moins d'exposition préalable aux AB

Réactualisation récente des recommandations

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



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)

L. Clifford McDonald,¹ Dale N. Gerding,² Stuart Johnson,^{2,3} Johan S. Bakken,⁴ Karen C. Carroll,⁵ Susan E. Coffin,⁶ Erik R. Dubberke,⁷ Kevin W. Garey,⁸ Carolyn V. Gould,¹ Ciaran Kelly,⁹ Vivian Loo,¹⁰ Julia Shaklee Sammons,⁶ Thomas J. Sandora,¹¹ and Mark H. Wilcox¹²

¹Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ²Edward Hines Jr Veterans Administration Hospital, Hines, and ³Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois; ⁴St Luke's Hospital, Duluth, Minnesota; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania; ⁷Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri; ⁸University of Houston College of Pharmacy, Texas; ⁹Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ¹⁰McGill University Health Centre, McGill University, Montréal, Québec, Canada; ¹¹Boston Children's Hospital, Massachusetts; and ¹²Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, United Kingdom

Définitions

- ICD (infection à *C.diff*) :
 - diarrhée d'apparition récente définie par ≥ 3 selles liquides / 24h
!! présentation sans diarrhée $<1\%$ cas = forme compliquée
ET
 - examen de selles positif pour présence de *C.diff* toxino-gène ou toxine OU colite pseudomembraneuse endoscopique et/ou anapath
- forme grave (3-5%) : GB >15 G/L, créatinine $>1,5$ mg/dL = 133 μ mol/L
- forme fulminante = complications (1%) : iléus, mégacolon toxique, perforation colique, péritonite, choc septique
- récurrence / réinfection (20%) : dans les 8 semaines suivant l'épisode initial



Facteurs de risque d'ICD et de récurrence

- Age avancé
- Durée d'hospitalisation
- Exposition aux antibiotiques
- ATCD d'ICD, ICD sévère, séjour en réanimation (r)
- MICI (RCH++)
- Chimiothérapie anti-cancéreuse, infection à VIH, chirurgie gastro-intestinale ou autre « intervention » sur le tube digestif (alimentation entérale...), ATCD transplantation d'organe ou CSH, néphropathie
- IPP? sujet débattu, serait plutôt un facteur confondant
- Ribotype 027 (r)



Exposition aux antibiotiques

- Suppression du microbiote normal créant une « niche »
- Risque augmenté pendant le traitement mais aussi dans les 3 mois suivants
- Y compris pour les faibles doses comme ABprophylaxie pré-opératoire
- Haut risque : C3G / C4G, carbapénèmes, fluoroquinolones, clindamycine

Facteurs de risque de complications et de mortalité

- Age avancé
 - Hyperleucocytose
 - Insuffisance rénale
 - Comorbidités
 - Hypoalbuminémie (m)
 - Ribotype 027 (m)
-
- RCH : risque augmenté de chirurgie, complications post-opératoires et décès

Prévention

- Réduire la prescription d'antibiotiques !!
Fréquence, durée, nombre de molécules, classe (limiter surtout les AB à haut risque)
- Pas de donnée suffisante pour recommander l'arrêt des IPP
- Pas de donnée suffisante pour recommander la prescription de probiotiques

Qui tester ?

- Diarrhée aiguë et inexpliquée définie par au moins 3 selles liquides par 24h
- Pas d'intérêt à répéter les tests dans les 7 jours
- Prévalence élevée du portage asymptomatique de *C.diff* toxinogène chez les enfants
 - jamais en routine
 - uniquement après exclusion des autres causes, ou si facteur de risque (MICI ou immunodépression)

Comment tester ?

Méthodes :

- Recherche de glutamate déshydrogénase (GDH) : présence de *C.diff*
- Recherche de toxines A et B
- PCR pour gènes toxines : présence de *C.diff* toxinogène

Stratégies :

- Soit PCR seule
- Soit algorithme en plusieurs étapes :
 - GDH puis toxine
 - GDH puis toxine puis +/- PCR (si GDH+ et toxine -)
 - PCR puis toxine
- Pas de contrôle microbiologique de guérison !

Mesures d'isolement

- Dès la suspicion d'ICD, et jusqu'à ≥ 48 h après arrêt de la diarrhée
- **Chambre seule et toilettes privées, matériel dédié**
 - En priorité pour les patients présentant une incontinence fécale
 - Si des patients avec ICD doivent être regroupés, prendre en compte une éventuelle infection ou colonisation à BMR associée
 - +/- désinfection de la chambre par un agent sporicide en cas d'épidémie ou cas répétés dans la même chambre
- Lavage des mains avant et après contact, savon (à préférer en cas d'épidémie ou de contact direct avec les selles) ou SHA
- Gants et surblouse pour entrer dans la chambre et pour les soins

Traitement

- Arrêt de l'antibiothérapie considérée responsable dès que possible
- Si celle-ci doit être maintenue ou rapidement reprise : pas de donnée suffisante pour recommander de prolonger ou prescrire de manière empirique le traitement de l'ICD
- Mise en place immédiate d'une antibiothérapie probabiliste contre *C.diff* (sans attendre les résultats des examens de selles) en cas de forme fulminante
- Repose principalement sur la Vancomycine PO (€) et la Fidaxomicine (€€€€) : prescription hospitalière uniquement

Traitement : premier épisode

- Vancomycine PO 125mg x 4 / jour
- ou Fidaxomicine 200mg x 2 / jour
- durée 10 jours

- Métronidazole PO seulement si épisode non grave et accès impossible ou contre-indication aux autres traitements (500mg x 3 / jour, durée 10 jours)

Traitement : forme fulminante

- Vancomycine PO (ou SNG) 500mg x 4 / jour
- En cas d'iléus : administration IR (500mg dans 100mL de sérum salé en lavement)
- + Métronidazole IV 500mg x 3 / jour

- En cas de nécessité de chirurgie :
 - colectomie subtotale avec conservation rectale
(- ou iléostomie de diversion + lavages coliques antérogrades de Vancomycine)

Traitement : première récurrence

- Si le premier épisode a été traité par métronidazole : Vancomycine PO 125mg x 4 / jour pendant 10 jours
- Vancomycine PO « pulsée » (décroissance progressive) :
 - 125mg x 4 / jour pendant 10-14 jours
 - puis 125mg x 2 / jour pendant 7 jours
 - puis 125mg x 1 / jour pendant 7 jours
 - puis 125mg x 1 / 2-3 jours pendant 2-8 semaines
- Fidaxomicine 200mg x 2 / jour pendant 10 jours si le premier épisode a été traité par Vancomycine

Traitement : à partir de la 2^{ème} récurrence

- Vancomycine PO avec décroissance progressive
- Vancomycine PO 125mg x 4 / jour pendant 10 jours puis Rifaximine 400mg x 3 / jour pendant 20 jours
- Fidaxomicine 200mg x 2 / jour
- Récidives multiples avec échec des antibiothérapies bien conduites : transplantation du microbiote fécal

1^{er} épisode

1^{ère} récurrence

Récurrence ≥ 2

(Métr ~~onidazole~~)

Vanco PO standard

Vanco PO pulsée

Vanco PO standard

Vanco PO pulsée

Vanco PO → rifaximine

Fidaxomicine

Fidaxomicine

Fidaxomicine



Transplantation du microbiote fécal

Forme fulminante

Vanco PO ou IR forte dose
+ Métronidazole IV

En pratique pour la prise en charge en ville...

- Y penser ! Et savoir interpréter les examens de selles
- Arrêter l'antibiothérapie en cours si possible
- Plus de place pour le métronidazole (sauf chez les enfants ou contre-indication)

- Faut-il hospitaliser? presque toujours : molécules à prescription hospitalière
- Faut-il adresser à l'HGE? si MICI sous-jacente, si projet de TMF
- Quid de l'entourage? mesures hygiène standard, pas de dépistage si asymptomatique

- Pas de contrôle microbiologique après résolution des symptômes
- Pas de prévention de l'ICD lors d'une future antibiothérapie

Nouvelles pistes thérapeutiques

- Nouveaux antibiotiques (non absorbés)
- Différentes modalités d'administration des AB actuels (association? Fidaxomicine pulsée?)
- Prévention de la récurrence :
 - Bezlotoxumab : Ac monoclonal anti-toxine B
 - Transplantation de souches non toxigènes de *C.diff*
 - Différentes modalités de TMF
- Vaccination (toxines A et B inactivées)