AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MÉDECINE DE NANCY
2015

THÈSE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
DANS LE CADRE DU TROISIEME CYCLE DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Le 26 février 2015

Par

Marine DOUTRE
Née le 3 avril 1988 à THANN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU VAL DE GRÂCE - PARIS
ANCIENNE ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES
SANTÉ NAVALE - BORDEAUX

INFECTION À CLOSTRIDIUM DIFFICILE À L'HIA LEGOUEST-METZ : ÉTUDE DESCRIPTIVE RÉTROSPECTIVE DE 42 CAS

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET	Président du jury
Monsieur le Professeur Christian RABAUD	Juge
Madame la Professeure Evelyne SCHVOERER	Juge
Monsieur le Médecin chef des services Philippe REY Professeur agrégé du Val de Grâce	Juge
Madame le Médecin en chef Marie-Pauline MASSOURE	Directrice de thèse

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MÉDECINE DE NANCY
2015

THÈSE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
DANS LE CADRE DU TROISIEME CYCLE DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Le 26 février 2015

Par

Marine DOUTRE

Née le 3 avril 1988 à THANN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU VAL DE GRÂCE - PARIS
ANCIENNE ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES
SANTÉ NAVALE - BORDEAUX

INFECTION À CLOSTRIDIUM DIFFICILE À L'HIA LEGOUEST-METZ : ÉTUDE DESCRIPTIVE RÉTROSPECTIVE DE 42 CAS

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET	Président du jury
Monsieur le Professeur Christian RABAUD	Juge
Madame la Professeure Evelyne SCHVOERER	Juge
Monsieur le Médecin chef des services Philippe REY Professeur agrégé du Val de Grâce	Juge
Madame le Médecin en chef Marie-Pauline MASSOURE	Directrice de thèse

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Marc BRAUN

Vice-Doyens :
Pr Karine ANGIO-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL
Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA
Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission
Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX -Professeur Jacques ROLAND -Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND-Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY-Jean-Claude BURDIN-Claude BURLET-Daniel BURNEL-Claude CHARDOT-François CHERRIER
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT- Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE- Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT
Professeur Jacques POUREL- Professeur Michel SCHMITT - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC -
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Michel WAYOFF

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD - Professeure Céline PULCINI

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET - Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD - Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Thierry FOLLIGUET

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL
64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER
==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences)*
3ème sous-section : ***(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)***
Docteure Sandrine HENARD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –
Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)***
Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteure Lina BOLOTINE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*
Docteur Fabrice VANHUYSE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire)*

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Docteure Laure JOLY

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

ÉCOLE DU VAL DE GRÂCE

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur François PONS

Directeur de l'École du Val de Grâce
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Officier de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre National de Mérite
Récompenses pour travaux scientifiques et techniques - échelon argent
Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées

A Monsieur le Médecin Général Jean-Bertrand NOTTET

Directeur Adjoint de l'École du Val de Grâce
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National de Mérite
Chevalier des Palmes Académiques

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de jury

Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Professeur des universités, Praticien hospitalier

Service d'Hépatologie et Gastro-entérologie,

Hôpital Brabois CHU de Nancy

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions de la confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Professeur des universités, Praticien hospitalier

Service de maladies infectieuses et tropicales,

Hôpital Brabois CHU de Nancy

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de l'intérêt que vous avez témoigné pour notre travail. Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

A notre Maître et juge

Madame la Professeure Evelyne SCHVOERER

Professeur des universités, Praticien hospitalier

Service de Bactériologie, Virologie et Hygiène Hospitalière

Hôpital Brabois CHU de Nancy

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de l'intérêt que vous avez témoigné pour notre travail. Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

A notre Maître et juge

Monsieur le Médecin en chef Philippe REY

Professeur agrégé, Praticien hospitalier

Service d'Hépatologie et Gastro-entérologie

Hôpital d'Instruction des Armées Legouest de Metz

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de siéger dans notre jury de thèse. Nous vous remercions pour votre accueil, votre soutien et pour l'ensemble des connaissances acquises grâce à votre exemple et vos enseignements. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre reconnaissance, de notre gratitude et de notre profond respect.

REMERCIEMENTS

A notre Maître et juge

Madame le Médecin Principal Marie-Pauline MASSOURE

Docteur en médecine, praticienne hospitalière

Service d'Hépatologie et Gastro-entérologie

Hôpital d'instruction des armées Legouest de Metz

Vous nous avez fait l'immense honneur de diriger cette étude, dont vous avez permis la réalisation et l'aboutissement. Nous vous remercions pour vos conseils et votre patience, ainsi que pour la confiance que vous nous avez accordée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude les plus sincères.

À

Monsieur le Médecin en Chef Philippe SOCKEEL
Chef du service de chirurgie générale et viscérale de l'HIA Legouest

&

Monsieur le Médecin Principal Marc LEGNAME
Chef du service de chirurgie orthopédique de l'HIA Legouest

&

Madame le Médecin en Chef Liv SION
Médecin-Chef de l'Antenne Médicale de la base Aérienne 113 de Saint Dizier

&

Monsieur le Médecin en Chef Moni CHAI
Chef du service des urgences de l'HIA Legouest

Merci de m'avoir accueillie dans vos services durant mes semestres à l'HIA Legouest

et au Centre Médical de la Base Aérienne 113.

Soyez assurés de ma gratitude et de mon profond respect.

À

Monsieur le Médecin en Chef Damien CORBERAND

&

Madame le Médecin Principal Claudia SAVA

&

Monsieur le Médecin en Chef Stéphane DUSSEAU

&

Monsieur le Médecin en Chef Éric CHATELAIN

&

Madame le Médecin Principal

Charlotte DE SERRE DE SAINT ROMAN

&

Monsieur le Médecin en Chef Olivier GACIA

&

Monsieur le Médecin Principal David PRUNIER-DUPARGE

&

Monsieur le Médecin Principal Sébastien DUMONS

&

Monsieur le Médecin Julien GALANT

Vous m'avez enseigné et transmis vos connaissances durant mes semestres respectifs à l'HIA Legouest. Merci pour votre patiente et votre confiance.

Soyez assurés de mes remerciements les plus sincères et de mon profond respect.

À

Monsieur le Médecin en Chef Ludovic GROS

&

Madame le Médecin Principal Laetitia BERTRAND

&

Monsieur le Médecin Kevin COCQUEMPOT

&

Madame le Médecin Anne COUDERC

&

A toute l'équipe médicale de la base aérienne 113

Vous m'avez accueillie chaleureusement sur la base aérienne de Saint Dizier et avez rendu mon semestre de médecine en unité inoubliable. Merci pour votre patiente et votre confiance. Soyez assurés de mes remerciements les plus sincères

REMERCIEMENTS

À Barbara ANDREANI

Merci pour votre disponibilité, votre patience et pour vos précieux conseils. Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans votre aide et votre soutien.

&

À mes amis

***A Clémentine**, ma Tine-Tine, ma boubi. Je te remercie d'être toujours là et ce malgré les kilomètres qui nous séparent. Ton amitié et ta fidélité comptent beaucoup pour moi. Merci pour ton dynamisme, moteur essentiel de nos voyages et merci pour tous nos fous rires et nos bons moments passés ensemble. Tu es une personne formidable et je te souhaite tout le bonheur que tu mérites. Vivement la côte ouest des USA!*

***A Myriam**, ma mymy, merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur. Tu as été ma coturne et ma confidente, tu es et resteras une amie à laquelle je tiens beaucoup. Merci pour nos fous rires, nos we et nos soirées entre filles. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite professionnelle.*

***A Pablo,** mon Toumi, merci pour ces années bordelaises passées à tes côtés. Tu es parti vivre ton rêve à l'autre bout du monde, mais la distance n'enlève rien à l'amitié que je te porte. Merci pour toutes ces journées passées à bosser ensemble, dans la joie et la bonne humeur. Prends soin de toi.*

***A Anaïs**, ma Ninis, malgré la distance qui nous sépare désormais, tu es et tu resteras l'une de mes amies les plus chères. Saches que tu pourras toujours compter sur moi. Je te souhaite d'être heureuse avec Tom-Tom.*

***A Nathalie,** merci pour ta fidélité durant toutes ces années. Je te souhaite plein de succès dans ta future carrière de Cardiologue.*

***A Mathilde,** merci pour ton honnêteté et ta fidélité. C'est toujours un plaisir de te retrouver le temps d'un we sur Paris, ne change rien!*

***A Lucie**, ma Lulu, merci pour ton soutien durant les mois précédents l'ECN. Merci pour ta fidélité et ta joie de vivre. J'espère te retrouver bientôt en affectation.*

***A Sonia**, merci pour ta gentillesse. Cela fait peu de temps que l'on se connait, mais déjà une belle amitié est née. J'espère te retrouver bientôt.*

***A Kévin**, merci pour ces quelques mois passés à tes côtés durant lesquels j'ai pu découvrir mon futur métier. Merci pour nos fous rires, ton esprit de compagnonnage, tes conseils avisés et tes enseignements. Tu es et tu resteras pour moi un exemple.*

***A Arnaud,** j'ai toujours pu compter sur toi durant mon internat et je t'en remercie. Je serai ravie de travailler avec toi dans l'avenir. Je te souhaite une belle carrière.*

***A mes co-internes Aude et Solveg**, sans qui la vie à Metz n'aurait pas été la même.*

***A mes co-internes de pédiatrie**, parce que c'est bon quand ça fait mal! Merci pour toutes ces gardes et demi-gardes passées ensemble, dans la bonne humeur et la cohésion.*

&

A ma famille

Merci pour votre amour et votre soutien depuis tout ce temps.

***A ma maman**, merci d'être toujours à mes côtés et ce malgré les kilomètres qui nous séparent. Merci pour ton écoute, ta disponibilité et tes précieux conseils. Tu nous as dédié ta vie et je t'en remercie de tout mon cœur.*

***A mon père**, je te remercie pour l'exemple que tu m'as toujours donné. Tu es un papa formidable, n'en doute pas. Sans toi je ne serai pas arrivé là où j'en suis aujourd'hui. Merci d'avoir cru en moi.*

***A mon frère**, merci d'être ce que tu es, un frère formidable sur qui l'on peut toujours compter. Merci pour ta franchise. Je serai toujours là pour toi.*

***A ma grand-mère**, merci pour ton amour.*

&

A Aurélien

***Mon futur époux,** merci pour ton amour, ta patience et ton écoute depuis tout ce temps. Tu m'as épaulé et soutenue pendant mes longues années d'études et je t'en serais toujours reconnaissante. J'espère te retrouver bientôt…*

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION 23
II. PATIENTS ET MÉTHODES 24
A. Définitions 24
a) Cas d'ICD 24
b) ICD compliquée 24
c) Récidive d'ICD (RICD) 25
d) Origine nosocomiale ou communautaire 25
B. Recrutement de la population de l'étude 26
C. Recueil de données 26
D. Stratégie et méthodes de diagnostic 27
E. Analyse statistique 28
III. RÉSULTATS 28
A. Caractéristiques générales et épidémiologiques 28
a) PEICD 28
b) Facteurs de risque 29
c) PEICD d'origine communautaire (PEICDC) 29
d) RICD 29
B. Données cliniques 30
C. Aspects diagnostiques 30
D. Aspects thérapeutiques 31
a) PEICD 31
b) RICD 32
IV. DISCUSSION 33
A. Méthodologie de l'étude : 33
B. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques 33
a) Facteurs de risque d'ICD 33
b) Antibiothérapie responsable 33
c) IPP 34
d) Cas communautaires 34
e) RICD 35
f) Formes compliquées 36
C. Aspects diagnostiques 36

D. Aspects thérapeutiques 39
a) PEICD non sévère 39
b) PEICD sévère 40
c) RICD 41
d) Fidaxomicine 41
e) Transplantation fécale et thérapeutiques alternatives 42
V. CONCLUSION 43
VI. BIBLIOGRAPHIE 44
VII. ANNEXES 47

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ICD** : Infection à *Clostridium difficile*
- **CD** : *Clostridium difficile*
- **PEICD :** premier épisode d'infection à *Clostridium difficile*
- **PEICDC :** premier épisode d'ICD d'origine communautaire
- **RICD :** récidive d'infection à *Clostridium difficile*
- **CPM** : colite pseudomembraneuse
- **HIA** : Hôpital d'Instruction des Armées
- **PMSI** : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- **DCI** : Dénomination Commune Internationale
- **MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
- **RCH** : Rectocolite hémorragique
- **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- **C3G** : Céphalosporine de troisième génération
- **IPP** : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
- **GDH** : Glutamate déshydrogénase
- **IEA Toxine** : Immunoenzymatique à la recherche des toxines libres A et B
- **IEA Antigène** : Immunoenzymatique à la recherche de l'antigène GDH
- **CT :** Culture toxigénique
- **ESCMID :** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease
- **IHC** : insuffisance hépatocellulaire
- **SSR** : Soins de Suite et de Réadaptation
- **RAISIN** : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales et associées aux soins

I. INTRODUCTION

Les infections à *Clostridium difficile* (ICD) ont longtemps été considérées comme une simple complication iatrogène des traitements antibiotiques. Leur prise en charge est devenue une question d'actualité, tant par l'augmentation de leur fréquence et par l'accroissement de leur morbi-mortalité depuis une dizaine d'années à travers le monde, que par les nouveautés diagnostiques et thérapeutiques récentes et à venir (1).

Clostridium difficile (CD) est un bacille gram positif anaérobie, ubiquitaire et sporulé, responsable de 15 à 25 % des diarrhées post-antibiotiques et de plus de 95 % des cas de colites pseudomembraneuses (CPM) (1). CD est la première cause de diarrhée infectieuse nosocomiale (1). Son épidémiologie s'est profondément modifiée ces dernières années, suite à l'émergence d'un clone épidémique hypervirulent, le PCR-ribotype 027, à partir de 2003 en Amérique du Nord (Canada et Etats-Unis) avant sa diffusion mondiale (Europe en 2005 puis Asie et Australie) (2). Les premiers cas français de cette pandémie mondiale ont été rapportés à partir de 2005, par le journal scientifique de référence pour la surveillance et le contrôle des maladies infectieuses **(**Eurosurveillance) et la première épidémie a été observée en 2006 dans la région Nord Pas de Calais (3).

L'incidence des ICD en Amérique du Nord a été multipliée par trois depuis 1996 (1). En France, une étude prospective du réseau ICD-RAISIN menée durant six mois en 2009 a montré une incidence en milieu hospitalier de 2,28 pour 10 000 patients jour soit 25 000 cas par an, dont 28 % de formes communautaires, 14 % de formes graves et 4 % de décès (3). Ces chiffres alarmants restent cependant inférieurs à ceux observés dans les autre pays d'Europe où ils sont deux à trois fois supérieurs (4). La morbi-mortalité des ICD est également non négligeable. L'incidence de formes graves a augmenté (18,2 % de complications en 2003 *vs* 6 % en 1993), ainsi que le taux de mortalité (13,8 % de décès en 2003 *vs* 3 à 5 % en 1991) (5). En parallèle de ces modifications épidémiologiques globales, le nombre de cas d'ICD communautaire est en augmentation (3). De plus, il est observé une modification de la population infectée avec l'émergence de cas d'ICD chez des patients jeunes sans aucun facteur de risque d'ICD et parfois même sans exposition à une antibiothérapie préalable (6).

Actuellement, le diagnostic bactériologique repose sur différentes méthodes ayant chacune des avantages et des inconvénients. Leur but est, soit la détection des toxines libres de CD directement dans les selles, soit la mise en évidence d'une souche toxinogène. Les

recommandations européennes de 2009 et américaines de 2010 précisent la place de chacun des tests et préconisent une stratégie fondée sur des algorithmes diagnostiques en deux temps (7,8). Par ailleurs, les ICD deviennent plus difficiles à traiter avec une efficacité diminuée du métronidazole (1), d'où la publication en 2014 de nouvelles recommandations pour la prise en charge thérapeutique. Les indications de la fidaxomicine, nouvel antibiotique disponible, y sont clairement précisées (9).

Au vu de ces données scientifiques et de l'observation d'un nombre croissant de patients hospitalisés pour une ICD à l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Legouest à Metz, il a semblé pertinent de réaliser un état de lieux. L'objectif principal de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et les modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients hospitalisés pour une ICD dans cet établissement hospitalier du 1er janvier 2010 au 31 août 2013.

II. PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique descriptive, par analyse des dossiers des patients hospitalisés pour une ICD à l'HIA Legouest à Metz, tous services confondus, du 1er janvier 2010 au 31 août 2013.

A. Définitions

a) Cas d'ICD

Conformément aux dernières recommandations de l'European Society of Microbiology and Infectious Disease, les cas d'ICD ont été définis, chez tous les patients, soit par la présence d'un tableau clinique compatible avec une ICD (diarrhée aigüe ou iléus) associé à la preuve microbiologique de la présence d'une souche de CD productrice de toxines libres A et B dans les selles sans autre cause évidente de diarrhée, soit par la mise en évidence d'une CPM (9). La définition d'une diarrhée aigüe était une fréquence anormale de selles pour l'individu ou une fréquence supérieure ou égale à trois selles par 24 heures avec des selles molles prenant la forme du récipient collecteur (9).

b) ICD compliquée

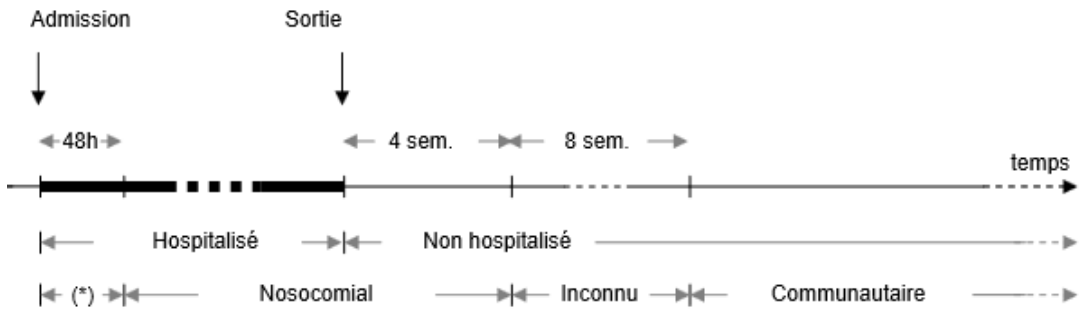
Un cas d'ICD était considéré comme compliqué en présence d'une ou de plusieurs des complications suivantes : mégacôlon toxique, perforation digestive, nécessité d'une colectomie, état de choc avec retentissement systémique et/ou un décès durant l'hospitalisation (9).

c) Récidive d'ICD (RICD)

La récidive était définie par la réapparition de symptômes d'ICD après guérison clinique (disparition ou amélioration de la symptomatologie après achèvement de l'antibiothérapie) et ce dans un délai de moins de 8 semaines après le diagnostic initial (9). Ainsi, deux poussées d'ICD consécutives survenues chez un même patient, étaient considérées comme deux évènements distincts si elles étaient apparues à plus de 8 semaines d'écart. La distinction entre les récidives consécutives à une rechute (persistance de spores dans le tube digestif après traitement et réinfection par la même souche) et les cas de réinfection (contamination par une souche différente) n'ont pas été documentés.

d) Origine nosocomiale ou communautaire

La détermination de l'origine, nosocomiale ou communautaire, d'un cas d'ICD a reposé sur la base d'une comparaison entre les dates de début des signes et les antécédents d'hospitalisation du patient (Figure 1) (10). Conformément à la définition du Guide du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales et associées aux soins (RAISIN) de 2006, un cas nosocomial devait répondre aux critères suivants : cas d'ICD survenant chez un patient non hospitalisé avec début de la symptomatologie dans les quatre semaines suivant la sortie d'un établissement de santé ou cas d'ICD survenant chez un patient hospitalisé depuis plus de 48h dans un établissement de santé. Un cas communautaire était défini comme un cas d'ICD survenu chez un patient non hospitalisé ou hospitalisé depuis moins de 48 heures et en l'absence de sortie d'un établissement de santé dans les 12 semaines précédentes. Les cas ne remplissant pas ces critères étaient considérés comme des cas d'ICD d'origine inconnue.



(*) : - peut être communautaire ou nosocomial, selon les antécédents d'hospitalisation du patient.

Figure 1 : Définition de l'origine communautaire ou nosocomiale d'un cas d'ICD (10).

B. Recrutement de la population de l'étude

Les dossiers des patients ont été recherchés par l'intermédiaire de deux sources de données colligées durant la période de l'étude. D'une part, par extraction des dossiers codés A 047, pour le diagnostic principal ou les diagnostics associés, dans l'analyse des données codées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) de l'hôpital ; d'autre part, par extraction dossiers des patients dont l'analyse spécifique des selles avait permis de confirmer une ICD au sein de la base de données du laboratoire de biologie de l'HIA Legouest.

Tous les patients hospitalisés à l'HIA Legouest pour une ICD ont été inclus. Ont été exclus les patients pris en charge à l'hôpital mais n'ayant pas bénéficié d'une hospitalisation (diagnostic posé lors d'une consultation au service d'accueil des urgences ou lors d'une consultation spécialisée) ainsi que les patients non pris en charge à l'hôpital mais s'étant présentés au laboratoire pour bénéficier d'une analyse de selles sur une prescription médicale établie en ambulatoire par leur médecin traitant.

C. Recueil de données

Pour chaque patient, ont été recueillies rétrospectivement les données suivantes :

- *les caractéristiques démographiques* : sexe, âge ;
- *la situation clinique* : premier épisode d'ICD (PEICD) ou récidive d'ICD (RICD) ;
- *l'origine de l'infection* : inconnue, nosocomiale ou communautaire ;
- *en cas de survenue lors d'un séjour hospitalier* : lieu d'hospitalisation (service de médecine, chirurgie ou réanimation)
- *les facteurs de risque établis selon Loo VG et al.* (11) : âge > 65 ans, antibiothérapie dans les trois mois précédents et recueil de la dénomination commune internationale (DCI), hospitalisation récente dans un délai inférieur à deux mois, institutionnalisation, antécédent de chirurgie digestive, état d'immunodépression (greffe de moelle, greffe d'organe, chimiothérapie en cours, infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), autres causes d'immunodépression), comorbidités associées (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) en précisant maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique (RCH), diabète, néoplasie) et la prise de traitement au long cours tels les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les laxatifs et les morphiniques ;
- *en cas de symptômes ayant débuté en dehors de l'hôpital* : délai écoulé en jours entre le début des symptômes et le début de la prise en charge ;

- *en cas de RICD* : le délai écoulé entre la réapparition des symptômes et la fin de l'antibiothérapie curative précédente, ainsi que la prescription ou non d'une autre antibiothérapie entre les poussées ;
- *les manifestations cliniques* : forme simple ou compliquée, avec recueil des symptômes et signes cliniques (fièvre, douleurs abdominales, diarrhée hydrique ou glairosanglante et vomissement(s)). Pour les cas compliquées, recueil du type de complication : perforation digestive, mégacôlon toxique, colectomie, état de choc et/ou décès au cours du séjour.
- *les moyens diagnostiques* : analyse bactériologique des selles avec recueil des techniques réalisées : test immunoenzymatique à la recherche des toxines libres A et B dans les selles (IEA Toxine), test immunoenzymatique détectant l'antigène *Glutamate Déshydrogénase* (IEA Antigène) et culture toxigénique (CT) et/ou endoscopie digestive ;
- *les traitements* : DCI, posologie, galénique, durée des première et deuxième lignes thérapeutiques en cas d'échec, prescription ou non de probiotiques ;
- *l'évolution* : guérison, récidive dans les deux mois ou décès.

D. Stratégie et méthodes de diagnostic

Au cours de l'étude, deux stratégies différentes de diagnostic biologique ont été mises en œuvre à l'HIA Legouest. L'algorithme diagnostique appliqué au cours de l'année 2010 était le suivant : les échantillons de selles étaient d'abord soumis à un test immunoenzymatique Xpect® Clostridium difficile Toxin A/B (Oxoid®, Lenexa, Kansas) recherchant les toxines libres A et B. En cas de test IEA Toxine positif, le diagnostic d'ICD était affirmé. En cas de résultat négatif, une mise en culture sur milieu anaérobie était réalisée pendant 48h. Le diagnostic d'ICD était écarté en cas de culture négative et affirmé en cas d'isolement d'une souche toxinogène.

A compter de janvier 2011, l'algorithme était plus élaboré. Les selles étaient d'abord soumises à un test immunoenzymatique C.Diff Quik Chek Complete® (Techlab®, Blacksburg, Virginia) permettant la détection combinée des toxines libres A et B et de l'antigène Glutamate déshydrogénase (GDH) par l'intermédiaire d'un puits de réaction unique. Le diagnostic d'ICD était confirmé en présence d'un test IEA Toxine positif et écarté en cas de tests IEA Toxine et IEA Antigène négatifs. En cas de résultat négatif pour les toxines et positif pour l'antigène, la réalisation d'une CT était indispensable pour conclure. Le diagnostic était écarté en l'absence de pousse sous 48h et en cas de CT positive, un second test C.Diff Quik Chek Complete® était réalisé pour confirmer le caractère toxinogène de la souche isolée.

Parallèlement à cette stratégie à visée diagnostique, une CT était réalisée devant tout test IEA Toxine et/ou IEA Antigène positif, afin de qualifier épidémiologiquement la souche (intérêt en cas de signalement de cas sévères ou groupés avec typage génomique de la souche nécessaire).

E. Analyse statistique

Il s'agissait d'une étude à visée descriptive. La saisie et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS® v9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, US) et du logiciel Microsoft® Office Excel®. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type. Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage.

III. RÉSULTATS

Durant la période l'étude, 42 cas d'ICD ont été au total colligés chez 35 patients. Treize patients ont été exclus sur l'ensemble de la population analysée ; il s'agissait de 9 cas pris en charge à l'HIA Legouest sans hospitalisation et de quatre cas adressés directement au laboratoire par leur médecin. Conformément aux définitions, 40 cas présentaient un tableau clinique compatible avec une ICD, associé à la preuve microbiologique de la présence d'une souche de CD productrice de toxines libres dans les selles ; deux cas, aux résultats d'analyse de selles non contributifs, présentaient un tableau clinique compatible avec une ICD, associé à un aspect pathognomonique de CPM à l'endoscopie. Cinq cas ont été identifiés en 2010, six en 2011, 9 en 2012, 13 en 2013 et 9 jusqu'en août 2014. Trente-trois cas étaient des PEICD, dont 11 cas communautaires et 9 cas étaient des RICD. Les caractéristiques générales et épidémiologiques sont détaillées dans le Tableau I (Annexes).

A. Caractéristiques générales et épidémiologiques

a) PEICD

Les 33 cas de PEICD concernaient 14 hommes (42,4 %) et 19 femmes (57,6 %). La moitié d'entre eux étaient âgés de plus de 65 ans, dont 69 % de femmes. L'origine des infections était nosocomiale dans 61% des cas et communautaires dans 33 % des cas (6 % d'origine inconnue). Onze patients étaient en cours d'hospitalisation lors de l'apparition des symptômes, dont 64 % dans un service de médecine, 18,2 % en chirurgie et 18,2 % en réanimation. Pour les 22 patients ayant débuté leur symptomatologie avant l'hospitalisation, le délai moyen écoulé entre l'apparition des symptômes et le début de leur prise en charge était de 7,5 ± 7,65 jours.

b) Facteurs de risque

Une hospitalisation datant de moins de deux mois était retrouvée chez 61% des cas de PEICD. Vingt-huit patients, soit plus de 80 % des cas avaient bénéficié d'une antibiothérapie dans les trois mois précédents, dont une prescription de céphalosporine de troisième génération (C3G) dans 44 % des cas. L'antibiothérapie était terminée dans deux tiers des cas et le délai moyen observé entre la fin de la prescription et le début des symptômes était de 11,4 ± 13,5 jours. Par ailleurs, 42,4 % des cas de PEICD suivaient un traitement IPP au long cours. Deux cas présentaient un antécédent de chirurgie digestive oncologique (amputation abdominopelvienne pour un adénocarcinome du bas rectum et gastrectomie pour adénocarcinome gastrique métastatique). Sept patients étaient diabétiques, quatre présentaient une MICI, sept souffraient d'une néoplasie évolutive (quatre adénocarcinomes digestifs et trois hémopathies malignes) et un patient était infecté par le VIH (CD4 à 0,16G/l et charge virale à 6,64 log) traité par Emtricitabine/ténofovir et Raltégravir.

c) PEICD d'origine communautaire (PEICDC)

Parmi les 11 cas de PEICDC, 10 sont survenus chez des femmes (91 %). Sept patients étaient âgés de moins de 65 ans et le plus jeune avait 20 ans. Huit cas avaient été traités par antibiothérapie dans les trois mois précédents. Trois patients avaient présenté une ICD sans exposition préalable à une antibiothérapie et sans hospitalisation récente de moins de deux mois. Il s'agissait d'une patiente de 55 ans ne présentant aucun facteur de risque d'ICD, d'une patiente de 51 ans infectée par le VIH et d'une patiente de 85 ans traitée par azathioprine au long cours pour une RCH. Un traitement par IPP au long cours était suivi dans 45.5 % des cas.

d) RICD

Neuf cas de récidive ont été inclus chez au total six patientes, dont cinq étaient âgées de plus de 65 ans. Une origine nosocomiale était retrouvée dans 89% des cas. Le délai moyen écoulé entre l'arrêt de l'antibiothérapie curative et la récidive des symptômes était de 14 ± 18 jours. Une antibiothérapie avait été prescrite au cours de cette période de latence clinique dans deux cas. Quatre patientes ont présenté une récidive unique et deux patientes des récidives multiples. La première, âgée de 85 ans, souffrait d'une RCH traitée par azathioprine au long cours et a présenté trois récidives avec des délais de réapparition des symptômes inférieurs à sept jours. Dans la deuxième observation, deux récidives sont apparues à 15 jours d'intervalle chez une patiente présentant pour unique facteur de risque un âge supérieur à 65 ans.

B. Données cliniques

Vingt-neuf cas de PEICD étaient des formes simples et quatre étaient compliquées (Annexes : Tableau II). Les trois symptômes les plus souvent présentés étaient une diarrhée hydrique (94 %), une douleur abdominale (52 %) et de la fièvre (45 %). Six cas présentaient des vomissements et deux cas une diarrhée glairosanglante. Les quatre patients compliqués ont présenté un état de choc et/ou sont décédés au cours de l'hospitalisation : deux patientes, âgées de plus de 65 ans ont présenté un choc septique. L'une d'entre elles souffrant d'une insuffisance cardiaque sévère avec fraction d'éjection ventriculaire gauche à 34 % est décédée à J+1. Le troisième cas, un patient de 61 ans présentant une cirrhose Child-Pugh C10 a été hospitalisé pour une nouvelle décompensation avec encéphalopathie et est décédé le lendemain de l'admission d'une insuffisance hépatocellulaire (IHC) terminale. Le dernier cas était un patient de 44 ans, atteint d'une maladie de Crohn traitée par budésonide, qui présentait un choc hypovolémique compliquant une diarrhée hydrique profuse. Aucun cas de perforation, de mégacôlon toxique ou de colectomie n'a été observé.

Tous les cas de récidives étaient des formes simples et les symptômes les plus souvent présentés étaient une douleur abdominale (89 %), une diarrhée hydrique (66 %) ou glairosanglante (33 %).

C. Aspects diagnostiques

Les 42 cas d'ICD ont bénéficié d'une analyse bactériologique des selles et tous les échantillons ont été testés par une méthode IEA Toxine (Annexes : Figure 2). Trente-sept prélèvements ont également été testés par une méthode IEA Antigène. Les cinq échantillons restants n'ont pu en bénéficier car le test n'était pas encore disponible à l'HIA Legouest lors de leur prise en charge. La CT a été réalisée chez six patients : IEA Toxine négatif avec test IEA Antigène positif ou non réalisable car non disponible (Annexes : Tableau III).

Le test IEA Toxine était positif chez 35 cas (83,3 %), confirmant le diagnostic. Dans les sept autres cas, l'interprétation de tests complémentaires a été nécessaire pour conclure :

- Cinq patients dont la recherche de toxines était négative, pris en charge après 2010, ont pu bénéficier d'un test IEA Antigène. Dans un cas, l'antigène était négatif malgré un aspect de CPM à l'endoscopie digestive. Pour les quatre autres, le test étant positif, l'analyse des résultats de la CT a été nécessaire pour conclure. Une des CT est revenue négative et c'est

l'endoscopie qui a permis de poser le diagnostic en révélant un aspect de CPM. Quant aux trois autres, elles sont revenues positives avec mise en évidence d'une souche toxinogène.

- Dans les deux cas où la recherche de toxines était négative et la recherche de l'antigène GDH non disponible, le diagnostic a été posé grâce à la CT revenue positive.

Sept patients ont été explorés au total par endoscopie (Annexes : Tableau IV). Dans 2 cas, l'indication était un choc septique et une CPM a été confirmée. Pour les cinq autres, l'indication a été posée pour orientation diagnostique dans le cadre d'une diarrhée fébrile dans l'attente des résultats bactériologiques. Un aspect de colite aspécifique a été retrouvé chez un patient dont les analyses de selles sont revenues secondairement positives pour les toxines. Un aspect de CPM a été retrouvé chez les quatre autres cas : deux avaient leur diagnostic confirmé par les analyses bactériologiques et deux présentaient des résultats discordants (Annexes : Tableau V).

D. Aspects thérapeutiques

Les modalités thérapeutiques des 42 cas d'ICD sont présentées dans le Tableau VI.

a) PEICD

Parmi les 33 cas de PEICD, l'antibiothérapie responsable encore en cours chez 10 d'entre eux n'a pu être interrompue que dans 40% des cas.

Trente cas ont été traités par du métronidazole per os (500 mg trois fois par jour). Il s'agissait de 28 formes simples et deux formes compliquées : un cas de choc hypovolémique et un cas atteint d'IHC grave décédé à J+1. La durée du traitement était de 10 jours chez 25 patients. Pour les autres cas, deux ont été traités pendant 7 jours et ont guéri, un cas est décédé à J+1 et un cas, en échec thérapeutique, a bénéficié d'un traitement de deuxième ligne à J+5 par vancomycine per os à la posologie de 500 mg quatre fois par jour pendant 10 jours. La durée de traitement manquait dans un cas.

Deux cas ont été traités d'emblée, au choix du prescripteur, par de la vancomycine per os à la posologie de 500 mg quatre fois par jour. Un cas simple a été traité pendant 15 jours avec guérison sans récidive ultérieure et un cas compliqué de choc septique qui a bénéficié d'une deuxième ligne de traitement au bout de 10 jours combinant du métronidazole IV (500 mg trois fois par jour) et de la vancomycine per os pendant 21 jours selon une posologie non retrouvée (donnée manquante).

Le dernier cas, compliqué d'un choc septique, malgré un traitement associant du métronidazole IV à de la vancomycine per os, est décédé au bout de 24 heures.

Des probiotiques ont été prescrits dans 48,5% des cas.

L'évolution a été favorable pour 27 cas avec une guérison sans récidive (82 %). Les six autres cas ont évolué vers un décès dans deux cas (6 %) et quatre récidives (12 %).

b) RICD

Neuf cas de récidive ont été pris en charge. Il s'agissait d'une première récidive (PRICD) pour six cas, dont quatre pris en charge à l'HIA Legouest lors de leur PEICD (tous traités par du métronidazole 500 mg quatre fois par jour pendant 10 jours). Deux cas correspondaient à une deuxième récidive et un cas à une troisième récidive. Des probiotiques ont été prescrits dans 88,9 % des cas de récidive et la prescription des antibiotiques responsables a pu être interrompue parmi deux des trois cas bénéficiant d'une antibiothérapie en cours.

Parmi les six cas de PRICD, un cas a été traité par du métronidazole per os à la posologie de 500 mg trois fois par jour pendant 15 jours. Les cinq autres ont été traités par de la vancomycine per os : deux à la posologie de 250 mg quatre fois par jour pendant 10 jours, deux à la posologie de 500 mg quatre fois par jour pendant 10 jours et un à la posologie de 500 mg trois fois par jour pendant 14 jours. Cette prise en charge a permis la guérison de quatre cas.

Les deux patients traités par de la vancomycine 500 mg quatre fois par jour pendant 10 jours ont récidivé. Lors de leur deuxième épisode de récidive, ils ont bénéficié d'un traitement par de la vancomycine per os selon le schéma de décroissance progressive : 500 mg quatre fois par jour pendant 15 jours puis 500 mg deux fois par jour pendant sept jours puis 500 mg une fois par jour pendant sept jours. Un des deux cas a récidivé une troisième fois et a été traité par de la fidaxomicine (deux comprimés à 200 mg par jour pendant 10 jours).

IV. DISCUSSION

A. Méthodologie de l'étude :

Notre étude présente certaines limites liées à sa nature rétrospective et descriptive, ainsi qu'à l'effectif restreint de l'échantillon des cas. En revanche, le recueil des données a été structuré en suivant une méthodologie adaptée. Ainsi, afin de s'assurer de l'inclusion de l'ensemble des cas pris en charge sur la période de l'étude, deux sources différentes ont été recoupées (la base de données codées du PMSI et la base de données du laboratoire). La grille de recueil était standardisée, établie à partir des données retrouvées dans la littérature et a été validée préalablement par un méthodologiste. Par ailleurs, l'informatisation des dossiers médicaux garantissait la fiabilité des données recueillies (pas d'erreur de retranscription) ainsi qu'un nombre restreint de données manquantes

B. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques

a) Facteurs de risque d'ICD

Les facteurs de risque d'ICD retrouvés dans l'étude sont en accord avec la publication récente de Loo VG et al (11) : sexe féminin, âge > 65 ans, antécédent d'hospitalisation récente, exposition préalable à une antibiothérapie et prise d'IPP.

b) Antibiothérapie responsable

Les antibiotiques prescrits étaient à haut risque d'ICD et par ordre décroissant principalement des C3G (40 %), des fluoroquinolones (28 %) ou de l'amoxicilline-acide clavulanique (20 %) (12) (Tableau I). Les fluoroquinolones, qui étaient jusqu'alors considérées à risque intermédiaire sont actuellement considérées comme à haut risque d'ICD à cause de la résistance du clone PR 027 (12,13). Leur utilisation parfois banalisée pourrait devenir problématique dans les années à venir et la rationalisation de leur prescription est plus que jamais d'actualité. De telles mesures ont déjà prouvé leur efficacité, comme le montre en 2004 la mise en application d'un programme de lutte contre la prescription systématique de C3G dans un hôpital australien, qui avait permis de réduire de 50 % l'incidence de cas d'ICD chez les patients hospitalisés (14). En France, la mise en œuvre d'une politique de rationalisation des prescriptions d'antibiotiques a permis de faire diminuer leur consommation de 12,5 % entre 2000 et 2012 (15). Ces chiffres sont en faveur d'un renforcement des actions menées et soulignent l'importance des campagnes d'information.

c) IPP

Dans notre étude, 43 % des patients atteints d'ICD suivaient un traitement IPP au long cours. Ces résultats sont en accord avec une méta analyse américaine de 2012 qui a confirmé leur rôle favorisant, jusqu'alors controversé, dans la survenue des ICD (19). Les mécanismes physiopathologiques sont encore incertains (altération du microbiote intestinal, colonisation gastrique accrue en lien avec l'augmentation du pH) mais cette découverte suscite aujourd'hui des inquiétudes à travers le monde comme en atteste le communiqué de 2012 de la Food and Drug Administration (17). En France en 2009, l'assurance maladie enregistrait plus de 16 millions de prescriptions annuelles d'IPP avec en moyenne 23,5 comprimés par personne et par an. La même année, un avis de la Haute autorité de santé soulignait leur mésusage et de nombreuses prescriptions injustifiées (18). Ainsi, une étude monocentrique menée en 2010, montrait que seules 22 % des prescriptions d'IPP délivrées aux patients d'une EHPAD étaient conformes aux recommandations de l'Afssaps (19). Malgré la mise sur le marché de génériques accessibles sans ordonnance, les médecins généralistes français restent des acteurs prioritaires dans la prescription des IPP. A ce titre, la mise en œuvre de campagnes de sensibilisation sur leur rôle favorisant dans la survenue d'ICD semble capitale.

d) Cas communautaires

Trente-trois pourcent des cas de PEICD étaient d'origine communautaire, dont 64 % des patients étaient âgés de moins de 65 ans et 91 % des femmes. La prescription d'une antibiothérapie dans les trois mois était retrouvée dans 73 % des cas et une prise d'IPP dans 45,5 %. Ces chiffres corroborent les résultats de la littérature (3,6,20,21). L'étude prospective multicentrique ICD-RAISIN, menée en 2009 en France, a permis de recenser 1316 nouveaux cas d'ICD hospitalisés au sein de services de court séjour dont 28 % d'origine communautaire (3). Kutty PK et al. publiaient en 2005 une étude rétrospective menée en Caroline du Nord avec des résultats analogues. Parmi les 1046 cas d'ICD recensés, 40 % présentaient une ICD déclarée moins de 48h après l'admission et 20 % n'avaient pas été hospitalisés dans les 12 semaines précédentes (20). Des fréquences similaires ont été retrouvées en Europe en 2007 (21). Par ailleurs, une surveillance pilote des ICD communautaires menée pendant deux mois en 2005 au sein de quatre états américains a permis un signalement sur volontariat de vingt-trois cas communautaires (6) dont 65 % étaient des femmes et seulement 65 % avaient bénéficié d'une antibiothérapie préalable. Deux de ces cas sont notables de par leur gravité : un enfant de 10 ans ayant présenté une ICD sévère sans prise d'antibiotique au cours de l'année précédente et

une femme enceinte de 31 ans, décédée d'une CPM avec mégacôlon toxique, sans notion d'antibiothérapie préalable. Dans notre étude, trois cas communautaires survenus chez des patients sans exposition préalable à une antibiothérapie ont été notifiés. Ces observations doivent amener à une sensibilisation des cliniciens et des établissements de santé sur la modification de la population touchée, avec l'émergence de cas d'ICD chez des patients jeunes sans facteur de risque et parfois sans exposition à une antibiothérapie préalable.

e) RICD

D'après la littérature, un PEICD est suivi d'une récidive chez environ 15-25 % des patients (1). Cette incidence augmente à 40-45 % après une première récidive et peut atteindre 60 % après deux récidives ou plus (22). Dans notre étude, 12 % des cas de PEICD ont présenté une récidive dans les deux mois, 30 % des cas de première récidive ont récidivé une nouvelle fois et 50 % des cas de deuxième récidive ont présenté un troisième épisode d'ICD. Il faut préciser ici que les données de suivi sont incomplètes car n'incluant pas les récidives prises en charge au sein d'un autre hôpital ou traitées en médecine de ville. Les récidives sont survenues uniquement chez des femmes, toutes hospitalisées dans un délai inférieur à deux mois et âgées de plus de 65 ans pour 89 % d'entre elles. La prise d'IPP était retrouvée chez quatre cas (45 %), sachant que trois de ces cas sont survenus chez une même patiente (récidives multiples). Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans la littérature (1,23,24). Garey et al. ont publié en 2008 une méta analyse de 12 études portant sur les facteurs de risque de récidive et ont montré que la prise concomitante d'antiacides lors de l'antibiothérapie et l'âge avancé étaient associés de façon significative à un risque accru de récidive (23). Un antécédent de séjour hospitalier récent, favorisant l'acquisition de souche de CD, a été décrit comme un facteur de risque de récidive dans une étude rétrospective québécoise en 2005 (24). Ces éléments sont en accord avec la pathogenèse des récidives, qui peuvent survenir suite à une réinfection par une souche identique ou par une nouvelle souche. Les ICD étant des infections majoritairement nosocomiales, une hospitalisation récente peut accroitre le risque de contamination par une nouvelle souche. De même, un âge avancé est généralement associé à une diminution de la réponse immunitaire, à des comorbidités accrues et à une diminution de la mobilité intestinale, autant d'éléments qui favorisent la survenue d'une ICD. Les mécanismes impliqués dans la survenue des récidives restent encore incertains mais des pistes demandent à être explorées. Kyne et al. ont décrit un lien entre un taux d'IgG anti Toxine A élevé après une ICD et l'absence de récidive ultérieure (25). Péchiné et al. ont pu confirmer le rôle important

de l'immunité humorale dans la survenue de récidive, ouvrant la voie vers des options thérapeutiques et préventives innovantes, comme l'immunothérapie ou la vaccination (26).

f) Formes compliquées

Tous épisodes confondus, notre étude a colligé 9,5 % de formes compliquées et 4,8 % de décès, soit deux décès expliqués par un choc septique survenu sur un terrain fragilisé : une IHC terminale et une insuffisance cardiaque sévère avec fraction d'éjection ventriculaire gauche à 34 %. En considérant uniquement les cas de PEICD, les proportions observées augmentent (12,1 % de cas compliqués et 6,1 % de décès). Ces résultats sont superposables à ceux de l'étude française ICD-RAISIN de 2009, qui colligeait 14 % de cas d'ICD sévères et 4 % de décès liés à ICD sur 944 cas (récurrences exclues) (3). La morbi-mortalité peut être supérieure, comme rapportée par une étude rétrospective menée sur 1721 cas en 13 ans au Québec avec une incidence de 18,2 % de formes compliquées et un taux de mortalité évalué à 13,8 % (5). L'augmentation récente de la gravité des ICD à travers le monde serait liée à l'émergence du clone PR O27, dont l'hypervirulence est secondaire à une production accrue de toxines, à la présence d'une toxine binaire et à une meilleure capacité à sporuler. L'HIA Legouest ne disposait pas des moyens pour réaliser l'identification des souches avec typage génomique.

C. Aspects diagnostiques

Au cours de l'étude, deux stratégies de diagnostic ont été mises en œuvre (l'une avant et l'autre après la mise à disposition, en janvier 2011 d'un test de dépistage de l'antigène GDH par une méthode immunoenzymatique). Seuls cinq cas de l'étude ont été diagnostiqués avec l'ancien algorithme. Ainsi, dans un souci de clarté et de concision, seule la pertinence de la stratégie actuelle est ici discutée.

Pour rappel, les selles sont initialement soumises à un test, combinant une méthode IEA Toxines (détectant les toxines A et B) et une méthode IEA antigène GDH puis leurs résultats sont interprétés :

- En cas de test IEA toxines positif, le diagnostic d'ICD est affirmé. Deux éléments méritent d'être soulignés. D'une part, le portage asymptomatique de toxines libres étant rare (< 0,7 %) (1), il s'agit d'une méthode très spécifique (98 %) (7) et de fait, le seul résultat IEA Toxine positif, permet l'affirmation du diagnostic. D'autre part, la recherche simultanée des toxines libres A et B est une stratégie adaptée car 1,5 % des souches de CD ne produisent

que la toxine B (27). En revanche, la sensibilité moyenne des tests IEA Toxine est de 52 % (7), ce qui ne permet pas de les recommander comme unique test à employer pour le diagnostic d'ICD et ce malgré la rapidité d'obtention des résultats (moins d'une heure) à moindre coût.

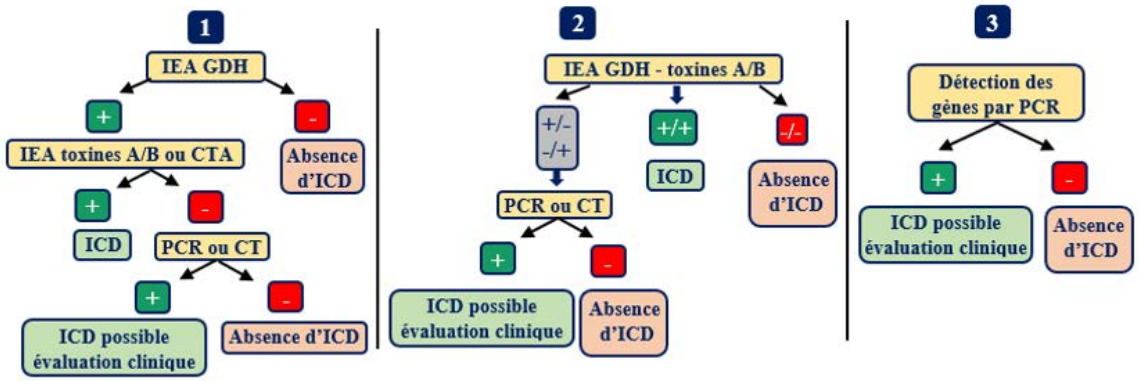
- En cas de tests IEA Toxine et IEA Antigène négatifs, le diagnostic d'ICD est écarté. La recherche de l'antigène GDH représente une bonne méthode de dépistage avec une excellente valeur prédictive négative (27).
- En cas de tests IEA Toxine négatif et IEA Antigène positif, les résultats de la CT sont interprétés pour conclure. Si la CT est négative, le diagnostic d'ICD est écarté ; si elle est positive avec isolement d'une souche de CD toxinogène, le diagnostic d'ICD est confirmé.

La Glutamate déshydrogénase est une enzyme produite par les souches de CD, qui peut être recherchée directement dans les selles par méthode immunoenzymatique. C'est une méthode sensible (88 %) mais manquant de spécificité (7). La présence de l'antigène GDH ne fournit en effet aucune information sur le caractère toxinogène de la souche et de ce fait un résultat positif doit être confirmé par un autre test.

La culture toxigénique consiste à isoler une souche de CD par culture sur des milieux sélectifs puis à déterminer son caractère toxinogène. A l'HIA Legouest, cette détermination est basée sur la réalisation d'une technique IEA Toxine à partir des colonies isolées, méthode qui n'est pas décrite comme la plus usuelle dans la littérature médicale car elle est peu reproductible (27). La PCR et le test de cytotoxicité sur lignée cellulaire sont les méthodes recommandées, mais elles présentent des inconvénients : elles sont onéreuses, nécessitent un plateau technique et une expertise appropriés et sont donc moins accessibles pour des laboratoires d'hôpitaux périphériques comme à l'HIA Legouest. Elle est considérée comme un test de référence avec une sensibilité élevée malgré un délai d'obtention des résultats non négligeable (48 à 72h) et un manque de standardisation (8). Une CT négative permet d'éliminer le diagnostic d'ICD. Sa sensibilité élevée permet de détecter les porteurs asymptomatiques de souches toxinogénes. Ces patients peuvent être simplement colonisés par CD et présenter une diarrhée due à un autre entéropathogène tels que les Norovirus par exemple (27). Cette éventualité est d'autant plus probable, que dans l'algorithme présenté, les résultats de la CT sont interprétés chez des patients avec un test IEA Toxine négatif. La CT peut donc surestimer le nombre de patients atteints d'ICD et l'intérêt de tester uniquement des selles diarrhéiques prend ici tout son sens.

En appliquant cette stratégie diagnostique, deux cas ont été inclus dont les résultats d'analyses de selles étaient non concordants avec l'aspect de CPM retrouvé à l'endoscopie. L'un avait des tests IEA Toxine et Antigène GDH négatifs (la CT n'ayant pas été réalisée du fait de l'algorithme appliqué) et l'autre avait un test IEA Toxine négatif, un test IEA Antigène positif et une CT négative. Ces observations prêtent à discussion. A ce jour, une multitude de méthodes de diagnostic sont disponibles mais aucune ne présente une fiabilité absolue permettant de la considérer comme la méthode de référence. Les algorithmes recommandés sont des compromis mis à jours régulièrement. Une étude récente montrait que la sensibilité de la méthode IEA GDH pourrait être variable en fonction des souches de CD (27), résultats qui méritent d'être confirmés par d'autre études. On peut donc ici se demander si c'est le manque de sensibilité des tests bactériologiques qui est en cause ou si le diagnostic d'ICD n'a pas été posé à tort devant un aspect de CPM à l'endoscopie. En effet, si 95 % des CPM sont liées à CD, d'autres causes peuvent donner un aspect similaire, secondaires à une étiologie ischémique, médicamenteuse ou liés à d'autres agents infectieux (*Campylobacter jejuni, Cytomégalovirus, Escherichia coli 0157:H7, Salmonella, Strongyloides*) (28). L'évolution favorable sous traitement par métronidazole est un argument en faveur d'un manque de sensibilité des méthodes biologiques.

En octobre 2013, le Centre National de Référence (CNR) a rédigé des recommandations basées sur les dernières publications européennes et américaines (7,8), préconisant l'utilisation d'algorithmes diagnostiques en deux ou trois temps (Figure 3). L'algorithme appliqué dans le laboratoire de l'HIA Legouest est pertinent dans son ensemble mais ne suit pas strictement ces recommandations et des modifications peu contraignantes seraient possibles pour permettre l'optimisation des prises en charge.



IEA : test immunoenzymatique, GDH : antigène glutamate déshydrogénase, CTA : Test de cytotoxicité des selles, CT : culture toxinogène, ICD : infection à clostridium difficile, PCR : polymérase chain reaction

Figure 3 : Algorithmes diagnostiques, d'après l'ASM (29).

En effet, le diagnostic d'ICD est actuellement affirmé quand le test IEA Toxine est positif (même si le test IEA Antigène est négatif). L'utilisation dans un but diagnostique des CT initiées systématiquement à visée épidémiologique devant tout résultat positif au test IEA Toxine pourrait permettre d'éviter les 3 % de faux positifs (27). Le laboratoire respecterait ainsi scrupuleusement l'algorithme n°2.

D. Aspects thérapeutiques

Le traitement des ICD comprend l'arrêt de tout agent ralentisseur du transit ou opiacés, la mise en place de mesures préventives de la transmission et, si possible, l'interruption du ou des antibiotiques en cause ou leur remplacement par une autre antibiothérapie à moindre risque. En effet, une méta analyse récente a montré que l'usage d'autres antibiotiques de façon concomitante à l'antibiothérapie prescrite pour l'ICD était associée à un risque significativement accru de récidive (1). Dans certains cas, l'arrêt de l'antibiotique inducteur peut permettre à lui seul la guérison spontanée de formes bénignes. Si tel n'est pas le cas, le recours à un traitement curatif spécifique est nécessaire, reposant principalement sur le métronidazole et la vancomycine. En 2007, Zar et al. ont mené une étude randomisée stratifiée en fonction de la sévérité clinique et ont comparé l'efficacité du métronidazole à celle de la vancomycine (29). Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence pour la prise en charge des ICD non sévères. En revanche, la vancomycine était plus efficace pour les formes sévères. Par ailleurs, la mise à disposition de la fidaxomicine et le développement de traitements alternatifs ont poussé l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID) à publier en mars 2014, de nouvelles recommandations précisant la place de chacune de ces thérapeutiques, selon le degré de sévérité clinique et le nombre de récidive (9).

a) PEICD non sévère

Le traitement de référence recommandé en première intention pour les PEICD non sévères est le métronidazole (500 mg trois fois par jour pendant 10 jours) (9), malgré l'observation de plus de rechutes et d'échecs du fait de l'émergence de souches de sensibilité diminuée ou résistantes (30–32). Deux alternatives au métronidazole sont possibles : la vancomycine per os 125 mg quatre fois par jour pendant 10 jours ou la fidaxomicine 200mg deux fois par jour pendant 10 jours. Le délai de résolution des symptômes est plus court avec la vancomycine (32), dont l'utilisation reste limitée en raison du risque de sélection d'entérocoques résistants. Dans notre étude, 29 cas de PEICD aux formes cliniques simples ont été ainsi traitées. L'administration de thérapeutiques orales a été possible dans tous les cas,

malgré des vomissements dans 6 cas. Dans 96,5 % des cas, le métronidazole a été prescrit à la posologie de 500 mg trois fois par jour, avec une durée de 10 jours dans 82,7 % des cas, conformément aux recommandations de l'ESCMID (9). Parmi les 29 cas de PEICD non sévères, 9 sont survenus chez des patients sous antibiothérapie, poursuivie dans 5 cas, compte tenu du contexte clinique défavorable. Pour les quatre autres cas survenus en dehors d'un contexte épidémique, il aurait pu être toléré de ne pas prescrire de traitement curatif. En effet, la prise en charge actuellement validée pour ces patients est l'arrêt de l'antibiothérapie iatrogène et l'instauration d'une surveillance clinique rapprochée pendant 48h. L'antibiothérapie n'est instaurée qu'en cas de détérioration clinique ou de non amélioration sous 48h (9).

b) PEICD sévère

Dans notre étude, quatre PEICD sévères ont été pris en charge, dont trois patients en état de choc à la prise en charge et un cas décédé à J+1 dans un contexte d'IHC avancée. Selon les dernières recommandations, le traitement de première intention est la vancomycine per os à la posologie de 125 mg quatre fois par jour pendant 10 jours (posologie qui peut être augmentée à 500 mg quatre fois par jour) (9). Le recours à la fidaxomicine est une alternative possible, à la posologie de 200 mg deux fois par jour pendant 10 jours. En revanche, du fait d'un manque de preuve, son utilisation chez les patients dont le pronostic vital est engagé n'est pas recommandée. Par ailleurs, la prescription de métronidazole dans les cas où le pronostic vital est engagé ou dans les cas sévères est déconseillée. Si le recours à la voie orale est impossible, un traitement par métronidazole intraveineux (500 mg trois fois par jour) associé à de la vancomycine per os 500 mg quatre fois par jour pendant 10 jours peut être initié (administration par une sonde nasogastrique (SNG) ou en lavement). La moitié des prises en charge ont suivi ces recommandations : un des cas en choc septique a été traité par vancomycine 500 mg quatre fois par jour pendant 10 jours ; le deuxième cas en état de choc a été intubé du fait de troubles de la conscience et a été traité par du métronidazole intraveineux associé à de la vancomycine administré par SNG. Malgré cette antibiothérapie adaptée, la patiente est décédée à J+1 d'un état de choc réfractaire consécutif à une inflammation systémique majeure. La sévérité de ce tableau aurait pu faire discuter une prise en charge chirurgicale. Selon l'ESCMID (9), le recours à la chirurgie avec colectomie totale est recommandé en cas de perforation colique ou d'aggravation clinique malgré une antibiothérapie maximale. En revanche, les deux autres patients ont été traités par du métronidazole per os, antibiotique déconseillé à ce jour pour les formes d'ICD sévère et ce d'autant plus quand le pronostic vital est engagé (9). La prise en charge du patient décédé d'IHC à J+1 reste cependant discutable. En effet, l'état clinique initial

du patient n'étant pas alarmant, rien ne laissait présager une évolution aussi rapidement défavorable, élément qui aurait pu justifier un recours d'emblée à la vancomycine per os.

c) RICD

La principale limite de ces stratégies thérapeutiques est le fort taux de récidives. En effet, un PEICD traité efficacement est associé à 15 à 25 % de récidive et l'efficacité estimée de l'antibiothérapie après une première récurrence n'est que de 60 % (1). Dans notre étude, six épisodes de première récidive d'ICD ont été pris en charge, dont 83,3% ont été traités par de la vancomycine conformément aux recommandations de l'ESCMID (9). Le recours à la fidaxomicine à la posologie de 200 mg deux fois par jour aurait été une alternative possible, mais elle ne disposait pas encore d'autorisation de mise sur le marché. Trois cas de récidives multiples ont été traités, deux d'entre elles par de la vancomycine per os selon un schéma de décroissance progressive et la dernière par de la fidaxomicine. Il n'existe pas à ce jour de consensus pour le traitement des récidives multiples, mais l'ESCMID recommande de les traiter en première intention soit par de la vancomycine soit par de la fidaxomicine.

d) Fidaxomicine

La découverte récente de la fidaxomicine est génératrice d'espoir. Il s'agit d'un antibiotique macrocyclique possédant une activité bactéricide et sporicide, commercialisé en France depuis son autorisation de mise sur le marché en 2012. Son spectre étroit, actif uniquement sur les bacilles gram positif, permet de traiter les ICD tout en préservant dans toute la mesure du possible le microbiote intestinal. Il constitue désormais une alternative en première intention au traitement des ICD en raison de son profil d'efficacité et de la tolérance comparable à celui de la vancomycine, mais avec un risque de récidive plus faible et une meilleure commodité d'emploi (1,33). En effet, la vancomycine est un antibiotique à délivrance hospitalière et les flacons à usage intraveineux doivent être donnés en forme buvable. Cornely et al. ont également suggéré que l'efficacité de la fidaxomicine était supérieure à celle de la vancomycine chez les patients cancéreux, avec un taux de guérison plus élevé, un délai de résolution de la diarrhée plus court et moins de récidives (33). Sa place dans l'arsenal thérapeutique français est désormais précisé : la fidaxomicine constitue une alternative possible au métronidazole et à la vancomycine pour la prise en charge des cas de PEICD et son utilisation est approuvée pour le traitement des récidives uniques ou multiples, et plus particulièrement chez les patients à risque de récidive (9). Son prix reste un frein notable à son utilisation avec un coût total journalier s'élevant à 150€ TTC *vs* 1,25€ TTC le flacon de vancomycine de 500mg.

Actuellement, d'autres antibiotiques prometteurs sont en cours de développement (cadazolid, surotomycin).

e) Transplantation fécale et thérapeutiques alternatives

La transplantation fécale à partir de donneurs sains apparait aujourd'hui comme une alternative efficace pour la prise en charge des récurrences multiples (34,35). En 2013, Van Nood et al. ont mené un essai thérapeutique randomisé et contrôlé comparant l'efficacité de trois schémas thérapeutiques différents pour la prise en charge des ICD récidivantes (transplantation fécale, cure de vancomycine seule et cure de vancomycine associée à des lavages intestinaux). Ils ont démontré une efficacité statistiquement supérieure de la transplantation fécale avec 94 % de guérison contre 31 % dans le groupe traité par vancomycine seule et 23 % dans le groupe traité par vancomycine et lavages intestinaux (35).

Dans l'avenir, l'immunothérapie ou la vaccination pourraient avoir une place centrale dans l'arsenal thérapeutique (26). Dans une étude multicentrique contrôlée versus placebo, Loo et al. ont démontré l'efficacité des anticorps monoclonaux antitoxines A et B dans la prévention secondaire des ICD. Leur prescription, combinée au métronidazole ou à la vancomycine, permettait une réduction de 75% du taux de récidive par rapport à un placebo (36). Par ailleurs, il a été démontré que l'administration d'une anatoxine de CD était capable d'induire des niveaux élevés d'anticorps antitoxines A et B, avec une activité neutralisante. Dans cette étude, la vaccination de trois volontaires présentant des récidives multiples a permis une résolution de leurs symptômes sans rechute ultérieure après un suivi d'un an (1). Un essai thérapeutique de phase III international est en cours pour évaluer l'efficacité d'un vaccin pour la prévention primaire. Il n'existe pas à ce jour d'essai contrôlé randomisé ayant testé l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses très coûteuses. Bien que l'immunisation passive se soit révélée efficace dans des études de faible puissance, les preuves sont trop faibles pour pouvoir recommander leur utilisation. Un bénéfice serait possible pour les patients atteints d'hypogammaglobulinémie (9).

Le rôle bénéfique des probiotiques dans la prévention et le traitement des ICD est aujourd'hui encore débattu (9,37,38). Tous épisodes confondus, 57 % des patients de notre étude ont bénéficié d'une prescription de probiotiques et 79 % d'entre eux ont guéri sans récidive ultérieure. Une méta analyse récente incluant 4213 patients, suggère que l'utilisation à court terme de probiotiques conjointement à des antibiotiques est efficace pour la prévention de la diarrhée associée à CD chez les patients immunocompétents, avec une réduction du risque

de 64 % (37). Par ailleurs, un essai multicentrique randomisé en double aveugle contre placebo a suggéré que l'administration d'une antibiothérapie en association à *S. boulardii* au cours d'une première récidive, diminuait de 50 % le taux de rechute ultérieure (38). Cependant, les preuves scientifiques de leur efficacité sont insuffisantes et leur utilisation chez l'immunodéprimé doit être faite avec précaution (9).

A ce jour, L'ESCMID ne recommande ni la prescription systématique de probiotiques en association à un traitement antibiotique curatif, ni les anticorps monoclonaux, ni la vaccination (9).

V. CONCLUSION

L'augmentation récente de la fréquence et de la gravité des cas d'ICD à travers le monde ainsi que l'évolution des caractéristiques de la population cible sont des modifications épidémiologiques fondamentales qui ont également été observées dans notre travail. Nous avons souligné le problème de l'incidence grandissante de cas communautaires chez des sujets jeunes, sans comorbidité et sans antécédent d'hospitalisation ou d'antibiothérapie ainsi que le rôle favorisant des IPP dans la survenue des ICD.

En médecine de ville, on estime que les ICD affectent environ 1,5 % des 1 620 000 patients traités par antibiotiques par an en France (39). Dans notre étude, le délai moyen écoulé entre l'apparition des symptômes et le début de la prise en charge hospitalière était de 7,5 jours ± 7,65 jours. Des moyens diagnostiques simples et rapides (test IEA Toxine et test IEA Antigène GDH) sont désormais disponibles et de nouvelles thérapeutiques efficaces accessibles en médecine de ville. Au vu de ces données, il nous a semblé intéressant de réaliser une plaquette d'information et pédagogique adressée aux médecins généralistes de Lorraine. Cet outil pourrait permettre de rappeler ou de faire découvrir succinctement les données récentes en lien avec l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement des ICD (Annexes : Plaquette d'information).

La place du médecin traitant est en effet primordiale. D'une part, il est en première ligne pour diagnostiquer et prendre en charge rapidement les ICD et éviter les formes graves. D'autre part, il est, comme tout médecin prescripteur, directement concerné par la rationalisation des prescriptions d'antibiotiques et par la réévaluation des indications des traitements au long cours des IPP. Ces recommandations s'inscrivent dans la continuité des efforts de santé mis en place depuis plusieurs années en France.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Le Monnier A, Zahar J-R, Barbut F. Update on Clostridium difficile infections. Med Mal Infect. 2014;44:354-65.

2. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med. 2005;353:2433-41.

3. Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, et al. Clinical and microbiological features of Clostridium difficile infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. Med Mal Infect. 2013;43:67-74.

4. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63-73.

5. Pépin J, Valiquette L, Alary M-E, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ. 2004;171:466-72.

6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk-four states. MMWR. 2005;54:1201-5.

7. Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1053-66.

8. Cohen SH MD, Gerding DN MD, Stuart Johnson M, Kelly CP MD, Loo VG MD, McDonald LC MD, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:431-55.

9. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014;20:1-26.

10. Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance et principes de prévention et de maîtrise des infections à Clostridium difficile. Guide RAISIN. 2006. [Consulté le 22.12.2014]. Disponible à partir de l'URL : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/guide_raisin/conduite_clostridium_difficile.pdf.

11. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and Pathogen Factors for Clostridium difficile Infection and Colonization. N Engl J Med. 2011;365:1693-703.

12. Gerding DN. Clindamycin, Cephalosporins, Fluoroquinolones and Clostridium difficile-Associated Diarrhea: This Is an Antimicrobial Resistance Problem. Clin Infect Dis. 2004;38:646-8.

13. Pépin J, Saheb N, Coulombe M-A, Alary M-E, Corriveau M-P, Authier S, et al. Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for Clostridium difficile-Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec. Clin Infect Dis. 2005;41:1254-60.

14. Thomas C, Riley TV. Restriction of third generation cephalosporin use reduces the incidence of Clostridium difficile-associated diarrhoea in hospitalised patients. Commun Dis Intell Q Rep. 2003;27 Suppl:S28-31.

15. Haute Autorité de Santé. Rapport d'élaboration de févier 2014. Rapport d'élaboration - principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premiers recours. Saint Denis la Plaine: HAS; 2014. [Consulté le 22.12.2014]. Disponible à partir de l'URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf.

16. Koretz RL. ACP Journal Club: review: Proton-pump inhibitors are associated with increased risk for Clostridium difficile infection. Ann Intern Med. 2012;157:JC2-13.

17. Drug Safety and Availability-FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Rockville: FDA; 2012. [Consulté le 22.12.2014]. Disponible à partir de l'URL : http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm.

18. Haute Autorité de Santé Commission de la Transparence. Avis de la commison du 7 janvier 2009. Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2009. [Consulté le 22.12.2014]. Disponible à partir de l'URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf.

19. Dechamp C et al. Les IPP en EHPAD-l'expérience de l'EPHAD du Dr Chastaing à Limoges. 31ème Journées annuelles de la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie. Paris.2011:4-6

20. Kutty PK, Benoit SR, Woods CW, Sena AC, Naggie S, Frederick J, et al. Assessment of Clostridium difficile-associated disease surveillance definitions, North Carolina. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:197-202.

21. Barbut F, Gariazzo B, Bonné L, Lalande V, Burghoffer B, Luiuz R, et al. Clinical features of Clostridium difficile-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:131-9.

22. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol. 2002;97:1769-75.

23. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent Clostridium difficile infection. J Hosp Infect. 2008;70:298-304.

24. Pepin J, Alary M-E, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al. Increasing risk of relapse after treatment of Clostridium difficile colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis. 2005;40:1591-7.

25. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. Lancet. 2001;357:189-93.

26. Péchiné S, Gleizes A, Janoir C, Gorges-Kergot R, Barc M-C, Delmée M, et al. Immunological properties of surface proteins of Clostridium difficile. J Med Microbiol. 2005;54:193-6.

27. Le Guern R, Wallet F. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection. Ann Biol Clin (Paris). 2013;71:395-400.

28. Tang DM, Urrunaga NH, De Groot H, von Rosenvinge EC, Xie G, Ghazi LJ. Pseudomembranous Colitis: Not Always Caused by Clostridium difficile. Case Rep Med. 2014;2014:1-4.

29. 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. Clin Infect Dis. 2007;45:302-7.

30. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect Dis. 2005;5:549-57.

31. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively poor outcome after treatment of Clostridium difficile colitis with metronidazole. Clin Infect Dis. 2005;40:1586-90.

32. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by Clostridium difficile: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. J Antimicrob Chemother. 1995;36:673-9.

33. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 2:S154-61.

34. Guo B, Harstall C, Louie T, Veldhuyzen van Zanten S, Dieleman LA. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of Clostridium difficile-associated disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:865-75.

35. Van Nood E, Dijkgraaf MGW, Keller JJ. Duodenal infusion of feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 2013;368:2145.

36. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. N Engl J Med. 2010;362:197-205.

37. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD006095.

38. 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. 1994;271:1913-8.

39. Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, Atlan P, Lalande V, Cousin P, et al. Antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile in the community. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:905-12.

VII. ANNEXES

Tableau I : Caractéristiques générales et épidémiologiques selon le type d'épisode

	PEICD (n=33)					PEICD d'origine communautaire (n=11)					RICD (n=9)				
	dm	n	(%)	Moy ± ET	Étendu	Méd	dm	n	(%)	Moy ± ET	Étendu	Méd	n	(%)	Moy ± ET	Étendu	Méd
Sexe																	
Masculin		14	(42,4)					1	(9,1)				0				
Féminin		19	(57,6)					10	(90,9)				9	(100)			
Age moyen en années				65,5 ± 18,3	[20-95]	64				61,2 ± 20,3	[20-86]	59			77,8 ± 11	[55-93]	76
Age > 65 ans		16	(48,5)					4	(36,4)				8	(88,9)			
Femme > 65 ans		11	(68,8)					4	(100)				8	(88,9)			
Origine																	
Inconnue		2	(6,1)										1	(11,1)			
Nosocomiale		20	(60,6)										8	(88,9)			
Communautaire		11	(33,3)										0				
Lieux d'hospitalisation																	
Service de médecine		7	(63,6)														
Service de chirurgie		2	(18,2)														
Service de réanimation		2	(18,2)														
Hospitalisation < 2 mois		20	(60,6)					0					9	(100)			
Antibiothérapie < 3 mois		28	(84,8)					8	(72,7)								
DCI ou classe d'antibiotique	3	25						8									
amoxicilline		1	(4)					1	(12,5)								
amox-acide clav.		4	(16)					2	(25)								
carbapénème		1	(4)					0									
tazocilline		2	(8)					0									
C3G		7	(28)					2	(25)								
macrolide		2	(8)					1	(12,5)								
fluoroquinolone		4	(16)					1	(12,5)								
C3G + amox-acide clav.		1	(4)					0									
C3G + fluroquinolone		3	(12)					0									
Antibiothérapie responsable	2	26					2	6									
en cours		10	(38,5)					2	(33,3)								
terminée		16	(61,5)					4	(66,7)								
Institutionnalisation		5	(15,2)					2	(18,2)				0				
Maison de retraite		4	(12,1)					2	(18,2)								
SSR		1	(3)					0									
Traitement au long cours																	
Laxatifs		4	(12,1)					1	(9,1)				0				
IPP		14	(42,4)					5	(45,5)				4				
Morphiniques		3	(9,1)					1	(9,1)				0				
ATCD de chirurgie digestive		2	(6,1)					0					0				
Etat d'immunodépression																	
Greffe de moelle		0						0					0				
Greffe d'organe		0						0					0				
Chimiothérapie en cours		0						0					0				
Infection à VIH		1	(3)					1	(9,1)				0				
Autres causes		2	(6,1)					1	(9,1)				3				
Comorbidité associée																	
Néoplasie		6	(18,2)					0					0				
Diabète		7	(21,2)					1	(9,1)				0				
MICI		4	(12,1)					2	(18,2)				3				
Maladie de Crohn		1	(3)					1	(9,1)				0				
Rectocolite hémorragique		3	(9,1)					1	(9,1)				3				
Autres ATB entre les poussées													2	(22,2)			

PEICD : premier épisode d'infection à *Clostridium Difficile* **; RICD :** récidive d'infection à *Clostridium difficile*
DCI : dénomination commune internationale **; Amox-acide clav :** amoxicilline-acide clavulanique **; ATCD :** antécédent
C3G : céphalosporine de troisième génération **; SSR :** Soins de Suite et de Réadaptation **; IPP :** inhibiteurs de la pompe à protons **;**
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin **; Méd :** médiane **; Moy** : moyenne **; ET :** écart-type **;**
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Tableau II : Aspects cliniques selon le type d'épisode

		PEICD (n=33)		PEICD d'origine communautaire (n=11)		RICD (n=9)	
	dm*	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Clinique							
Vomissement(s)	4	6	(20,69)	4	(36,36)	0	
Douleurs abdominales	4	15	(51,72)	7	(63,63)	8	(88,89)
Fièvre	4	13	(44,83)	6	(54,54)	2	(22,22)
Diarrhée hydrique		31	(93,94)	9	(81,81)	6	(66,67)
Diarrhée glairo-sanglante		2	(6,06)	2	(18,18)	3	(33,33)
Formes simples		**29**	**(87,87)**	**11**	**(100)**	**9**	**(100)**
Formes compliquées		**4**	**(12,12)**	**0**		**0**	
Etat de choc		3	(9,09)				
Décès		2	(6,06)				
Etat de choc et décès		1	(3,03)				
Mégacolon toxique		0					
Perforation		0					
Colectomie		0					

PEICD : premier épisode d'infection à Clostridium Difficile **; RICD :** récidive d'infection à Clostridium difficile
Moy : moyenne **; ET :** écart-type **; Méd :** médiane **; dm :** données manquantes

Tableau III : Description des résultats d'analyses bactériologiques de selles

	Cas d'ICD (n=42)	
	n	(%)
Tests réalisés lors de l'analyse bactériologique des selles		
Test immunoenzymatique Toxine A et B	42	(100)
Résultat positif	35	(83,3)
Résultat négatif	7	(16,7)
Test immunoenzymatique Antigène GDH	37	(88,1)
Résultat positif	35	(94,6)
Résultat négatif	2	(5,4)
Non fait car non commercialisé	5	(11,9)
Mise en culture toxigénique	6	(14,3)
Souche toxinogène	5	(11,9)
Absence de souche toxinogène	1	(2,4)

Tableau IV: Description des résultats endoscopiques

	Cas d'ICD (n=42)	
	n	(%)
Cas ayant bénéficiés d'une exploration endoscopique	7	(16,7)
Formes cliniques		
Forme clinique simple	5	(71,4)
Aspect de colite pseudomembraneuse	4	(80)
Aspect de colite aspécifique	1	(20)
Forme compliquée	2	(28,6)
Aspect de colite pseudomembraneuse	2	(100)
Type d'endoscopie réalisée		
Rectosigmoidoscopie	5	(11,9)
Coloscopie	2	(4,76)
Aspect macroscopique de la muqueuse colique		
Colite aspécifique	1	(14,3)
Colite pseudomembraneuse	6	(85,7)

Tableau V: Concordance entre analyses bactériologiques de selles et aspect endoscopique

	Aspect de colite pseudomembraneuse (n=6)	
	n	**(%)**
Cas où analyses bactériologiques non concordantes	2	(33,33)
Toxine négative et antigène négatif	1	(16,67)
Toxine négative, antigène positif et culture négative	1	(16,67)
Cas où analyses bactériologiques concordantes	4	(66,67)
Toxine positive et antigène positif	2	(33,33)
Toxine négative, antigène positif et culture positive	1	(16,67)
Toxine négative, antigène non fait et culture positive	1	(16,67)

Tableau VI : Description des aspects thérapeutiques selon le type d'épisode

		PEICD (n=33)					RICD (n=9)				
	dm	n	(%)	Moy ± ET	Étendu	Méd	n	(%)	Moy ± ET	Étendu	Méd
Thérapeutique de première ligne		33					9				
Métronidazole		**30**	**(90,9)**				**1**	**(11,11)**			
Galénique per os		30	(100)				1	(100)			
Posologie : 500mg x 3 / jour		30	(100)				1	(100)			
Durée de traitement en jours	1	29		9,31 ± 1,98	[1-10]	10	1		(-) ± (-)	(-)	(-)
Vancomycine		**2**	**(6,06)**				**7**	**(77,77)**			
Galénique per os		2	(100)				7	(100)			
Posologie											
250mg x 4 / jour		0					2	(28,57)			
500mg x 4 / jour		2	(100)				2	(28,57)			
500mg x 3 / jour		0					1	(14,28)			
Schéma décroissance progressive		0					2	(28,57)			
Durée de traitement en jours	0	2		12,5 ± 3,54	[10-15]	12,5	7		15 ± 8,62	[7-30]	10
Métronidazole IV + Vancomycine per os		**1**	**(3,03)**				0				
Durée de traitement en jours		1		(-) ± (-)	(-)	(-)					
Fidaxomicine		0					**1**	**(11,11)**			
Posologie : 200mg x 2 / jour		0					1	(100)			
Durée de traitement en jours		0					1		(-) ± (-)	(-)	(-)
Echec avec thérapeutique de deuxième ligne		2	(6,06)				0				
Prescription de probiotiques		16	(48,5)				8	(88,9)			
Posologie	2	14					8				
Un sachet x 2 / jour		4	(28,6)				5	(62,5)			
Un sachet x 3 / jour		10	(71,4)				3	(37,5)			
Durée de traitement en jours	1	15		14,2 ± 8,32	[7-30]	10	8		20,75 ± 8,2	[10-30]	18
Evolution clinique		33					9				
Guérison		27	(81,8)				6	(66,7)			
Décès au cours de l'hospitalisation		2	(6,06)				0				
Récidive à distance		4	(12,1)				3	(33,3)			
Unique		2	(6,06)								
Multiple		2	(6,06)								

PEICD : premier épisode d'infection à Clostridium Difficile **; RICD :** récidive d'infection à Clostridium difficile **; Moy :** moyenne **; ET :** écart-type
Méd : médiane **; dm** : données manquantes ; **IV :** inraveineux

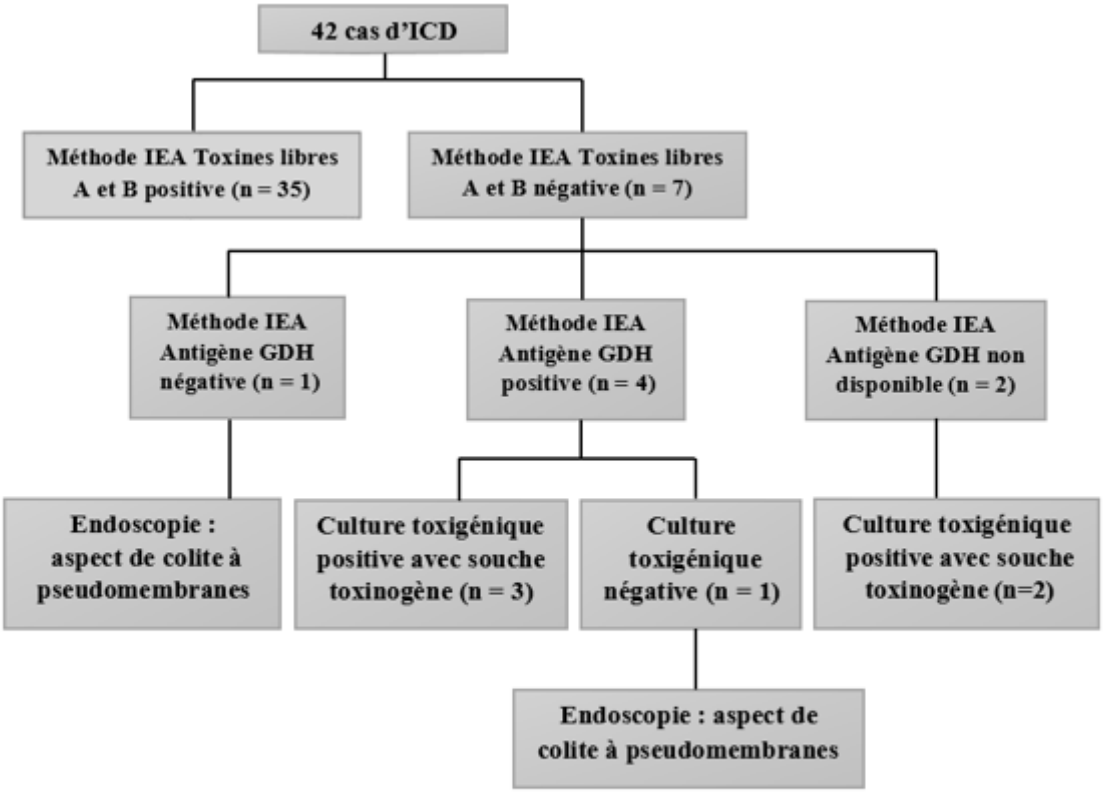
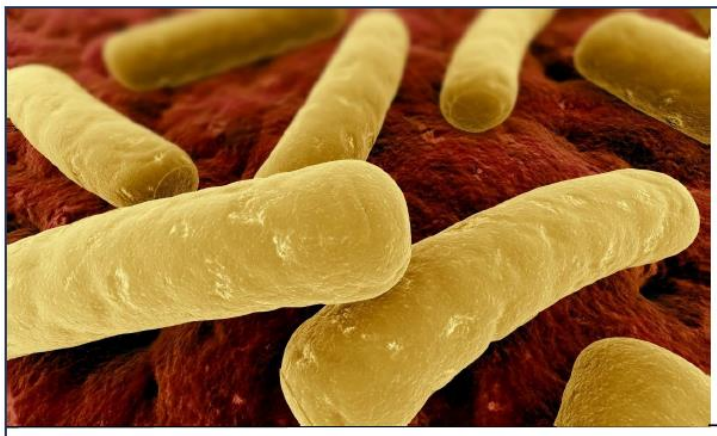


Figure 2: Algorithme diagnostique des cas d'ICD.

ICD : Infection à Clostridium Difficile, IEA Toxine : Immunoenzymatique à la recherche des toxines libres A et B, IEA Antigène GDH : Immunoenzymatique à la recherche de l'antigène glutamate déshydrogénase

Annexe IV : Plaquette finale





CLOSTRIDIUM DIFFICILE

ACTUALITÉS 2014

Modification du profil de population *: cas chez des patients jeunes non exposés à une antibiothérapie préalable*
Observation de cas communautaires : *cas chez des patients non hospitalisés et sans antécédent d'hospitalisation récente*
Fréquence en hausse *: 1,5 % des sujets sous antibiothérapie en médecine de ville*
Morbi-mortalité croissante *: 14 % de formes graves et 4 % de décès*
Risque lié aux d'inhibiteurs de la pompe à protons *: la prescription au long cours est considérée comme un facteur de risque*

CLOSTRIDIUM DIFFICILE (CD)

Diarrhée aiguë +/- fébrile associée à la preuve microbiologique de la présence d'une souche de CD productrice de toxines dans les selles

Facteurs de risque

Antibiothérapie < 2 mois : *surtout C3G / quinolones / pénicillines A*
Hospitalisation récente < 3 mois
Age > 65 ans
Traitements immunosuppresseurs / corticothérapie / chimiothérapie
Immunodépression *: infection par le VIH, greffé de moelle ou d'organe, néoplasie*
Antécédent de chirurgie digestive
Diabète
Maladie inflammatoire chronique intestinale *: RCH, maladie de Crohn*
Traitement long cours : *inhibiteurs de la pompe à protons, laxatifs, morphiniques*

Diagnostic bactériologique

Prescrire une coproculture en spécifiant la recherche de CD
Par une méthode immunoenzymatique permettant la détection combinée :

- de l'antigène glutamate déshydrogénase (GDH)
- des toxines libres A et B

En cas de doute ou de discordance dans les résultats, le laboratoire complètera par une mise en culture

FOCUS

'' Une infection à CD peut être une diarrhée de sévérité variable ou une colite pseudomembraneuse pouvant évoluer vers une forme compliquée, potentiellement mortelle ''

'' Les récidives surviennent en moyenne chez 1 patient sur 5, dans les deux mois suivant le premier épisode ''



CLOSTRIDIUM DIFFICILE (CD)

Signes de gravité

Cliniques : fièvre > 38,5°C, frisson, iléus, défense, signes de choc
Radiographiques : ascite, diamètre du colon transverse > 6 cm
Biologiques : leucocytose > 15.000/mm^3, neutrophiles > 20 % des GB, créatininémie augmentée > 50 %, albumine < 30 g/L

Comment traiter ?

Arrêt des traitements favorisants :

- antibiothérapie responsable si possible
- ralentisseurs du transit
- morphiniques

Prescription de probiotiques non recommandée à ce jour

Traitement curatif
Premier épisode sans signe de gravité : métronidazole 500mg x 3 / j pendant 10 jours
Premier épisode sévère ou récidive : avis spécialisé et discuter une hospitalisation

Comment prévenir ?

Limitation de la prescription des antibiotiques
Réévaluation des indications des traitements par ralentisseurs du transit et inhibiteurs de la pompe à protons au long cours

FOCUS

'' Toutes les étiologies de diarrhée aigue +/- fébrile constituent des diagnostics différentiels potentiels''



Muqueuse colique saine



Colite pseudomembraneuse

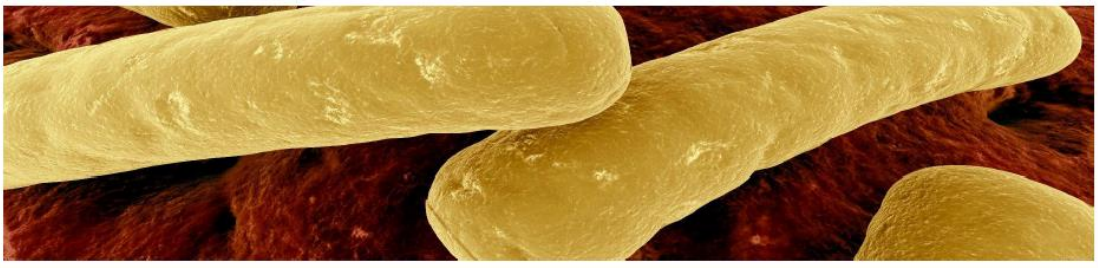
Références bibliographiques

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk - four states, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54:1201-5.
- Eckert C et al. Clinical and microbiological features of Clostridium difficile infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. Médecine Mal Infect 2013;43:67-74.
- Beaugerie L et al. Antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile in the community. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:905-12.
- Debast SB et al. Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014;20:1-26.
- Loo VG et al. Host and Pathogen Factors for Clostridium difficile Infection and Colonization. N Engl J Med 2011;365:1693-703.
- Americain Society for Microbiology. Pratical guidance for laboratory detection of toxigenic Clostridium difficile. September 2010.

HIA Legouest METZ
Service des Maladies Digestives
Pr. Rey - Dr Massoure / Interne Doutre

SERVICE DE SANTE DES ARMEES

UNIVERSITÉ DE LORRAINE



RÉSUMÉ DE LA THÈSE

INTRODUCTION : l'épidémiologie des infections à *Clostridium difficile* (ICD) a été modifiée au cours de la dernière décennie avec un accroissement de leur fréquence et morbi-mortalité et l'émergence de cas communautaires chez des patients jeunes sans exposition préalable à une antibiothérapie. Des nouveautés diagnostiques et thérapeutiques ont récemment été publiées. Notre objectif était de décrire les aspects épidémio-cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des patients hospitalisés pour une ICD à l'HIA Legouest du 01.01.2010 au 31.08.2013.

PATIENTS ET METHODES : étude rétrospective monocentrique incluant tous les cas présentant un tableau clinique compatible avec une ICD associé à la preuve microbiologique de la présence d'une souche toxinogène dans les selles ou à la preuve endoscopique d'une colite pseudomembraneuse (CPM). Recueil des données démographiques, facteurs de risque, symptomatologie clinique et modalités diagnostiques et thérapeutiques.

RESULTATS : 42 cas étaient inclus, dont 33 premiers épisodes d'ICD (PEICD) (ratio H/F 0,73, âge moyen 65,5 ± 18,3 ans) et 9 récidives. Prescription au long cours d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans 43 % des cas. Origine communautaire dans 11 cas des PEICD, dont 64 % âgés de moins de 65 ans et 3 cas survenus sans exposition préalable à une antibiothérapie. Analyse bactériologique avec une recherche immunoenzymatique des toxines libres A et B dans tous les cas, de l'antigène *Glutamate Déshydrogénase* 37 fois et mise en culture 5 fois. Sept endoscopies digestives réalisées. Six aspects de CPM retrouvés dont 2 cas aux résultats bactériologiques discordants. Stratégie diagnostique actuelle basée sur des algorithmes dont la fiabilité n'est pas absolue : manque de sensibilité des tests bactériologiques ou aspect de CPM associé à tort à une ICD (seulement 95 % dues à CD). Traitement par métronidazole dans 90,9 % des cas de PEICD et par vancomycine dans 83,3 % des récidives. Guérison d'un patient avec récidives multiples par fidaxomicine.

CONCLUSION : Ce travail souligne les modifications épidémiologiques récentes de la population cible, l'émergence de cas communautaires et le rôle favorisant des IPP.

TITRE EN ANGLAIS :

Clostridium difficile infection in Legouest Army Hospital: retrospective descriptive study about 42 cases

THÈSE DE MÉDECINE GÉNÉRALE - ANNEE 2015

MOTS CLÉS:

Clostridium difficile, colite, diarrhée, antibiothérapie, récidive, inhibiteurs de la pompe à protons

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex