



HAL
open science

Infections à clostridium difficile en oncohématologie pédiatrique : expérience du CHU de Nancy de 2008 à 2011

Cécile Pochon

► **To cite this version:**

Cécile Pochon. Infections à clostridium difficile en oncohématologie pédiatrique : expérience du CHU de Nancy de 2008 à 2011. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01732638

HAL Id: hal-01732638

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732638v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



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>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Cécile POCHON

le 15 octobre 2012

INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN ONCOHEMATOLOGIE PEDIATRIQUE : EXPERIENCE DU CHU DE NANCY DE 2008 à 2011

Examineurs de la thèse :

M. Pascal CHASTAGNER	Professeur	Président
M. Alain LOZNIIEWSKI	Professeur	Juge
M. Cyril SCHWEITZER	Professeur	Juge
M. Ludovic MANSUY	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUJEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - 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 DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard
DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – 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 - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : (Anatomie)
Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} 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

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

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

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Laure JOLY

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIENSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

À notre Président du Jury et Directeur de thèse,

M. le Professeur Pascal Chastagner,

Professeur de Pédiatrie

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous proposant ce travail et fait l'honneur d'en accepter la direction et c'est avec grand plaisir que nous l'avons réalisé.

Nous vous sommes reconnaissant pour votre écoute, votre bienveillance et votre confiance tout au long de notre cursus et de votre soutien dans nos choix professionnels, malgré les moments de doute et les tentatives de changements de cap. Nous sommes fier d'avoir pu découvrir l'oncopédiatrie et débiter son apprentissage à vos côtés. Nous espérons poursuivre dans cette voie et vous prouver que nous sommes dignes de cette confiance que vous nous avez témoignée.

Nous vous exprimons ici notre grande estime et notre sincère gratitude.

À notre juge,

M. le Professeur Cyril Schweitzer,

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Nous vous remercions également pour votre écoute, vos conseils avisés, et votre soutien lors des récents choix professionnels.

Nous vous exprimons ici notre profond respect.

À notre juge,

**M. le Professeur Alain LOZNIIEWSKI,
Professeur de Bactériologie-Virologie**

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail et nous espérons que sa lecture vous sera agréable.

Nous vous témoignons ici notre gratitude.

À notre juge,

M. le Docteur Ludovic Mansuy

Docteur en Médecine

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail. Nous vous remercions également de la qualité de votre enseignement, de vos conseils et de votre disponibilité, et surtout de nous avoir fait découvrir et apprécier le monde de l'oncopédiatrie. Vous nous avez appris à travailler avec rigueur et sens critique, et à savoir prendre du recul pour mieux juger d'une situation médicale.

Nous sommes fier de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés.

Nous désirons vous témoigner ici notre profonde reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail, en particulier :

Mme MORY Francine, pour sa contribution indispensable dans le recueil des données.

Les secrétaires d'oncohématologie pédiatrique, surtout en Hôpital de jour, pour m'avoir déniché les dossiers les plus inaccessibles...

Mes chefs de clinique et amies, Aurélie Phulpin et Aurélie Chaumont à Nancy, Marie-Laure Couec, à Nantes, pour leur soutien au quotidien.

A tous ceux qui m'ont accompagnée jusqu'ici :

A ma famille,

Mes parents Agnès et Hubert, les piliers de mon existence.

Ma sœur Amélie, et sa famille, Rémi, Hugo, Lola. Amé, tu as été la grande sœur attentive à chaque découverte de mon enfance. Tu m'as appris à lire, à regarder les étoiles, à aimer les poètes maudits, et à rêver. Puissions-nous rêver encore ensemble, hors des chemins battus.

Tata Colette et Tonton, vous avez été ma famille, mes piliers de renfort. J'ai eu la chance d'avoir reçu aussi votre éducation, et votre amour. Puissé-je vous montrer à quel point je vous en suis reconnaissante, et heureuse !

Mes grands-parents disparus, vous êtes bien vivants dans mon esprit.

Mes oncles, Jean-Luc et Catherine, mon parrain Bernard, Micheline, Francis, Michel et Marie-Hélène. A ma marraine Simone, à Marie-Jeanne, et Claude. A mes cousins et cousines, et en particulier Marie-Hélène et Dominique, Patricia et Emmanuel. A Cathy et Gabriel, Claude et Denise, Christelle et Frédéric, et à leurs enfants.

A Aurélien (Goré !), mon binôme, mon amour. Que souhaiter de plus, sinon que la vie nous laisse le loisir de la partager le plus longtemps possible tous les deux ?

A mes amis,

Hélène, deuxième sœur de cœur, voilà déjà plus de 13 ans que tu m'apprends des choses merveilleuses, tu es un repère devenu indispensable sur ma route, une boussole sur mon chemin parfois tumultueux. Tu m'as accompagné jusqu'en Inde, et tu me connais mieux que personne. Puissé-je te rendre un jour un peu de ce que tu m'apportes.

Emilie, l'autre « compère », les années depuis le lycée ont filé, mais n'ont pas effacé notre amitié.

Emilie, mon amie, on s'est rencontrées durant notre début d'internat. Tu m'as permis de partager l'angoisse des premières gardes, et la joie d'en triompher le lendemain matin ! Merci pour tous ces bons moments, merci de m'avoir fait découvrir Champdray, merci à Baptiste, et merci à Louise qui à présent te donne ton chaleureux sourire si communicatif.

Eloïse, la voyageuse, la passionnée, celle qu'on aimerait suivre jusqu'au bout du monde. Tu es incroyable Elo. Tu m'as fait découvrir la Laponie, l'Argentine, la Bolivie, et le Pérou. Tu me fais surtout découvrir un mode de vie différent, une manière de mener à bien des projets grandioses. Tu me fais rêver d'un monde solidaire. Je suis heureuse de te savoir près de moi dans les Vosges, puissent nos chemins se croiser encore de nombreuses fois.

JB, le terrible. Merci d'être toi-même, et de rester l'éternel caméléon, au grand cœur. Merci à tes amis de toujours, pour la découverte de la convivialité du festival du Chien à Plumes, et leur partage de l'amitié.

La dream team, Jojo, Renaud, Ludo, Pipil, Küf et Sylvain, amis « par alliance », vous enchantez (si si vraiment...) mes weekends et mes vacances ! Jojo, soutien féminin dans ce monde d'hommes ...

Eve, tu as été le témoin de mes galères au CAV, tu m'as apporté tout ce soutien dont tu es capable. Tu es l'amie dévouée dont on rêve, tu es adorable Eve. Puisseons-nous continuer notre périple. Mathilde, mon ancienne chef au CAV, tu m'as beaucoup appris.

Gérome, grand artiste, grand rêveur, tu aimes partager tes découvertes, tes passions, tes visions. Tu pourrais même photographier la lune ! Tu sais prendre le temps d'écouter, de comprendre les autres. J'aimerais que nos vies puissent encore se croiser longtemps.

Philou, tu m'as conduit en Himalaya, contrée de mes rêves. Merci pour ces moments grandioses, merci pour ta bonne humeur, ton investissement dans l'organisation de tout ce que tu entreprends.

JF, tu es celui qui m'a pris par la main il y a de cela 12 ans, et qui est la bonté même. Tu es un modèle pour moi.

Arash, tu es la personne avec qui je peux parler du sens de la vie sans rougir. Je te souhaite de trouver un équilibre entre ton esprit si ouvert, ta quête de sens, tes ambitions, la science, et tes proches que tu aimes en Iran.

Mes anciens colocs, Sylvain et Tonio. Vous m'avez fait découvrir Paris et ses nuits festives. Merci !

A PP, Stiloo, pour m'avoir accompagnée au Vietnam, dans notre stage improbable, et dans les rizières à mobyette.

Nico, pour avoir été présent pendant l'externat, pour les bons souvenirs de l'Allemagne, et de Prague. Félicitations pour ton mariage, je te souhaite beaucoup de réussite.

A Sun, Emma, Eloïse, et mes autres anciens partenaires de Kung Fu.

A la maman d'Hélène, à mes amis d'enfance, ainsi qu'aux amis plus récents, Bérange, Barbara, Hélène, Jérémy, Fabien, Julie, puis l'autre Julie, Tran, PJ, Marie, Paul et toute leur famille, Véro, Geoffrey, Pierre, Gabriel, Neelesh, et Damien, pour tout ce que vous m'avez fait découvrir et aimer.

A mes collègues

A tous les médecins, infirmières, auxiliaires et l'ensemble du personnel d'oncopédiatrie de Nancy et de Nantes.

Tout particulièrement à M. Pierre Bordigoni, et Mme Alexandra Salmon, qui sont de grands maîtres, dont j'aurais aimé avoir l'honneur de partager la grande expérience. A mes futurs chefs, M. Pierre Feugier et Mme Laurence Clément, et à mes futurs collègues.

A mes collègues de l'unité INSERM U753, et surtout Christophe et Thibault.

A mes anciennes cointernes, Delphine, Gabrielle, Aïssata, Amélie G., Gaëlle P, Amélie S., François, Romina, Gaëlle V, Marie, Marjorie, Manon, Marie, et *tous* les autres. De bons souvenirs jalonnent chaque étape de notre internat.

A mes Professeurs, de la maternelle, Mme JENEVAUX, du primaire, Mme KAYE, Mme TERRIER, du collège, et du lycée, en particulier Mme JEANPERT et M. MALETERRE. Vous m'avez donné la soif d'apprendre, le latin, le grec, la lecture, l'Histoire, fait découvrir la bénédiction de comprendre, et de comprendre qu'on ne comprend pas grand-chose.... Que cette soif ne s'éteigne jamais.

A Luis, pour m'avoir porté jusqu'au-delà de 6000m, à cette personne dont j'ignore le nom qui m'a sorti des griffes de l'océan indien et de ses courants ravageurs.

Et enfin à la vie, bizarrement, mais mes amis me connaissent, pour cette béatitude du présent, pour les enseignements chrétiens et bouddhistes auxquels j'ai pu avoir accès. Puissé-je me réveiller un jour... !

Et à tous ceux que je n'ai pas cités mais qui comptent pour moi.

Merci de m'avoir conduit jusqu'à ce jour, merci de m'accompagner pour la suite...

SERMENT

"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".

ABREVIATIONS

CD : *Clostridium difficile*

CDAD : *Clostridium difficile* Associated Disease

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CPM : Colite Pseudo-Membraneuse

EIA : Enzyme Immuno Assay

IgG : Immunoglobulines G

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

PCR : Polymerase Chain Reaction

SHA : solution hydro-alcoolique

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	12
ABREVIATIONS.....	16
INTRODUCTION.....	20
I. Etat des connaissances.....	22
1. Historique des infections à Clostridium difficile.....	22
2. Description du pathogène et de ses différentes souches.....	23
3. Physiopathologie.....	25
3.1 Colonisation.....	25
3.2 Infection.....	25
3.3 Pathogénie des toxines.....	28
3.3 Réponse immunitaire.....	31
4. Symptômes.....	32
4.1 Formes modérées.....	32
4.2 La colite pseudo-membraneuse.....	33
5. Facteurs de risque.....	37
6. Diagnostic positif.....	39
7. Epidémiologie.....	42
7.1 Chez l'adulte.....	42
7.2 Chez l'enfant.....	42
7.3 En oncohématologie pédiatrique.....	43
7.4 La souche virulente BI/NAP1/027.....	44
8. Complications potentielles et facteurs prédictifs de sévérité.....	46
9. Traitements.....	47
9.1 Prévention.....	47
9.2 Traitements spécifiques.....	48
II. Justification et Objectifs de l'étude.....	57
III. Patients et Méthodes.....	58
IV. Résultats.....	61
1. Description de la cohorte.....	61
2. Statut préalable à l'infection.....	62
2.1 Pathologie et traitement oncologique reçu.....	62
2.2 Durée d'hospitalisation préalable et durée de neutropénie en hospitalisation.....	64

2.3 Antibiothérapie préalable	65
2.4 Traitement antiacide préalable	65
2.5 Colonisation digestive préalable et autres antécédents digestifs	65
3. Statut lors de la primo-infection	66
3.1 Statut de la maladie	66
3.2 Statut immunitaire	66
3.3 Statut nutritionnel	67
3.4 Clusters épidémiques.....	68
3.5 Co-infections.....	68
3.6 Symptômes.....	68
4. Traitement spécifique.....	69
5. Evolution.....	69
5.1 Récidives	69
5.2 Complications	70
6. Epidémiologie analytique. Facteurs prédisposant aux récurrences.....	71
V. Discussion	76
1. Epidémiologie	76
2. Pathologies oncologiques	76
3. Portage communautaire et transmission nosocomiale.....	77
4. Facteurs favorisant l'infection.....	78
4.1 Antibiothérapie :	78
4.2 Chimiothérapie :.....	79
4.3 Neutropénie et autres stigmates d'immunodépression :.....	80
5. Taux de récurrences et facteurs favorisant la récurrence	82
6. Complications.....	85
7. Limites du travail	86
8. Proposition d'un organigramme de traitement	86
Conclusion.....	93
Bibliographie	94
A n n e x e s	102
Annexe 1 : Niveaux de preuves	102
Annexe 2 : Protocoles de traitement tels que suivis de 2008 à 2011	103
<i>Protocoles FRALLE 2000 A et BT du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.....</i>	<i>103</i>
<i>Protocole HRNBL01 du traitement des neuroblastomes de haut risque.....</i>	<i>105</i>
Annexe 3	106
Courbes d'IMC chez le garçon.....	106
Courbes d'IMC chez la fille.....	107

Annexe 4. Répartition par groupes diagnostiques des cancers de l'enfant, d'après le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE).....	108
Annexe 5. Classification et physiopathologie de la mucite	109

INTRODUCTION

L'infection à *Clostridium difficile* (CD) est définie par la présence du bacille anaérobie à Gram positif toxigène dans les selles. Elle peut être symptomatique (*Clostridium difficile* associated Disease : CDAD), allant de la diarrhée modérée à la colite fulminante. La définition de CDAD repose sur la présence de symptômes et d'au moins un test positif parmi les suivants : pseudomembranes à la coloscopie, test de cytotoxicité pour la toxine B dans un échantillon de selles, détection immunoenzymatique des toxines A et B dans l'échantillon, ou culture de la bactérie à partir de l'échantillon avec test toxinique positif à partir de la culture. Il s'agit de la première cause de diarrhée nosocomiale chez l'adulte (1). Elle peut être asymptomatique, et est alors assimilée à une colonisation.

Chez l'adulte, l'incidence et la sévérité des infections à CD à travers le monde ont augmenté depuis 20 ans, en relation avec l'émergence de souches hypervirulentes (NAP1, BI, 027), la hausse de la prescription ainsi que le mésusage des antibiotiques, et l'augmentation des populations à risque (2). Ces populations correspondent essentiellement aux personnes âgées, aux patients hospitalisés dans les 2 mois précédant l'épisode, ceux ayant reçu une antibiothérapie préalable, une chimiothérapie, des antiacides (inhibiteurs de la pompe à protons ou anti-H2), les patients immunodéprimés, avec comorbidités, ou ayant subi une intervention digestive, et le sexe féminin (3)(4). La récurrence des symptômes s'observe pour 7 à 20% des patients (1).

L'épidémiologie chez les enfants est moins connue. L'incidence augmenterait parallèlement à celle de l'adulte depuis dix ans. Le rôle pathogène de CD n'est pas établi chez l'enfant sain : avant 2 ans, le germe serait commensal. Les enfants à risque d'infections actives seraient ceux atteints d'hémopathies, les enfants immunodéprimés, et ceux atteints de pathologies digestives (maladie de Hirschsprung et inflammatoires). Le rôle d'une antibiothérapie

préalable est controversé contrairement aux infections à CD de l'adulte (5). Le taux de rechute serait similaire à celui constaté chez l'adulte (6).

Suite à la survenue de deux cas de CDAD récurrentes de traitement très difficile chez deux enfants suivis dans le service d'oncohématologie pédiatrique du CHU de Nancy, nous avons recensé l'ensemble des infections à CD dans le service du 1^{er} janvier 2008 à juin 2011. L'objectif principal de cette étude est de décrire l'infection à CD, les complications, ainsi que les facteurs de risque de récurrence liés à celle-ci, dans un service d'oncohématologie pédiatrique.

Nous détaillerons dans un premier temps la physiopathologie et l'épidémiologie des infections à *Clostridium difficile*, les méthodes diagnostiques, les complications potentielles, les traitements préventifs et curatifs. Nous décrirons ensuite l'étude que nous avons menée à l'Hôpital d'Enfants du CHU de Nancy et tenterons d'analyser les observations issues de ce travail rétrospectif, afin d'élaborer un arbre décisionnel dans la prise en charge des colites à CD des enfants en oncologie et hématologie pédiatrique.

I. ETAT DES CONNAISSANCES

1. HISTORIQUE DES INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE

La bactérie « *Bacillus difficilis* » a été décrite pour la première fois par Hall et O'Tool en 1935 dans les selles des nouveaux-nés, et a été assimilée à un germe commensal intestinal dans les dix premiers jours de vie (7). Ces deux chercheurs ont également découvert que la bactérie produisait une toxine létale pour les souris. Néanmoins, cette bactérie n'était toujours pas considérée comme pathogène chez l'Homme en 1962, puisqu'elle pouvait être retrouvée dans les selles ou même dans des sites infectés sans provoquer de lésions cytotoxiques spécifiques, alors qu'elle était mortelle chez le cochon d'Inde lorsqu'injectée par voie intra-musculaire (8).

Au cours de la Seconde Guerre Mondiale, Hamre et al. ont mené une étude sur les rongeurs afin de déterminer le bénéfice potentiel de la pénicilline sur la gangrène gazeuse (9). Ils ont conclu que la pénicilline entraînait des colites nécrosantes, plus mortelles que la gangrène gazeuse induite par *Clostridium perfringens*. Il a ensuite été démontré que différentes classes d'antibiotiques étaient susceptibles d'entraîner des colites nécrosantes chez plusieurs espèces de rongeurs.

Parallèlement, chez l'Homme, la colite pseudo-membraneuse a été décrite pour la première fois quelques cinquante ans plus tôt, par Finney, en 1893, qui rapporte la constitution de pseudo-membranes « diphtéritiques » dans le tube digestif après intervention chirurgicale chez un jeune homme de 22 ans décédé d'une diarrhée dans les suites de cette intervention (10). Cette entité est connue dès le début des années 1950 comme une complication fréquente de l'antibiothérapie, en particulier dans les phases post-opératoires où elle survient chez 14 à 27% des patients (11). *Staphylococcus aureus*

est alors suspecté comme étant le germe responsable de cette affection. En conséquence, la vancomycine orale devient le traitement de référence (12).

En 1974, Tedesco et al. décrivent une incidence particulièrement élevée de colites pseudomembraneuses, atteignant 10% de patients traités par clindamycine, qui avaient subi systématiquement une coloscopie en cas de diarrhée. Une observation intéressante dans cette étude était que *Staphylococcus aureus*, l'agent présumé de cette infection, n'était pas détecté, en dépit de sa culture facile sur milieu dédié (13).

Le modèle du rongeur devient prépondérant dans l'étude des colites associées aux antibiotiques en raison de la survenue quasi-systématique de colite létale, touchant surtout la région caecale, suite à un traitement par clindamycine ou par d'autres antibiotiques. Les lésions observées sont proches des colites pseudomembraneuses humaines (14).

En 1974, Green et al. découvrent un effet cytopathique, qu'ils attribuent à un virus latent, dans des échantillons de selles de cochons d'Inde morts après traitement par pénicilline (15). Le lien entre colite pseudo-membraneuse associée aux antibiotiques et *Clostridium difficile* a finalement été établi par Bartlett en 1978 chez le hamster puis chez l'Homme (16), et c'est à cette date que débute l'ère des infections nosocomiales à *Clostridium difficile* (17).

2. DESCRIPTION DU PATHOGENE ET DE SES DIFFERENTES SOUCHES

Clostridium difficile est un bacille Gram positif, anaérobie obligatoire, capable de former des spores résistant aux désinfectants, et présentant une motilité active. C'est un germe commun de la flore fécale de nombreuses espèces animales, y compris le chameau, très répandu dans l'environnement, et dont la plupart des souches sont toxigéniques (18). Sa forme varie d'une épaisseur très fine à un grand bacille de quelques µm avec des

extrémités arrondies. Ils sont capables d'une lente motilité et ont quelques flagelles péritriches.



Figure 1. *Clostridium difficile*, observation en microscopie électronique. Source : JA Hobot
University of Wales College of Medicine UK.

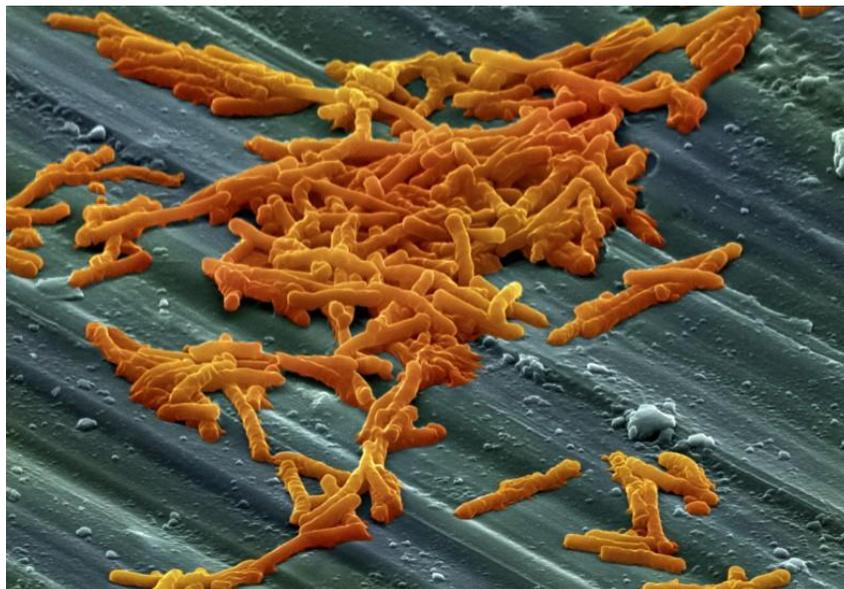


Figure 2. Une autre observation en microscopie électronique, avec coloration artificielle.

Source : Medical Photographic Library.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

3.1 COLONISATION

La colonisation du tube digestif par *Clostridium difficile* se fait par l'ingestion de spores, sur un mode nosocomial, transmis par d'autres patients, manuportés par le personnel soignant, ou issus de l'environnement. Les spores résistent à l'acidité gastrique, et germent en forme végétative dans l'intestin grêle (19), probablement grâce à une interaction avec les sels biliaires, et suite à une perturbation de la flore saprophyte, voire à une interaction directe avec des antibiotiques (20). La durée entre l'exposition aux spores et l'avènement d'une infection à CD a été estimée à une médiane de 2-3 jours (21).

3.2 INFECTION

La définition de l'infection à CD est fondée sur la combinaison de manifestations cliniques et d'analyses microbiologiques (22) :

- Une diarrhée définie comme l'émission de 3 selles ou plus en 24h.
- Un échantillon de selles positif pour la présence de CD toxigénique ou des toxines ou la présence de pseudomembranes à la coloscopie.

La bactérie prolifère à l'occasion de perturbations de la flore saprophyte intestinale, généralement secondaires à un traitement antibiotique. Les manifestations cliniques sont alors variables, allant de la diarrhée simple à la colite fulminante pouvant être létale (23).

Lorsque la bactérie n'est pas toxigène, elle est considérée comme non pathogène. La virulence de la bactérie est principalement conférée par ses exotoxines A et B. Les toxines du genre *Clostridium* les plus connues sont les neurotoxines BoNT (*C. botulinum* neurotoxin, qui entraîne des paralysies musculaires flasques), et la TeNT (*C. tetani* neurotoxin, qui entraîne

des paralysies spastiques). Les toxines A et B appartiennent à une sous-famille connue sous le nom de « grandes toxines de *Clostridium* » (*large clostridial toxins* LCTs en anglais), en raison de leur poids moléculaire élevé respectivement de 308 kDa et de 269,6 kDa (24). Cette sous-famille comprend également la toxine létale et hémorragique de *C. Sordellii*, la TpeL de *C. perfringens*, et la toxine α de *C. novyi*. Ces toxines sont à multidomaines et transfèrent des résidus glycosylés aux petites protéines Rho GTPases.

Les toxines A et B sont codées par leurs gènes respectifs *tcdA* et *tcdB*, qui sont situés avec trois autres gènes régulateurs sur une séquence d'ADN de 21kb nommée « locus pathogène ». L'un des gènes régulateurs, *TcdC*, code pour une protéine capable d'inhiber la transcription des toxines durant la phase précoce du cycle cellulaire de la bactérie correspondant à sa croissance exponentielle. Il existe une troisième toxine, binaire, nommée *Clostridium difficile* transférase (CDT), codée en dehors du locus pathogène. Cette toxine a une activité entérotoxique *in vitro*, mais son rôle dans la pathogénicité de *Clostridium difficile* n'est pas tout à fait élucidé (25).

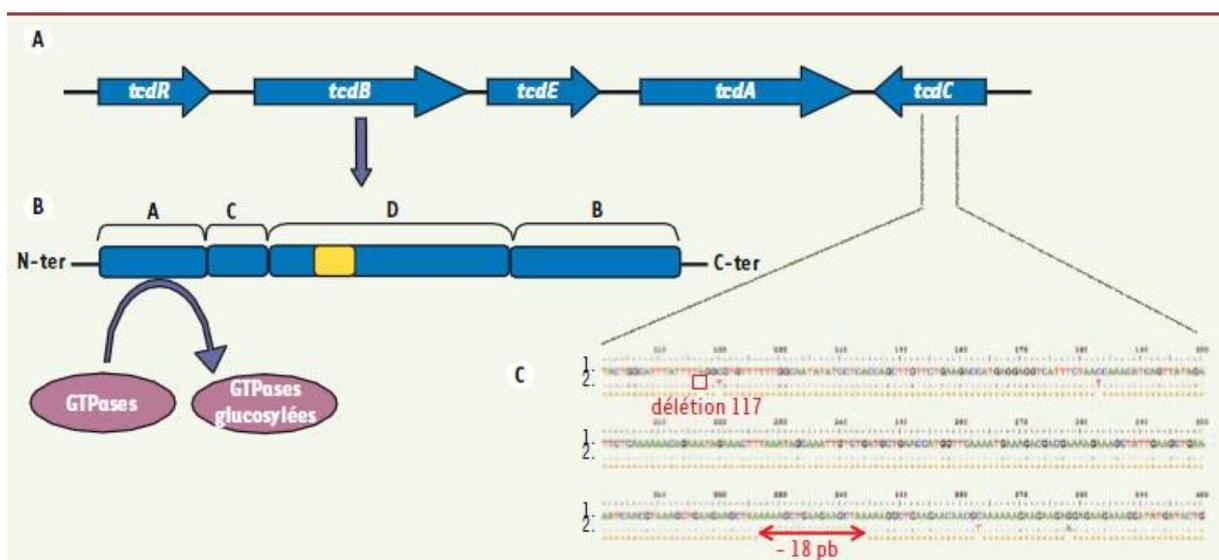


Figure 3. Locus de pathogénicité (PaLoc) de *C. difficile*, structure de TcdB et séquence partielle de *tcdC*. D'après Eckert C. et Barbut F. (26).

A Locus de pathogénicité. Les gènes *tcdA* et *tcdB* qui codent respectivement pour la toxine A et la toxine B forment avec le gène régulateur positif de la transcription des toxines *tcdR*, le gène régulateur négatif *tcdC* et le gène *tcdE* un locus de pathogénicité de 19,6 kb. La synthèse des toxines est médiée par différents signaux de l'environnement. Les flèches indiquent le sens de la transcription.

B. Représentation schématique de TcdB d'après Jank *et al.* TcdB possède un domaine amino-terminal à activité glucosyltransférase (A ou *biological activity*), un domaine cystéine protéase (C ou *cutting*), un domaine de translocation (D ou *delivery*) incluant une région hydrophobe (en jaune) et un domaine de liaison au récepteur (B ou *binding*).

C. Séquence d'une partie du gène *tcdC* de la souche VPI10463 (1) et d'une souche épidémique 027 (2). La souche épidémique 027 est caractérisée par la présence d'une délétion non spécifique de 18 pb et d'une délétion ponctuelle en position 117 introduisant un codon stop prématuré.

Les toxines de CD sont les principales responsables des symptômes de CDAD. Dans les modèles animaux, TcdA et TcdB sont suffisantes pour entraîner à elles seules l'agression intestinale, l'inflammation muqueuse et le recrutement des polynucléaires neutrophiles. Leur neutralisation par des anticorps est suffisante pour faire disparaître l'ensemble des symptômes.

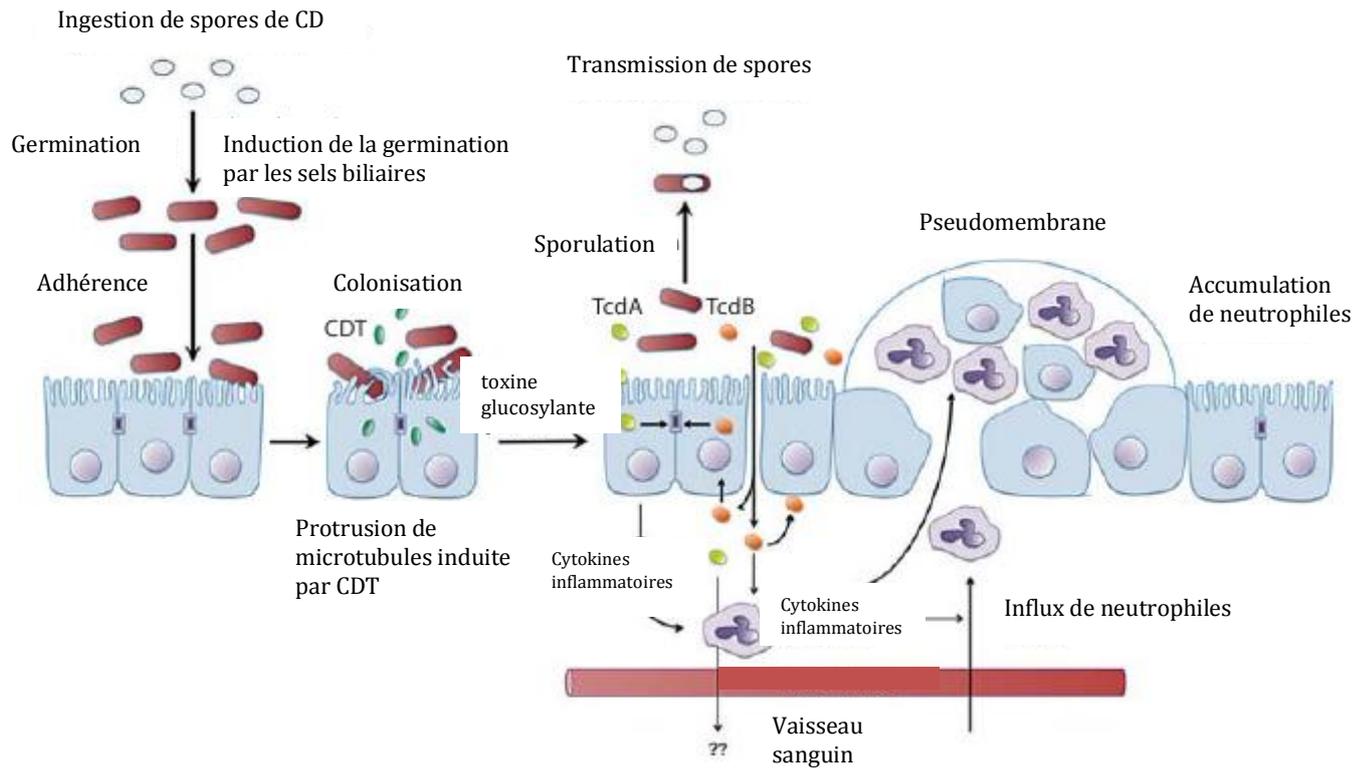


Figure 4. Schéma général des étapes conduisant à l'infection à CD. D'après Shen, Journal of Innate Immunity (27).

3.3 PATHOGENIE DES TOXINES

Les toxines A et B ont une structure à multi-domaines décrite par Jank et Aktories comme le modèle ABCD. Ce modèle comprend : (A) le domaine N-terminal, avec activité glucosyltransférase, (B) le domaine C-terminal-binding, (C) le domaine à cystéine protéase, (D) le domaine hydrophobique.

Les toxines sont internalisées durant l'intoxication via une endocytose médiée par un récepteur carbohydrate à la surface des cellules, sur lequel vient spécifiquement se fixer leur domaine C-terminal. Elles subissent ensuite des modifications conformationnelles au cours de l'acidification de l'endosome. Le domaine hydrophobique D forme un pore à la surface de l'endosome, ce qui permet de libérer dans le cytosol le domaine N-terminal doté d'activité

glucosyl-transférase, activé par la cystéine protéase. A noter que le domaine cystéine protéase est lui-même activé par une petite molécule spécifique des cellules eucaryotes, InsP₆.

La glycosylation des protéines de la famille Rho GTPase par le domaine N-terminal entraîne une dépolymérisation du cytosquelette d'actine, et de ce fait une globulisation des cellules, une inhibition de leur division et parfois la mort cellulaire (27). La barrière muqueuse intestinale est ainsi endommagée.

TcdA aurait un potentiel cytotoxique moindre que TcdB. Il existe une hétérogénéité dans le domaine C-terminal des souches historiques par rapport aux souches hypervirulentes, conférant une affinité variable pour différents types cellulaires. En outre, dans les souches hypervirulentes, les modifications conformationnelles endosomales de TcdB surviennent à un pH plus élevé que dans les souches historiques.

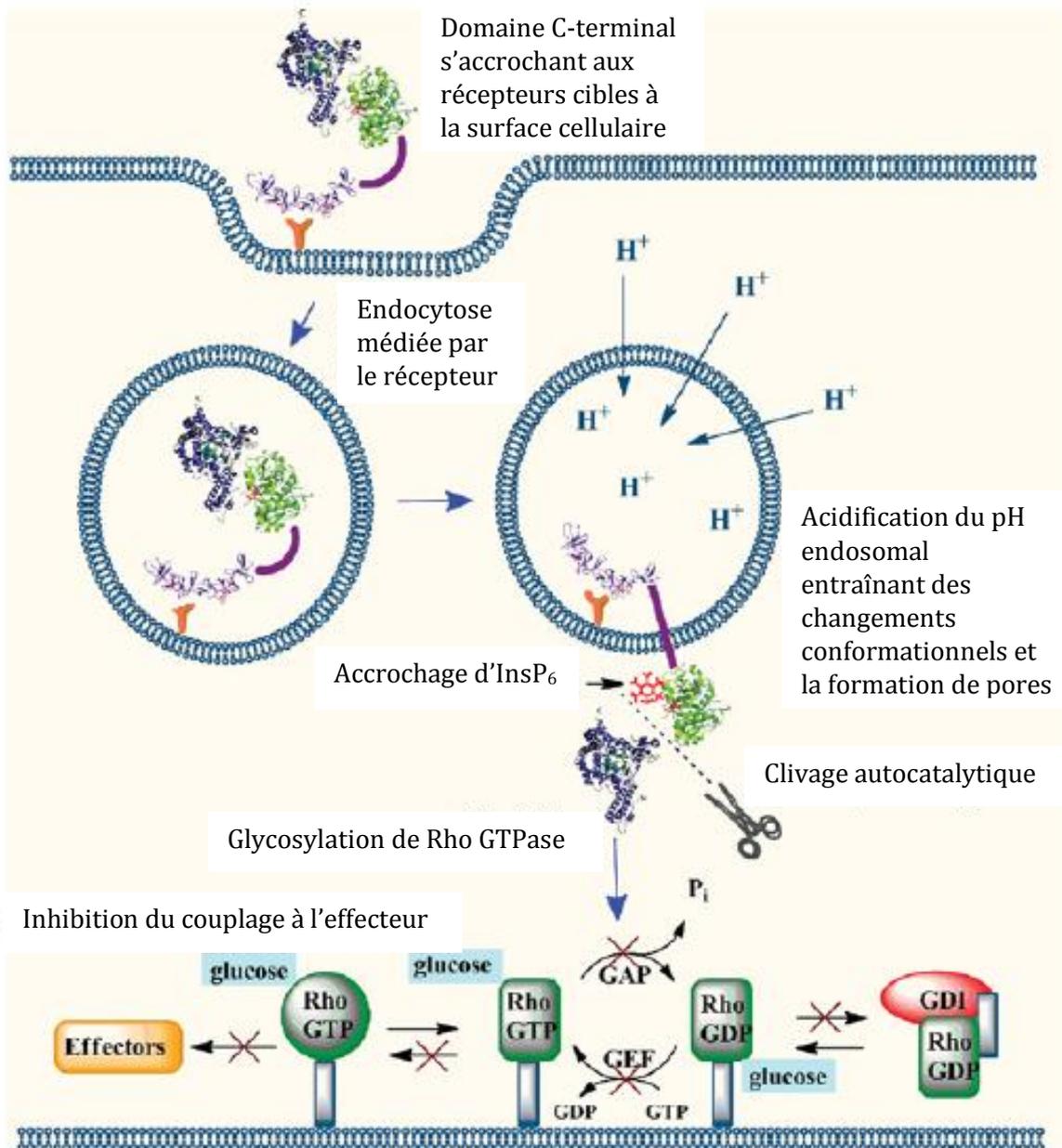


Figure 5. Pathogénie des toxines A et B, d'après Davies et al., *Biochemical Journal* (24).

La troisième toxine CDT est une ADP-ribosyltransférase, qui bloque la polymérisation de l'actine. Elle entraîne également la formation de protrusions faites de microtubules à la surface des cellules épithéliales, augmentant l'adhérence de CD et favorisant sa colonisation. La présence de cette toxine dans les souches virulentes BI/NAP1/027 laisse à penser qu'elle aurait un rôle synergique avec les toxines A et B dans la constitution de colite sévère. Même si CDT n'est pas suffisante à entraîner une infection symptomatique, elle majore

probablement l'effet cytotoxique des souches sécrétrices de toxines glucosylantes. Le modèle murin ne reflète peut-être pas complètement le potentiel pathogénique de cette toxine chez l'Homme.

3.3 REPOSE IMMUNITAIRE

Un autre mécanisme cytotoxique est lié au relargage de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-8) par les cellules épithéliales et par les cellules immunitaires siégeant dans la muqueuse, via l'activation d'un inflammasome. Cet environnement cytokinique entraîne un afflux de polynucléaires neutrophiles qui encourage la destruction épithéliale. Il est intéressant de constater que la leucocytose dans le sang périphérique est corrélée à la sévérité de l'infection. Une réponse inflammatoire intense de l'hôte est donc un élément péjoratif sur l'évolution de la colite. L'inhibition de la signalisation de l'inflammasome par un antagoniste du récepteur à l'IL-1 prévient le développement de CDAD dans le modèle murin (28).

A l'opposé, certaines voies de signalisation de l'immunité innée peuvent prévenir l'infection à CD. Des observations récentes font suggérer que la voie Toll-like-récepteur (TLR) 5, nouvellement identifiée comme détectant les flagelles bactériens, et induite par la flore saprophyte intestinale, stimule la réponse immunitaire innée, et rend la souris résistante à l'infection. Ainsi, l'administration d'agoniste TLR5 chez la souris prévient la colite à CD (29).

Le portage asymptomatique de CD confère un risque plus faible d'infection ultérieure à CD (CDAD), ce qui pourrait résulter soit d'une stimulation de l'immunité innée, soit d'une colonisation par des souches non toxigènes (30).

Enfin, l'immunité acquise semble jouer un rôle dans la prévention des récurrences. En effet, un taux élevé d'anticorps anti-TcdA est corrélé au portage asymptomatique et à un risque moindre de récurrence (31).

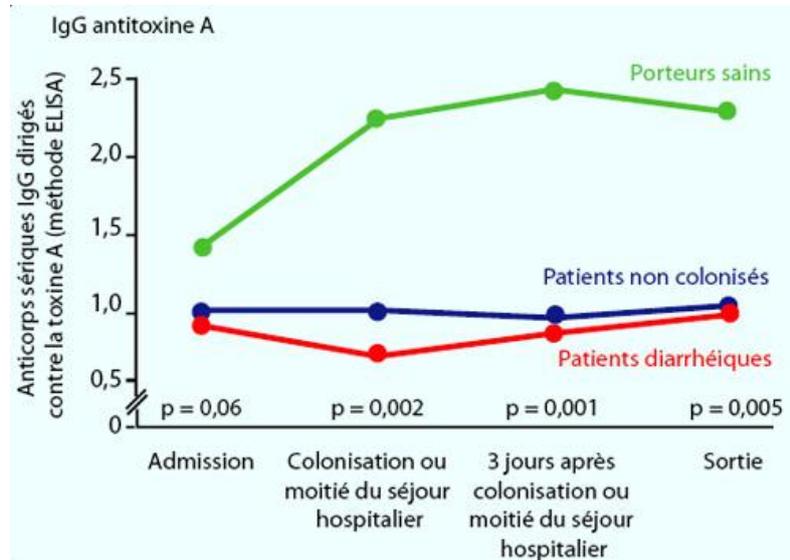


Figure 6. Taux médian d'IgG sériques antitoxine A chez 28 patients avec infection à CD et 19 porteurs de CD asymptomatiques. D'après Kelly et al., the New England Journal of Medicine (25).

4. SYMPTOMES

La symptomatologie de l'infection à CD est très variable, allant de la diarrhée modérée post-antibiotique simple, sans colite avérée, avec coloscopie normale, à la colite pseudomembraneuse, pouvant conduire à la colite fulminante ou au mégacolon toxique (1 à 3% des infections à CD), et éventuellement au décès (17).

4.1 FORMES MODEREES

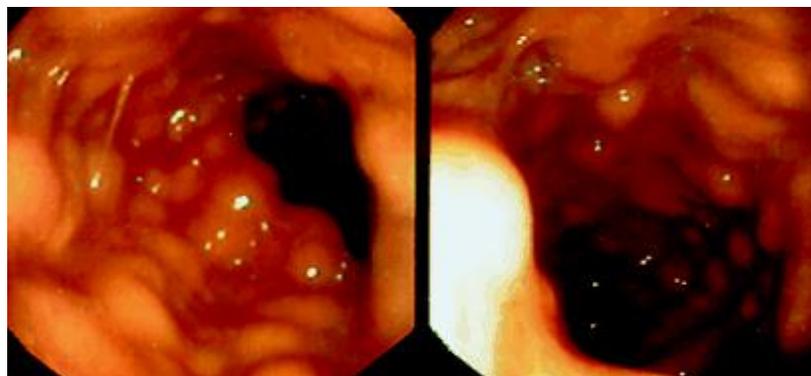
Le tableau des formes modérées comporte une diarrhée fécale (plus de 3 selles par jour), des douleurs ou des crampes abdominales, une sensibilité à la palpation hypogastrique et une

fièvre, le plus souvent modérée mais pouvant s'élever au-delà de 40°C. Il n'y a pas d'altération profonde de l'état général. Rarement, le patient ne présentera pas de diarrhée mais au contraire un tableau d'iléus avec distension colique. Les symptômes extra-intestinaux sont rares, se résumant à des cas de polyarthrites réactionnelles intéressant les grosses articulations.

4.2 LA COLITE PSEUDO-MEMBRANEUSE

Cette atteinte est attribuable en très grande majorité à l'infection à CD. Les autres étiologies peuvent être l'occlusion, le cancer colique, les brûlures sévères, les états de chocs, l'hyperurémie, le syndrome hémolytique et urémique, un empoisonnement à des métaux lourds, la maladie de Crohn, la shigellose, l'entéocolite ulcéronécrosante néonatale, la colite ischémique et la maladie de Hirschsprung. A l'inverse, seule une minorité des infections à CD entraînent des colites pseudomembraneuses (7% dans une grande étude prospective adulte (32)).

Le diagnostic est aisément porté par la colonoscopie, qui visualise des plaques surélevées jaunes-blanchâtres, adhérentes, de 2 à 10 mm de diamètre. Il est à noter que dans 20 à 30% des cas, les lésions se situent dans le colon proximal et la rectosigmoïdoscopie seule ne peut pas les visualiser. Le scanner permet également d'affirmer la CPM (33).



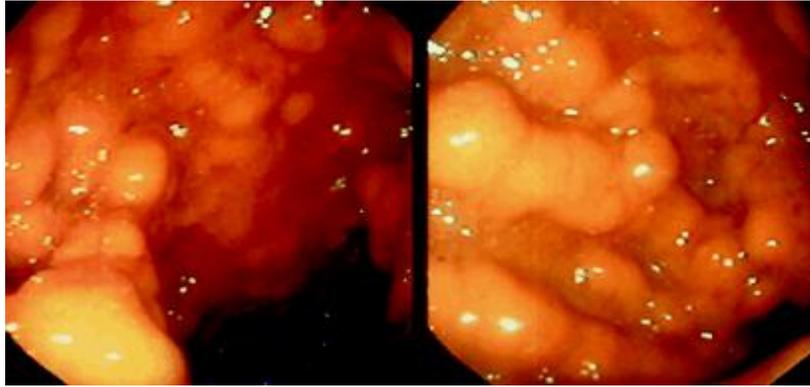


Figure 7. Aspect à la coloscopie : plaques jaunes caractéristiques circonférentielles du colon (33).



Figure 8. Aspect scanographique chez une femme de 28 ans atteinte du Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise ayant développé une CPM après antibiothérapie pour une pneumopathie : épaissement circonférentiel pariétal du colon ascendant et sigmoïde, rehaussements visibles dans la lumière (têtes de flèche) en rapport avec une hyperhémie de la muqueuse, ascite (33).



Figure 9. Un autre exemple chez une patiente de 75 ans ayant présenté une colite à CD létale après chimiothérapie par paclitaxel et carboplatine pour un adénocarcinome ovarien.

Epaississement majeur de la paroi du colon (34).

Les lésions pseudo-membraneuses, lorsqu'elles sont présentes, sont presque exclusivement limitées au colon. Quelques cas ont été rapportés de lésions de l'intestin grêle. L'étude histologique révèle que les membranes sont constituées de fibrine, de mucine, de cellules épithéliales desquamant de la muqueuse, et de cellules immunitaires de l'inflammation aiguë. La lésion initiale est une association de nécrose focale et d'inflammation, avec un sommet caractéristique. Dans les infections sévères, on peut voir une nécrose complète étendue atteignant la *lamina propriae*, qui est couverte d'une gigantesque pseudomembrane confluyente (17).

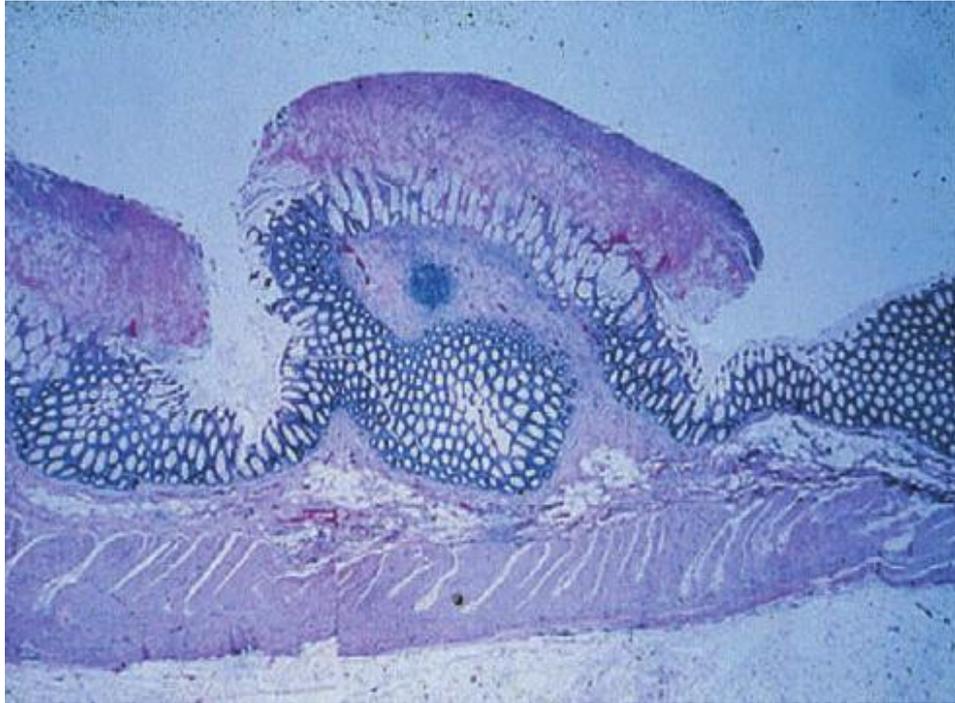


Figure 10. Aspect anatomopathologique d'une pseudomembrane en forme de champignon (17).

Les formes pseudo-membraneuses sont des formes sévères pouvant aboutir à des colites fulminantes. Il existe alors une altération profonde de l'état général avec diarrhée profuse et déshydratation pouvant conduire au choc hypovolémique. L'abdomen est douloureux et tendu. Lorsque le diamètre du colon transverse est supérieur à 6 cm sur le cliché d'abdomen sans préparation ou au scanner, on parle de mégacolon toxique qui peut évoluer vers la perforation. Le pneumopéritoine visualisé sur le scanner est une indication de colectomie subtotale en urgence (26).

Du point de vue biologique, la leucocytose périphérique est souvent supérieure à 15000 globules blancs/mm³ ; elle peut être beaucoup plus élevée, supérieure à 30000/mm³, et semble être un marqueur prédictif de sévérité (35). CD entraîne une entéropathie exsudative,

et en conséquence l'hypoalbuminémie est fréquente, avec ascite, allant jusqu'à d'exceptionnels tableaux d'anasarque.

5. FACTEURS DE RISQUE

L'âge avancé est l'un des principaux risques d'infection à CD (avec une limite d'âge à 65 ans).

La durée d'hospitalisation est un autre facteur de risque. Elle serait liée à la durée d'exposition du patient aux spores de CD issus d'autres patients. L'hospitalisation dans les structures de soins intensifs ou dans les unités de long séjour sont particulièrement à risque.

L'autre facteur de risque modifiable prépondérant est l'exposition à des agents antimicrobiens. Quasiment tous les antibiotiques ont été associés à un risque d'infection à CD au cours des trois dernières décennies, avec historiquement la clindamycine, puis actuellement les céphalosporines et les fluoroquinolones avec un odds ratio respectif de 3,8 et 3,9 dans une grande étude québécoise portant sur 1703 patients (36). Le risque relatif de développer une infection à CD dépend pour chaque molécule de la prévalence locale de souches hautement résistantes à cet agent antibiotique. L'antibiothérapie favorise l'infection en supprimant la flore saprophyte intestinale, et en créant ainsi une niche pour la prolifération de CD. Le risque est d'autant plus élevé que l'exposition aux antibiotiques a été longue, et que ces agents ont été multiples. Néanmoins une simple antibioprofylaxie per-opératoire peut favoriser la colonisation et l'infection à CD. Il est probable que la très forte utilisation de fluoroquinolones depuis 10 ans est à l'origine de l'émergence de la souche virulente BI/NAP1/027 résistante aux fluoroquinolones.

La chimiothérapie anticancéreuse constitue un autre facteur de risque : tout d'abord à cause de l'activité antimicrobienne de plusieurs agents cytotoxiques. Ensuite en raison de l'effet immunosuppresseur de la neutropénie (37). Différents agents cytotoxiques ont été incriminés,

en l'absence de toute antibiothérapie récente, dans de nombreux case-reports, et il est intéressant de noter que ces agents ne sont pas tous connus pour entraîner une toxicité muqueuse : le méthotrexate (38), le 5-fluorouracile (39), le paclitaxel et le carboplatine (34), le cisplatine (40), la vinorelbine (41), la mitoxantrone et l'étoposide (42), la combinaison ifosfamide carboplatine et étoposide (43), le chloraminophène (44), les chimiothérapies intensives (45) et la greffe de cellules souches périphériques (46). Dans l'étude de Gorschlüter et al. (47), portant sur 875 cures de chimiothérapie, la prévalence d'infection à CD était de 7%, avec une incidence majoritaire chez des patients atteints de leucémies aiguës, traités par cytarabine haute dose, et 43% de l'ensemble des patients infectés n'avaient pas reçu d'antibiothérapie récente en dehors d'un traitement prophylactique par triméthoprime-sulfaméthoxazole et colistine. Aucun décès directement imputable à CD n'a été décrit.

Chez l'enfant, dans de petites séries publiées, les conclusions sont controversées : dans l'étude prospective de Castagnola et al. (48), il est conclu à la nécessité de prendre en compte CD comme pathogène à l'origine de complications digestives chez les enfants traités pour une tumeur solide. Dans l'étude prospective de Burgner et al. (49), 13 échantillons de selles de patients symptomatiques étaient positifs à CD toxigène sur un total de 149 échantillons, et CD n'est pas considéré comme un pathogène important dans les unités d'oncologie pédiatrique, quel que soit l'âge des enfants. Dans l'étude de Sandora et al. (50), le cancer n'est pas un facteur indépendant de risque de développer une infection à CD chez l'enfant âgé de plus de 1 an. Par contre, c'est un facteur de risque indépendant dans la grande étude américaine de Tai et al. portant sur 4051 cas d'infections à CD, dans 2500 hôpitaux, et sur 297461 enfants traités pour cancer : l'association avec un diagnostic de cancer est plus forte qu'à d'autres diagnostics, même à ceux qui nécessitent classiquement l'administration d'antibiotiques (51).

De récentes publications suggèrent que CD est devenu le premier pathogène responsable de diarrhée d'origine bactérienne chez les patients séropositifs pour le Virus de l'Immunodéficience Humaine aux Etats-Unis. Ceci est en faveur d'un risque lié à la combinaison de facteurs que sont l'immunosuppression, l'exposition aux agents antimicrobiens, et aux soins hospitaliers (52).

Les autres facteurs de risque sont la chirurgie digestive (53), ou la manipulation du tractus gastrointestinal, y compris la nutrition entérale par sonde naso-gastrique (54), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Un facteur de risque controversé est l'usage de médicaments anti-acides, tels que les anti-histaminiques de classe 2 et les IPP, mais ces constatations pourraient résulter d'un biais d'association à la sévérité de la maladie et de la durée du séjour hospitalier (55).

6. DIAGNOSTIC POSITIF

Le nom « *Bacillus difficilis* » vient de sa difficulté à être mis en culture. Son isolement initial et l'obtention de nombreuses souches ont été faits à partir d'échantillons de selles de nouveau-nés de moins de 8 jours grâce à la résistance naturelle de la bactérie au p-cresol (4-méthylphénol), qu'elle produit en présence de phénylalanine, ou au phénol (18). La culture de selles sur milieu spécifique, associant cyclosérine, cefoxitine, et fructose, et éventuellement taurocholate ou lysozyme pour encourager la sporulation, dans des plaques préalablement placées dans un environnement anaérobie, est le test le plus sensible, et permet une identification des souches, en particulier de la souche BI/NAP1/027. Il doit être encouragé dans les études épidémiologiques.

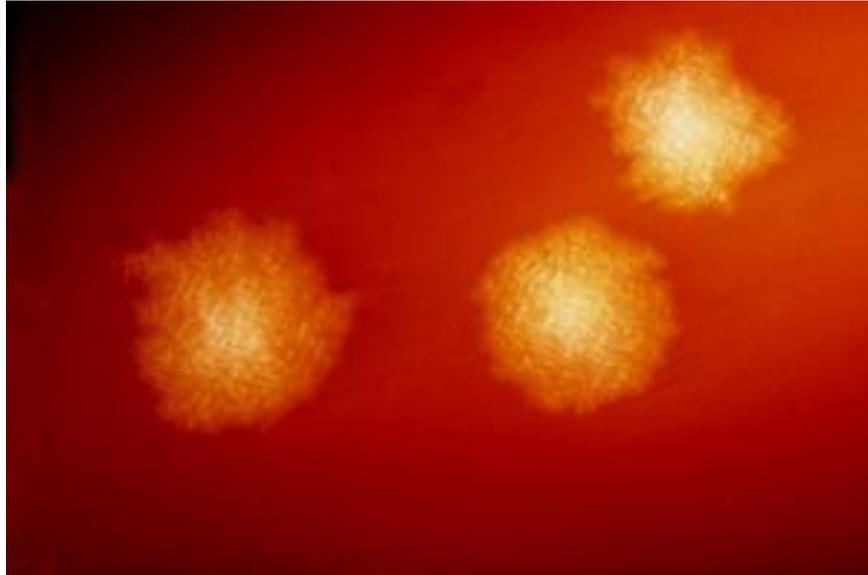


Figure 11. Colonies de CD après 48h de culture sur gélose enrichie au sang. *Source :*
Bristol University.

Cependant, en raison de la lenteur de ce procédé, la pratique clinique l'a remplacé par la culture de selles suivie d'une identification d'un isolat toxigénique (autrement dit une culture toxigénique), et cette méthode est actuellement le standard dans le diagnostic d'infection à CD (22). Ce test de cytotoxicité sur culture tissulaire avec neutralisation de la cytotoxine par l'antitoxine de *C. sordellii* ou de *C. difficile* est le meilleur en terme de sensibilité et de spécificité, mais il nécessite 24 à 48h et coûte cher. Il ne peut être réalisé dans les laboratoires qui ne pratiquent pas de culture tissulaire. La lignée cellulaire la plus fréquemment utilisée est une lignée de cellules fibroblastiques du prépuce humain, en raison de leur grande sensibilité à détecter les toxines même à faible titre.

De multiples autres tests ont donc été élaborés ; parmi eux l'agglutination de particules de latex, le « dot immunoblot », la PCR (sensible et spécifique, mais dont la standardisation puis la commercialisation n'ont pas été développées), et le test immunoenzymatique (EIA : Enzyme Immuno-Assay) (17).

Ce dernier test a en particulier été considérablement développé, bien qu'il ait été démontré une sensibilité 10 fois moindre comparée au test de cytotoxicité pour la détection de la toxine B. Il permet une réponse en 4h. Sa sensibilité globale est de 75% sur un premier échantillon de selles, en comparaison au test de cytotoxicité. Elle a même été évaluée à 40% à l'Hôpital Johns Hopkins de Baltimore.

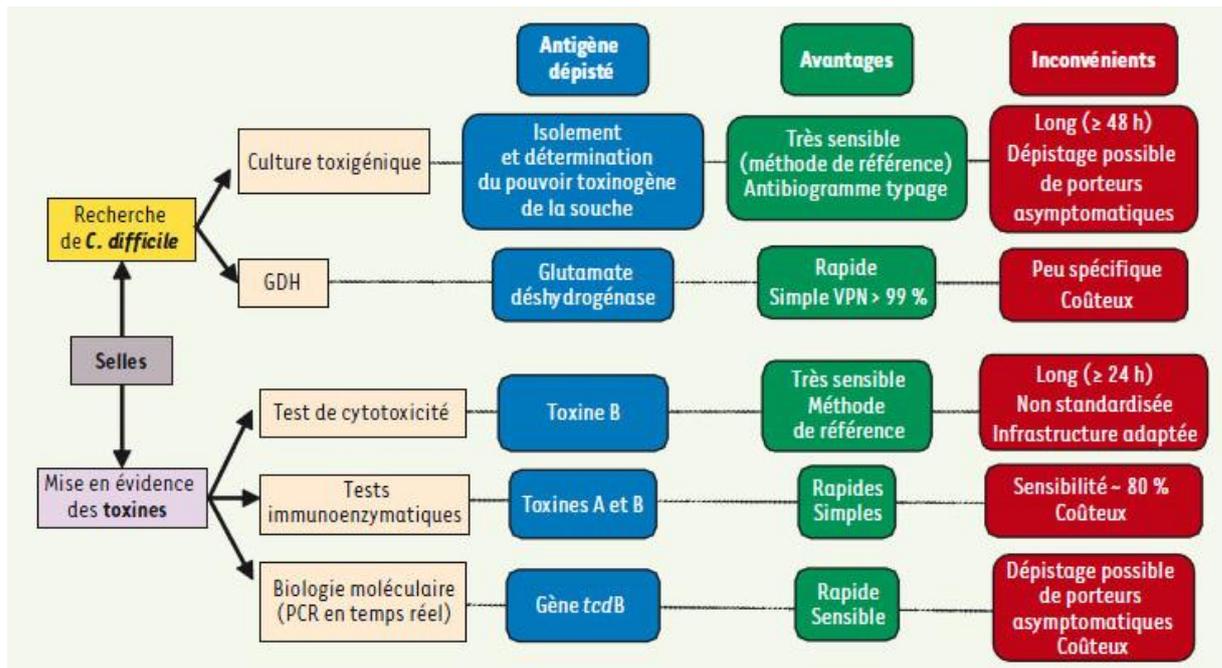


Figure 12. Les différentes méthodes de diagnostic, leurs avantages et leurs inconvénients.

D'après Eckert C. et Barbut F. (26) (VPN : valeur prédictive négative).

Cette constatation a conduit à l'élaboration d'un test de dépistage en 2 étapes : la détection initiale d'un antigène commun, la glutamate déshydrogénase (GDH), par méthode immunoenzymatique, puis un test de cytotoxicité (culture toxigénique) pour les seuls échantillons positifs. Le résultat final nécessite 24 à 48h. Cette méthode a montré une bonne sensibilité et une spécificité approchant les 100% (56).

Il n'est pas recommandé de répéter les tests diagnostiques durant le même épisode de diarrhée (22).

7. EPIDEMIOLOGIE

7.1 CHEZ L'ADULTE

Le portage communautaire des adultes sains est rare, inférieure à 5% de la population. En revanche, la colonisation des patients hospitalisés, particulièrement au long cours et des patients grabataires, est fréquente, évaluée de 25 à 55% des patients.

Il y a eu une augmentation notable de l'incidence des infections à CD, et parallèlement de leur sévérité et de leur mortalité aux Etats-Unis, au Canada et en Europe au cours de la dernière décennie. Aux Etats-Unis, le taux d'infections à CD a doublé en dix ans (57). Des données récentes de 28 hôpitaux du sud des Etats-Unis suggèrent que CD a remplacé *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant comme première cause d'infection nosocomiale (58). L'augmentation d'incidence touche particulièrement les patients de plus de 65 ans. Le nombre de décès dont la première cause reconnue est l'entérococolite à CD est passé de 793 en 1999 aux Etats-Unis à 7483 en 2008. Le nadir de cette incidence aurait été obtenu en 2008, suivi d'une stabilité voire d'une diminution en 2009.

Cette augmentation serait liée à une exposition croissante de la population aux agents antibiotiques et aux inhibiteurs de la pompe à protons (57). Nous pourrions aussi émettre l'hypothèse que l'incidence a augmenté suite au développement des comités de lutte contre les infections nosocomiales, et en conséquence à la systématisation du dépistage de ces infections.

7.2 CHEZ L'ENFANT

L'épidémiologie des infections à CD est peu connue chez l'enfant. Avant l'âge de 1 an, le taux de colonisation est particulièrement élevé (historiquement 40% pour les nouveau-nés de moins de 10 jours, 15% pour les enfants de 10 jours à 1 an, selon Hall et O'Toole et Snyder) et il est difficile de distinguer les véritables infections à CD. Les nouveaux-nés en particulier

sont le seul groupe ayant une prévalence élevée de portage asymptomatique de CD *toxigène* dans les selles. Le postulat qui est actuellement admis, mais non prouvé, est l'absence de récepteurs aux toxines de CD dans le colon en voie de maturation des enfants (17).

Il a longtemps été suggéré que les infections à CD étaient moins sévères chez l'enfant que chez l'adulte. Mais des infections graves ont été décrites, en particulier lorsqu'il existe une maladie sous-jacente, qui ont conduit à des colectomies (59). En outre, la souche hypervirulente BI/NAP1/027 a été retrouvée dans cette population.

Des études récentes ont montré une augmentation de la prévalence de ces infections qu'elles soient communautaires ou nosocomiales. Le taux d'enfants hospitalisés avec une infection à CD a augmenté entre 1997 et 2006, en particulier chez les enfants de 1 à 4 ans. L'incidence a été évaluée aux Etats-Unis en 2006 à 0,5/10000 nouveaux-nés hospitalisés, 32/10000 nourrissons de moins de 1 an non nouveaux-nés, 44,9/10000 enfants de 1 à 4 ans, et 35,3/10000 enfants de 5 à 9 ans (60).

Une autre étude américaine à Minneapolis a montré un doublement de l'incidence des CDAD des enfants hospitalisés en chirurgie de 250/100000 à 580/100000 hospitalisations entre 2002 et 2008. Il s'agissait majoritairement de patients présentant une maladie congénitale ou un cancer. Presque la moitié des patients était immunodéprimée (45%), et 20% étaient traités pour un cancer, essentiellement des hémopathies (61).

7.3 EN ONCOHEMATOLOGIE PEDIATRIQUE

Les enfants atteints de cancers sont à risque élevé de développer une infection à CD, en raison de leur immunodépression, des agents de chimiothérapie, de la multiplicité des hospitalisations, des soins médicaux et notamment des antibiothérapies. Néanmoins, aucune grande étude des infections à CD de l'enfant atteint de cancer n'a jusqu'à présent été

effectuée, si l'on excepte une grande étude purement épidémiologique américaine publiée en 2011 (51).

Dans cette étude, les taux d'infections à CD des enfants hospitalisés pour une pathologie maligne étaient 15 fois supérieurs aux taux des autres enfants. Les enfants traités pour cancers représentaient 1% des hospitalisations pédiatriques, mais 21% des hospitalisations pédiatriques avec diagnostic d'infection à CD. La prévalence de l'infection dans la première population était de 13,6%. Il y a eu une augmentation de 45% des cas entre 2000 et 2006. Les enfants de 1 à 4 ans étaient les plus touchés. La conclusion de ce rapport est que la population des enfants atteints de cancer est particulièrement affectée par la modification épidémiologique des infections à CD.

Les infections à CD représentent 14% des causes de diarrhée dans une étude égyptienne d'enfants traités par chimiothérapie. Elles sont également associées au plus fort taux de mortalité, avec 9 patients sur 15 décédés, 6 en raison de leur maladie cancéreuse en rechute ou progression, les 3 autres décès étant directement imputables à l'infection à CD (62).

Dans l'étude de Castagnola et al (48). 9 patients soit 6% des patients traités pour une tumeur solide entre 2005 et 2006 ont présenté une infection à CD. Dans l'étude de Schuller et al. (63), une prévalence de 13 % d'enfants infectés à CD était retrouvée, soit 28 patients sur un total de 214 enfants, dans une unité d'oncohématologie, en 1991 et 1992.

7.4 LA SOUCHE VIRULENTE BI/NAP1/027

L'augmentation d'incidence et de gravité des infections à CD a été attribuée à l'émergence d'une nouvelle souche de CD nommée BI (analyse avec endonucléase de restriction), NAP1 (électrophorèse avec « North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 »), B27 (ribotype 027 à l'identification par PCR). Certaines caractéristiques génétiques confèreraient à cette souche une hypervirulence (25) :

- Un polymorphisme du gène régulateur TdcC
- Une production supérieure de toxines par rapport aux autres souches
- La présence du gène codant pour la toxine binaire
- Un niveau de résistance élevé aux fluoroquinolones, permettant une sélection et une expansion de la souche lors d'un traitement par cette classe d'antibiotiques, et expliquant sa forte expansion depuis 10 ans en Amérique du Nord et en Europe, en lien avec l'augmentation de prescription des fluoroquinolones
- Un polymorphisme de TcdB qui pourrait résulter en une meilleure pénétration des toxines dans les cellules épithéliales.

Une analyse génomique comparative a permis de mettre en évidence une évolution de cette souche depuis 20 ans, par rapport à son « ancêtre » présumé, le ribotype 027 non épidémique. Cinq gènes supplémentaires sont décrits dans la souche épidémique, qui codent pour des protéines ayant des fonctions de motilité, survie, résistance aux antibiotiques et toxicité.

Si cette souche est hypervirulente, son association aux infections sévères est controversée. Elle n'est notamment pas retrouvée dans une récente étude prospective pédiatrique américaine (6).

Historiquement, il semble qu'en 20 ans plusieurs souches ont émergé avec une distribution initiale épidémique, puis endémique, avant de laisser place à d'autres souches. C'est le cas de la souche avec endonucléase de restriction J, qui a été à l'origine d'une large épidémie dans les années 1990 aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Dans certains pays, la souche BI/NAP1/027 voit (déjà ?) sa prévalence décroître. CD est donc doué d'une adaptation facile à son environnement à travers le temps, qui lui confère actuellement la première place au rang des infections nosocomiales.

8. COMPLICATIONS POTENTIELLES ET FACTEURS PREDICTIFS DE SEVERITE

Les colites sévères à CD peuvent se compliquer de déshydratation, de désordres hydroélectrolytiques, d'hypoalbuminémie, de mégacolon toxique, de perforation intestinale, d'hypotension, d'insuffisance rénale, de sepsis sévère et de décès.

Les agences américaines SHEA et IDSA (Society for Health-Care Epidemiology of America et Infectious Diseases Society of America) recommandent la catégorisation en infection sévère en fonction du taux de globules blancs (supérieurs à 15000/mm³) et de la cinétique de la créatinine sérique (22).

IDSA/SHEA (« Consensus d'experts ») [8]	ESCMID (« Opinions d'experts ») [93]
	Critères de sévérité (au moins un parmi les suivants)
<i>ICD de sévérité moyenne à modérée</i> Leucocytes < 15 000/mm ³ et créatinine < 1,5 × valeur de base	Fièvre > 38,5° C
<i>ICD sévère</i> Leucocytes > 15 000/mm ³ ou créatinine > 1,5 × valeur de base	Frissons Instabilité hémodynamique (incluant le choc septique) Signes de péritonite
<i>ICD compliquée</i> Hypotension, choc, iléus ou mégacôlon	Signes d'iléus Leucocytose > 15 000/mm ³ Augmentation créatinine > 50 % de la valeur initiale Pseudomembranes à l'endoscopie Distension colique (radiologie) Épaississement paroi colique (radiologie) Densité de la graisse péricolique (radiologie) Ascite sans autre explication

Figure 13. Critères de sévérité d'une infection à CD. D'après Barbut F. et al. Traitement des infections digestives à Clostridium difficile : anciennes et nouvelles approches. Journal des Antinfectieux (2011), doi: 10.1016.antinf.2011.03.002. ESCMID: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Le taux de récurrence décrit est de 5 à 65% selon les populations étudiées et la définition de la récurrence. Les facteurs de risque de récurrence mis en évidence sont l'âge supérieur à 65 ans, une maladie sévère ou extrêmement sévère, et le recours ultérieur aux antibiotiques (31).

Chez l'enfant, les facteurs prédictifs d'infections sévères seraient : la prise de 3 classes d'antibiotiques ou plus dans les 30 jours précédant le diagnostic, l'âge élevé (mais ce facteur

n'est plus significatif lorsqu'on exclut les nourrissons de moins de 1 an). Le taux de récurrence serait identique à celui de l'adulte (25% dans l'étude de Philadelphie) (6).

9. TRAITEMENTS

9.1 PREVENTION

Les recommandations émises par la société américaine SHEA pour la prévention de la transmission horizontale des infections à CD de l'adulte sont les suivantes (22) :

- Le personnel soignant et les visiteurs doivent porter des gants (niveau de preuve A-I, cf. Annexe 1) et des surblouses (B-III) à l'entrée de la chambre.
- Le lavage soigneux des mains est primordial (A-II). Il est à noter que les spores de CD sont résistants à l'alcool, et de ce fait ne sont pas détruits par le lavage des mains avec une solution hydro-alcoolique (SHA). Néanmoins, l'augmentation d'incidence ne semble pas liée à la généralisation de l'usage des SHA dans les structures hospitalières. Le lavage des mains par eau savonneuse ou SHA semble équivalent par l'effet mécanique d'évacuation des spores de la surface cutanée. L'emploi de chlorhexidine pour la destruction des spores est controversé.
- Le lavage des mains à l'eau et au savon après la visite ou le soin des patients infectés en cas d'endémie (B-III).
- L'isolement des patients dans une chambre privée, avec des précautions de contact (B-III).
- Maintenir cet isolement de contact tant que la diarrhée persiste (C-III).
- L'identification des patients asymptomatiques n'est pas recommandée (A-III) ni le traitement de ces patients (B-I), de même qu'il n'y a pas d'intérêt à un dépistage systématique de l'environnement (C-III).

- Le remplacement des thermomètres rectaux par d'autres dispositifs (B-II).
- L'utilisation de désinfectants à base de chlore ou d'autres agents sporicides dans les zones où il existe une augmentation d'incidences des infections à CD, pour l'environnement et les dispositifs médicaux (B-II). En effet, les spores de CD peuvent survivre des mois, voire des années, et peuvent être trouvés sur toutes les surfaces de l'environnement hospitalier. Il est intéressant de noter que certains agents désinfectants pourraient provoquer une sporulation supérieure de CD.
- La minimisation de la fréquence et de la durée des antibiothérapies, et du nombre d'antibiotiques prescrits (A-II).
- L'adaptation des antibiotiques prescrits à l'épidémiologie locale et aux souches de CD présentes, restreindre l'emploi des céphalosporines et de la clindamycine (en dehors des prophylaxies chirurgicales) (C-III). Un exemple est la diminution de 4 à 5 fois de l'incidence des infections à CD lors du remplacement des céphalosporines par la piperacilline-tazobactam dans l'étude d'Alston et al (64). Il n'y a pas eu jusqu'à présent de preuve à l'intérêt de la restriction de l'usage des fluoroquinolones.
- L'utilisation de probiotiques en prévention primaire n'est pas recommandée en raison du manque actuel de données et du risque potentiel de bactériémie ou de fongémie (C-III).

9.2 TRAITEMENTS SPECIFIQUES

L'arrêt de l'antibiotique en cause dans l'infection à CD est recommandé en premier lieu, afin de prévenir une récurrence. Il suffirait dans 15 à 20% des infections modérées à résoudre la symptomatologie.

Les deux traitements de choix de l'infection à CD sont le métronidazole (à la dose de 500 mg 3 fois /jour chez l'adulte, pendant 10 à 14 jours) et la vancomycine, par voie orale (à la dose de 125 mg 4 fois /jour chez l'adulte, pendant 10 à 14 jours) (22). La vancomycine n'est pas absorbée. Les taux d'échecs cumulés de ces deux agents sont similaires (2,5 et 3,5% respectivement) dans des études antérieures à 2000. Mais dans de récentes études, des taux d'échecs supérieurs ont été décrits pour le métronidazole, telle l'étude de Musher et al., où le taux de malades réfractaires est à 22% (65). En outre la résolution des symptômes serait plus rapide avec la vancomycine (3 jours) qu'avec le métronidazole (4,6 jours) $p < 0,01$ (66).

L'étude de Zar et al. a montré la supériorité de la vancomycine sur le métronidazole chez l'adulte dans les infections sévères. Il s'agissait d'un essai randomisé, en double-aveugle et contrôlé par placebo, portant sur 172 patients. Aucune différence significative dans l'efficacité des 2 traitements pour les infections modérées n'a été mise en évidence (98% d'efficacité pour la vancomycine en suspension buvable à 125 mg 4 fois/jour et 90% pour le métronidazole en comprimés à 250mg 4 fois/jour, $p = 0,36$). Cette efficacité était définie par la résolution des symptômes à J6 du traitement, et la négativation de la toxine A par test immuno-enzymatique à J6 et J10. En revanche, l'efficacité de la vancomycine était supérieure dans les infections sévères, avec un taux de 97% contre 76% pour le métronidazole, $p = 0,02$. L'infection sévère était définie par la présence de pseudo-membranes à la coloscopie, l'admission dans une unité de soins intensifs, ou 2 des facteurs suivants : un âge supérieur à 60 ans, une température supérieure à 38,3°C, un taux d'albuminémie inférieur à 25 g/l, et une leucocytose supérieure à 15000/mm³. L'échec était défini par une persistance des symptômes à J6, une positivité de la toxine A à J6 ou J10, le recours à une colectomie, ou le décès dans les 5 jours suivant le début du traitement. Les taux de récurrences symptomatiques avant J21 étaient identiques pour les 2 traitements (respectivement 15 et 14%) (32).

Le **métronidazole** reste le traitement de première ligne pour les infections modérées en raison de son faible coût et du risque de développement de germes nosocomiaux résistants à la vancomycine.

En revanche, la **vancomycine** peut être recommandée comme traitement de première intention des infections sévères en raison de la précocité de résolution des symptômes et d'un risque moindre d'infection réfractaire. Il reste à déterminer un score valide de gravité de l'infection à CD, en particulier dans la population pédiatrique. En outre, certaines situations particulièrement graves telles que la colite fulminante, l'occlusion ou le mégacolon toxique peuvent être un obstacle à un traitement oral. En conséquence, le métronidazole peut alors être utilisé par voie parentérale (500 mg 4 fois/jour chez l'adulte), avec si possible l'administration concomitante par sonde nasogastrique de vancomycine à 500 mg 4 fois/jour (25).

Le taux de récurrences après traitement par vancomycine est de 20% dans une étude plus récente (67). Les récurrences sont liées au délai de reconstitution de la flore fécale et à la germination de spores résiduels après la fin du traitement (23).

La **fidaxomicine** est un agent macrocyclique bactériostatique d'action topique (non absorbé) par inhibition de l'ARN polymérase, dont l'activité anti-CD *in vitro* est 8 fois supérieure à celle de la vancomycine. Elle a été étudiée dans deux grands essais prospectifs multicentriques randomisés, dont le dernier s'est déroulé en Europe, aux Etats-Unis et au Canada (68). A la dose de 200 mg *per os* 2 fois/jour, elle a montré sa non-infériorité à la vancomycine sur un total de 535 patients pour le traitement des infections à CD quel que soit leur statut. Le taux de récurrences était inférieur pour l'ensemble des patients traités par fidaxomicine, mais cette différence n'était pas significative dans l'analyse du sous-groupe présentant la souche BI/NAP1/027. Dans le sous-groupe de patients traités par antibiotiques

pour une infection concomitante, le taux de guérison avec fidaxomicine était supérieur (90,2% versus 73,3%) $p = 0,031$ (68).

La fidaxomicine a été récemment acceptée par l'Agence américaine du médicament (FDA) comme traitement de première intention, avec la vancomycine, des infections à CD.

De nombreuses autres molécules ont une efficacité potentielle sur CD :

Le **nitazoxanide** est un thiazolide qui a une activité antiparasitaire *in vivo* et une activité à l'encontre de nombreuses bactéries anaérobies à Gram positif et négatif *in vitro*. Il a été développé initialement dans le traitement des infections à *Giardia lamblia* et à *Cryptosporidium parvum*. Cet agent a été employé avec un certain succès dans le traitement d'infections à CD et aurait une efficacité comparable au métronidazole et à la vancomycine. Mais la définition de sa place dans le traitement des infections à CD nécessite des études statistiquement plus puissantes (69).

La **rifaximine** est un antibiotique de la famille des rifamycines non absorbé qui épargnerait la flore commensale et empêcherait ainsi l'expansion de CD. Bien que hautement actif contre la plupart des souches de CD, il est sujet aux mêmes résistances acquises que les autres rifamycines : la substitution d'un acide aminé dans la sous-unité β de l'ARN polymérase bactérienne entraîne un haut niveau de résistance. Elle a été administrée durant 15 jours immédiatement après le traitement par vancomycine pour la prise en charge de multiples récurrences réfractaires aux autres stratégies, avec un taux de réussite de 8/9 patients (70). La rifamixine serait donc une alternative aux traitements de récurrences multiples, mais son emploi est à limiter en raison de la résistance secondaire potentiellement élevée.

La **teicoplanine** est un glycopeptide ayant une activité contre les anaérobies à Gram positif. Elle serait plus efficace dans la prise en charge des infections sévères, à la dose de 100 à 200

mg 2 fois par jour, et serait associée à un taux de récurrences moindre que le métronidazole ou la vancomycine (71).

La **bacitracine** est un polypeptide actif contre de nombreux organismes à Gram positif, mais de nombreuses souches de CD semblent être hautement résistantes, en particulier la majorité des souches BI/NAP1/027 isolées au Québec en 2004 (72).

L'**acide fusidique** semble associé à un taux élevé de récurrences et de résistance secondaire (73).

La **tigécycline** est une glycylicycline, à large spectre d'activité, qui inclut les germes aérobies à Gram positif et négatif, et les anaérobies. Il existe quelques case-reports relatant son efficacité dans le traitement de colites à CD réfractaires, par administration parentérale (74). Il est à noter que les cyclines sont généralement contre-indiquées chez le jeune enfant en raison de troubles possibles du développement dentaire. La tigécycline n'a pas été évaluée chez l'enfant.

La **ramoplanine** est un glycolipodepsipeptide, qui n'a pas de résistance croisée avec les glycopeptides. Son spectre est étroit. Son efficacité s'est révélée identique à la vancomycine dans le modèle du hamster, mais avec une possible diminution du taux de spores résiduels, qui pourrait être liée à une diminution des récurrences et de la contamination environnementale. Un essai de phase III est en cours (75).

Le **REP3123** (Replidyne, Louisville, CO, Etats-Unis) est un diaryldiamine qui est bactériostatique par inhibition de la méthionyl-tRNA synthétase de CD. Son spectre est étroit. Cette molécule serait capable d'inhiber la production de toxines et la sporulation de CD (76).

Le **CB-183,315** (Cubist Pharmaceuticals) est un lipopeptide proche de la daptomycine, en cours d'essai de phase II, et serait un bactéricide puissant sans relargage toxinique (77).

Les résines échangeuses d'ions telles la **cholestyramine** fixent les toxines de CD sans modifier l'équilibre du microbiote intestinal. La cholestyramine fixe les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entéro-hépatique et augmentant leur élimination fécale. Malgré quelques publications sur son efficacité à contrôler des récurrences multiples d'infections à CD, en particulier chez une jeune fille de 16 ans traitée pour un ostéosarcome (78), elle n'est plus utilisée dans le traitement adjuvant du fait de son efficacité insuffisante et du risque de chélater les molécules données pour le traitement. Son rôle pourrait, outre la capacité à fixer les toxines, être lié à la faculté, en chélatant les sels biliaires, d'empêcher leur interaction avec les spores de CD et l'induction de leur germination. Cet agent pourrait éventuellement être un adjuvant dans le traitement des récurrences multiples au-delà de toutes recommandations. Il doit être utilisé chez l'adulte à une dose de 4g 3fois /jour, jusqu'à un maximum de 24 g par jour, et administré au moins 2 heures après la prise de vancomycine orale.

Le **tolévamer** est également une résine, qui agit en captant les toxines A et B (79). Mais un essai de phase III le comparant à la vancomycine et au métronidazole a été précocément interrompu car le tolévamer a montré une efficacité inférieure dans une analyse intermédiaire. Bien qu'il entraînerait moins de récurrences, le développement de cette molécule a été arrêté.

Les **probiotiques** tels *Lactobacillus GG* et *Saccharomyces boulardii* sont des microorganismes vivants, bactéries ou levures non pathogènes, dont le potentiel est de restaurer l'équilibre microbien du tractus intestinal. Leur intérêt, démontré pour la diminution d'incidence des diarrhées simples associées aux antibiotiques, y compris chez l'enfant (80), est controversé dans les infections à CD. Une méta-analyse de 2008 concluait à l'insuffisance de preuves pour l'administration de probiotiques concomitante à l'antibiothérapie (81). Néanmoins, un essai randomisé contrôlé versus placebo sur 124 patients a montré que la coprescription de *S. boulardii* à la dose d'1 g/jour pendant 4 semaines associée au traitement

spécifique par vancomycine ou métronidazole diminuait de le taux de rechutes ultérieures de 65 à 35%, de façon significative ($p = 0,04$) uniquement chez les patients ayant déjà fait une récurrence, et non pas lors de la primo-infection (82). *S. boulardii* produit une sérine protéase qui clive la toxine A et stimule la production d'anticorps dirigés contre cette toxine (83). Mais des cas de fungémie à *S. boulardii* ont été décrits, probablement par inhalation lors de l'ouverture de sachets, et par aérosolisation à proximité d'abords vasculaires (84). Des cas de sepsis à *Lactobacillus acidophilus* ont également été décrits (85). Cette complication potentielle est à prendre en compte chez les patients immunodéprimés.

La « **transplantation fécale** » correspond à l'administration de flore fécale d'un donneur sain par sonde naso-gastrique ou par lavement. Cette procédure a été employée avec succès chez quelques patients présentant des récurrences invalidantes d'infections à CD, y compris chez l'enfant (86).

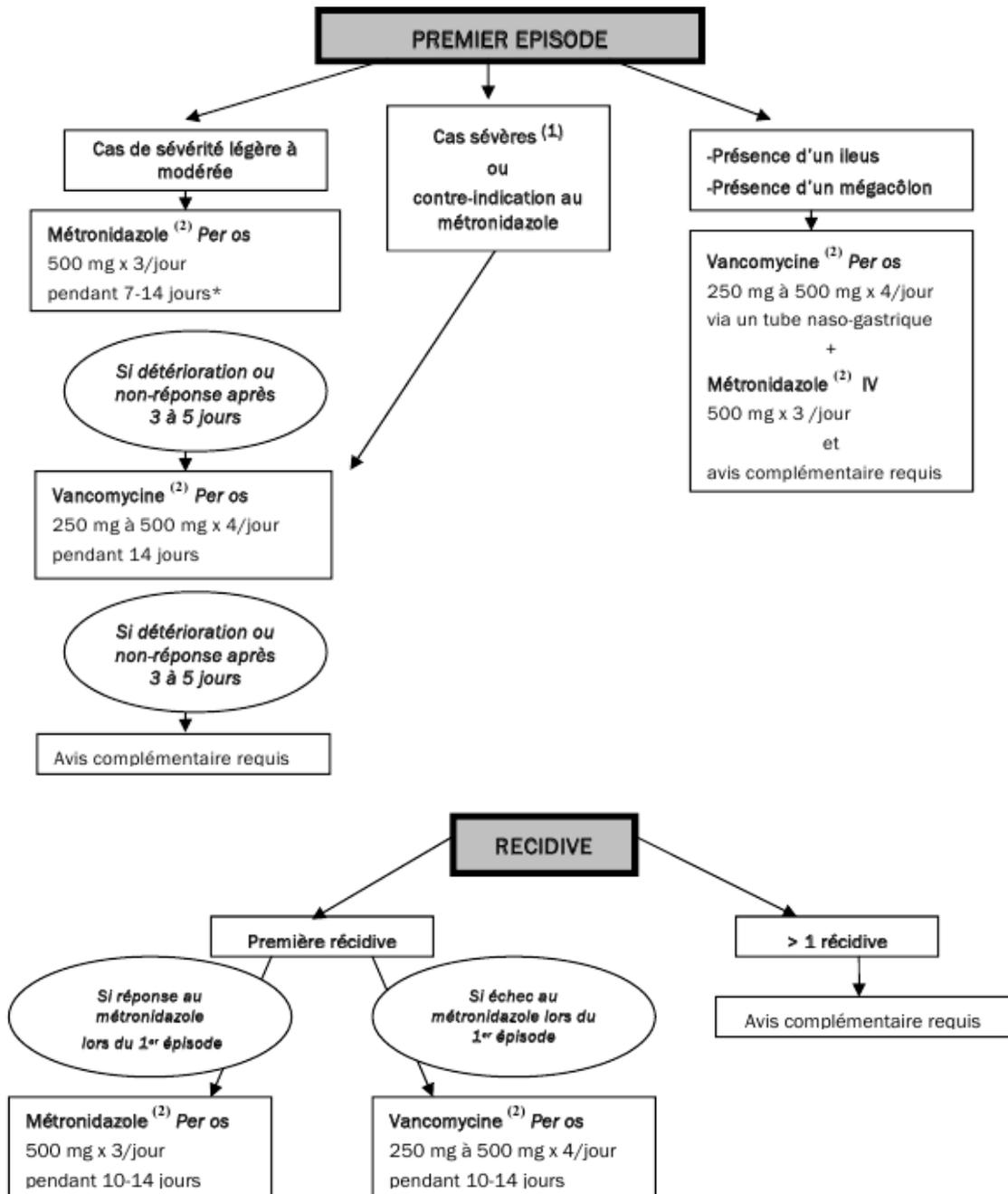
L'efficacité des **immunoglobulines polyvalentes** à 400mg/kg/jour n'est pas démontrée, en l'absence d'étude randomisée contrôlée (87). Certaines études ont néanmoins rapporté leur intérêt dans des colites à CD récurrentes ou réfractaires, dans un délai d'une dizaine de jours suivant la perfusion (88).

Une étude très récente multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, portant sur 200 patients, a montré l'efficacité de l'utilisation de 2 **anticorps monoclonaux anti-toxines A et B** sur la réduction du nombre de récurrences. Ces anticorps humanisés ont été administrés à la dose de 10 mg/kg en une perfusion à des patients symptomatiques traités par métronidazole ou vancomycine. Les récurrences étaient définies comme un nouvel épisode de diarrhée associé à un échantillon de selles positif à CD toxigène après la résolution des symptômes initiaux et après l'arrêt du traitement initial par métronidazole ou vancomycine, et jusqu'à 84 jours après l'inclusion dans l'étude. Il y a eu 7% de récurrences dans le groupe

traité par anticorps monoclonaux contre 25% dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La demi-vie moyenne était de 26 jours pour l'antitoxine A et de 22 jours pour l'antitoxine B. La tolérance des injections intraveineuses administrées sur 2 heures était bonne. Ce traitement a été efficace aussi bien chez les patients atteints d'un premier épisode ou de multiples récurrences (89).

Un **vaccin** anatoxinique est en cours de développement (phase II, Sanofi-Pasteur) pour la prévention secondaire des infections à CD. D'autres études portent sur le ciblage vaccinal de molécules impliquées dans l'adhésion de CD aux cellules épithéliales de la muqueuse digestive (90).

Dans les cas très sévères, la **colectomie** subtotale est recommandée avant l'obtention d'un taux de lactates sériques supérieur à 5 mmol/l ou d'une hyperleucocytose dépassant 50000 globules blancs/mm³, et semble bénéfique sur la survie en particulier des personnes âgées de plus de 65 ans et immunocompétentes (91).



* L'utilisation prolongée du Métronidazole au-delà de 14 jours n'est pas justifiée.

(1) Eléments à considérer pour déterminer le degré de sévérité : admission dans une unité de réanimation pour traitement de l'infection à *Clostridium difficile* ou de ses complications (par exemple, choc nécessitant le maintien des fonctions vitales) ; indication chirurgicale secondaire à l'infection à *Clostridium difficile* ; hyperleucocytose $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$.

(2) Doses pédiatriques : métronidazole *Per os*/IV : 30 mg/kg/jour, répartis en 3 prises journalières jusqu'à un maximum de 500 mg/dose ; vancomycine *Per os* : 40 mg/kg/jour, répartis en 4 prises journalières jusqu'à un maximum de 250 mg/dose.

Figure 14. Recommandations de traitement selon le Haut Conseil de la Santé Publique, circulaire du 20 juin 2008, « avis relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français ».

II. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'incidence et la sévérité des infections à *Clostridium difficile* sont en augmentation dans plusieurs pays occidentaux. L'infection à CD, longtemps considérée comme inoffensive chez l'enfant, suit une augmentation d'incidence parallèle à celle de l'adulte. Or, elle a très peu été étudiée dans cette population, et s'il existe des recommandations de prise en charge de ces infections chez l'adulte, il n'en existe pas chez l'enfant.

Nous avons observé durant la fin d'année 2010 et le début d'année 2011 deux cas d'infections à CD graves dans le service d'oncohématologie pédiatrique, qui ont abouti à des échecs thérapeutiques et nous ont fait nous interroger sur l'épidémiologie de l'infection à CD et ses facteurs de risques, la fréquence des récurrences, leurs facteurs de risque et leurs éventuelles complications, chez les enfants traités par chimiothérapie, afin d'améliorer leur prise en charge.

Nous avons mené une étude rétrospective compte-tenu de la fréquence relativement faible des infections à CD, dans une population pédiatrique elle-même restreinte. Cette étude remonte jusqu'à 2008, pour des facilités d'accès à la base de données informatisée du département de microbiologie ; cette restriction permet une homogénéité de prise en charge des cas, et évite un biais historique.

L'objectif de cette étude est de décrire l'infection à CD, ses complications, ainsi que les facteurs de risque de récurrence, dans un service d'oncohématologie pédiatrique, et d'élaborer une proposition d'organigramme de traitement pour cette population particulière de patients.

III. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, menée dans le service d'oncohématologie pédiatrique du CHU de Nancy entre la période 1^{er} janvier 2008 au 1^{er} juin 2011.

Les patients ont été sélectionnés et inclus à partir de la base de données informatisée du département de microbiologie, qui recense l'ensemble des patients traités pour un cancer dans le service d'onco-hématologie pédiatrique et qui ont présenté une infection à CD. L'infection est définie par la présence de CD dans la culture de selles en milieu spécifique, associée à la détection de toxines A et/ ou B par méthode immunoenzymatique directement à partir des selles ou de la culture. Les recherches de CD ont été faites à l'occasion de symptômes évocateurs (diarrhée, douleurs abdominales) ou pour certains à titre systématique au diagnostic.

Les données suivantes ont été recueillies pour l'ensemble des patients :

Les événements préalables à la première infection à CD : pathologie, statut de la maladie ; protocole de traitement ; date de début de la chimiothérapie et date de la dernière cure avant infection, détail des cures de chimiothérapie administrées jusqu'à l'infection ; antibiothérapies (classes d'antibiotiques) reçues au préalable depuis le diagnostic, et nombre de « cures » d'antibiotiques du diagnostic au jour de l'infection, une « cure » équivalant à une association d'antibiotiques pour une infection ou une suspicion d'infection à une date donnée. Nous avons également colligé les antifongiques et antiviraux reçus ; les traitements par inhibiteurs de pompes à protons d'une durée supérieure à deux semaines, l'administration d'une décontamination digestive qui correspondait du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2009 à l'association quotidienne de vancomycine, colimycine et amikacine et qui depuis le 1^{er} janvier 2011 associe la colimycine à la gentalline ; la durée d'hospitalisation du diagnostic à l'infection ; la durée d'agranulocytose en cours d'hospitalisation ; les antécédents digestifs et

infectieux. A noter que tous nos patients ont reçu une prophylaxie de la pneumocystose par triméthoprime-sulfaméthoxazole à la dose de 25 mg/kg/jour 3 jours /semaine.

Les informations relevées lors de la première infection : l'existence d'au moins un cas dans le service dans les 7 jours précédant ou suivant le cas index ; le statut immunitaire : neutropénie <1000 polynucléaires neutrophiles (PNN)/mm³, perfusion d'immunoglobulines polyvalentes, corticothérapie en cours, traitement immunosuppresseur autre que la chimiothérapie ; le statut nutritionnel : l'indice de masse corporelle (IMC) rapporté aux valeurs des courbes de corpulence des filles et des garçons selon l'âge, exprimé en percentiles, la protidémie et/ou l'albuminémie, la mise en place d'un soutien nutritionnel parentéral durant l'infection, l'existence d'une mucite ; les co-infections, les colonisations y compris saprophytes ou les co-infections digestives détectées par coprocultures quantitatives réalisées durant l'infection à CD ; les symptômes évoquant le diagnostic de CDAD (diarrhée définie par au moins une selle liquide ou glaireuse ou glairosanglante par jour ou 3 selles molles par jour, douleurs abdominales, nausée, vomissements, fièvre, rectorragies).

Le traitement et l'évolution de l'infection à CD : le traitement spécifique entrepris (métronidazole et/ou vancomycine) et sa durée ; les antibiotiques co-prescrits en rapport avec une infection concomitante, et l'évolution de l'infection à CD : éradication ou récurrence (par colonisation ou réinfection), la récurrence pouvant être symptomatique (CDAD) ou asymptomatique ; délai entre la première infection et la récurrence ; succès ou échec du traitement (normalisation au moins transitoire des coprocultures), complications en lien direct avec l'infection à CD.

Les variables qualitatives sont décrites par leurs fréquences et leurs pourcentages associés et les variables quantitatives par la médiane, le minimum, et le maximum, ou la moyenne et l'écart-type. Une comparaison des groupes a été réalisée le test du Chi² ou le test exact de

Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal-Wallis ou le test de Student pour les variables quantitatives. Une différence statistiquement significative au seuil de $p < 0.05$ a été retenue pour l'analyse des résultats.

Les données ont été saisies avec le logiciel libre Epidata. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS[®] v9.1 (SAS Inst. Inc., Cary, NC, USA), par Mme Kossar HOSSEINI, au Centre d'Epidémiologie Clinique, Inserm CIC-EC, dans le Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy.

IV. RESULTATS

1. DESCRIPTION DE LA COHORTE.

Au total 30 patients répondaient au critère de sélection et ont été inclus dans l'analyse, correspondant à 48 échantillons de selles positifs à CD toxigénique entre 2008 et 2011.

L'âge moyen à la première infection à CD est de 6,1 ans (minimum : 7 mois, maximum : 22 ans). Les nourrissons de moins de 1 an sont au nombre de 2, le groupe des 1-4 ans représente 13 enfants, le groupe des 5-9 ans totalise 7 enfants, le groupe des 10-14 ans compte 2 enfants et le groupe des plus de 15 ans comporte 4 patients. Le sexe ratio est de 1,7 avec prépondérance masculine. La répartition des cas a été homogène dans le temps : 9 patients en 2008, 4 patients en 2009, 9 patients en 2010, et 6 patients sur les 6 premiers mois de 2011. 2 patients ont été inclus car ont présenté des infections à CD durant 2008 et 2009, mais leur première infection à CD remonte à 2006 et 2007.

	N	%/moy	ET	médiane
Age (années)	30	6,1	5,5	4
Sexe				
F	11	36,7		
M	19	63,3		

Tableau 1. Description de la cohorte.

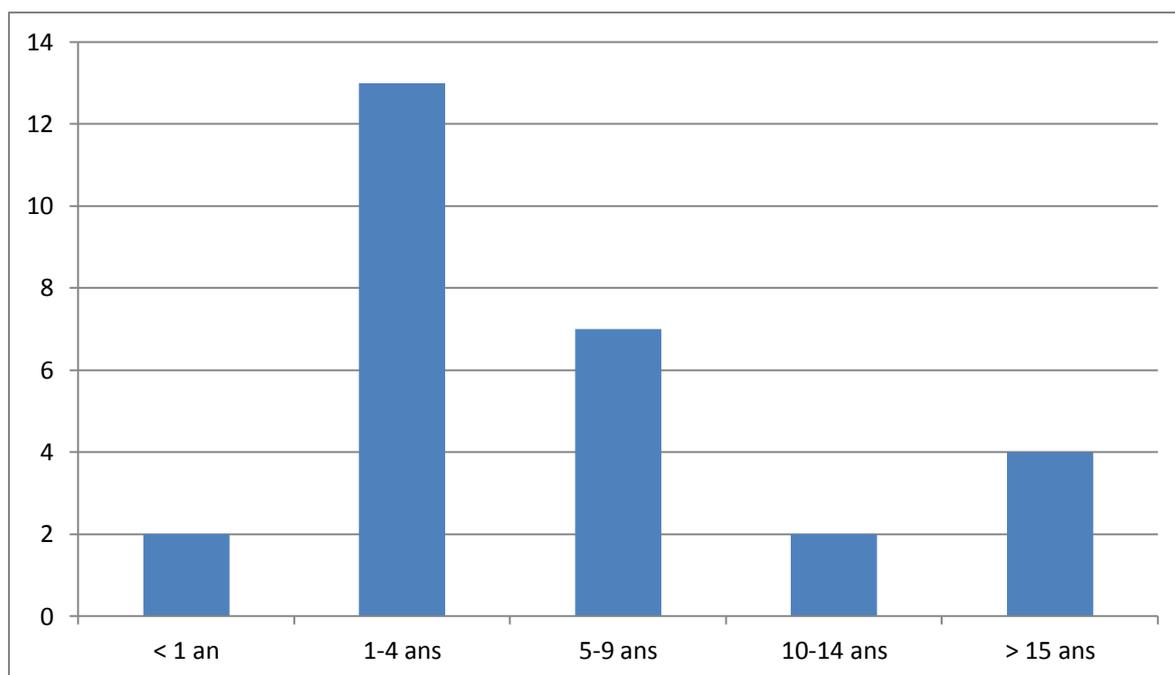


Figure 15. Répartition des cas selon l'âge.

2. STATUT PREALABLE A L'INFECTION

2.1 PATHOLOGIE ET TRAITEMENT ONCOLOGIQUE REÇU

La moitié des patients est atteinte de tumeurs solides, et l'autre moitié d'hémopathies. Parmi les 15 tumeurs solides, 9 sont de haut risque en raison d'une extension métastatique ganglionnaire ou viscérale, ou d'une histologie défavorable, dont 7 neuroblastomes. Les 15 hémopathies correspondent à 13 leucémies aiguës et 2 lymphomes malins non hodgkiniens. Parmi les leucémies lymphoblastiques, 9/12 étaient de haut risque en raison de la maladie : cytogénétique défavorable, hyperleucocytose au diagnostic, atteinte du système nerveux central, ou en raison de la réponse au traitement : corticorésistance, maladie résiduelle positive en fin d'induction, rechute cytologique. En conséquence, les chimiothérapies administrées sont en majorité intenses.

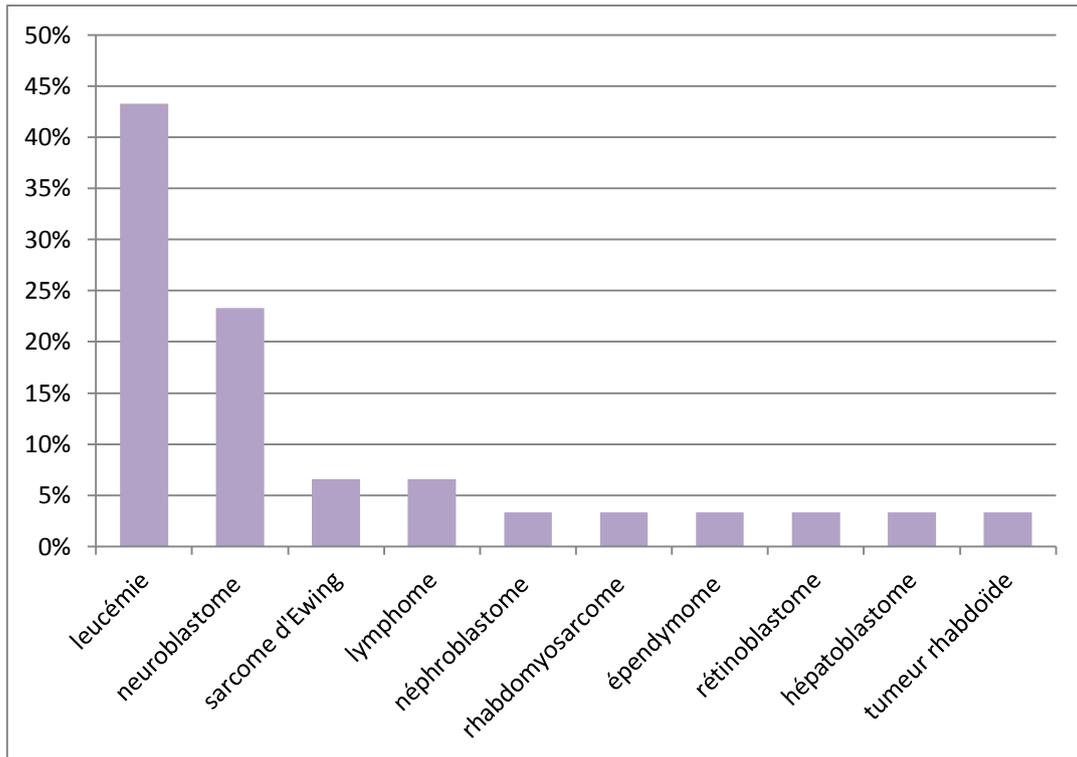


Figure 16. Répartition des cas par groupes diagnostiques.

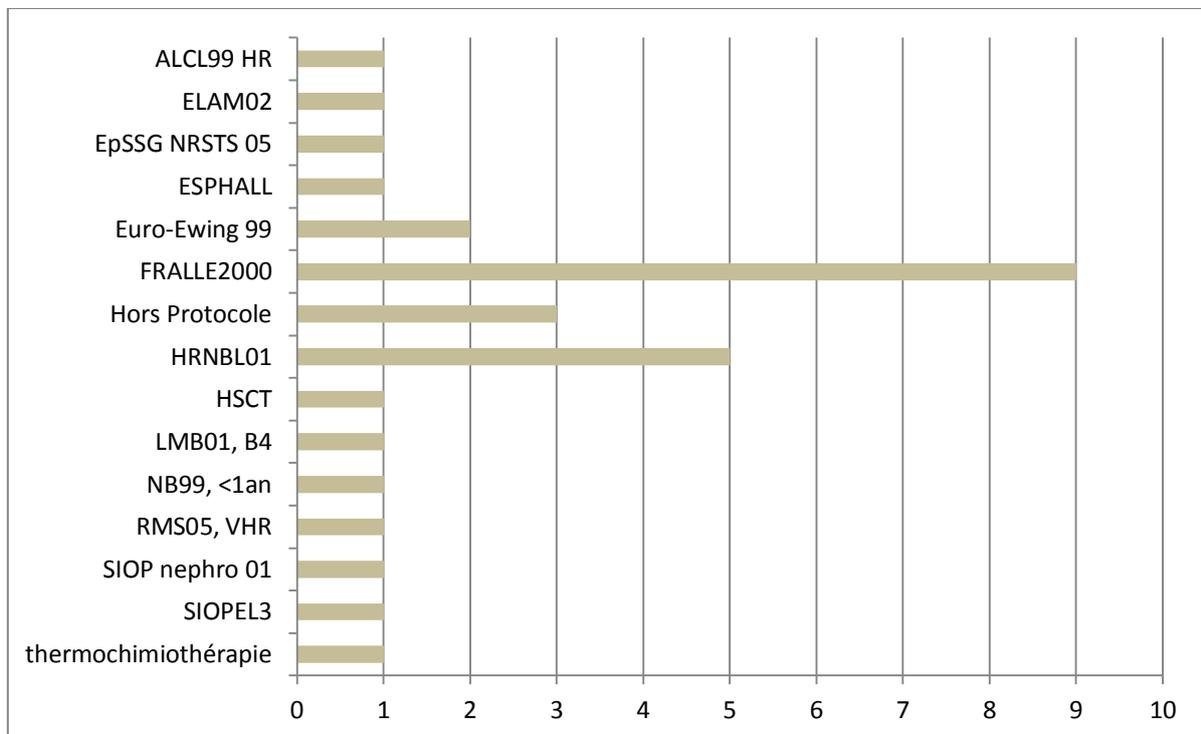


Figure 17. Répartition des cas par protocoles de traitement antinéoplasique.

Les cytotoxiques les plus délivrés dans le mois précédant l'infection des enfants sont la vincristine (pour 16 patients, sans compter 2 patients traités l'un par navelbine, l'autre par vindésine), l'étoposide (pour 14 patients), le cyclophosphamide et l'ifosfamide (pour 11 patients), la doxorubicine (pour 9 patients), l'aracytine haute dose (pour 7 patients) et les sels de platine (pour 6 patients), *ex aequo* avec les analogues des bases puriques (6-mercaptopurine et thioguanine).

La durée moyenne de traitement oncologique préalable si l'on exclut le patient allogreffé est de 173 jours (de 3 jours à 955 jours). La médiane est de 115 jours. Ce temps de traitement préalable est nettement plus court pour les nourrissons de moins de 18 mois : la médiane de traitement préalable chez ces jeunes enfants est de 19 jours, et 4/5 ont une primo-infection à CD dans les 25 premiers jours de traitement, alors que chez les plus de 18 mois la médiane est de 142,5 jours.

2.2 DUREE D'HOSPITALISATION PREALABLE ET DUREE DE NEUTROPENIE EN HOSPITALISATION

La durée d'hospitalisation moyenne avant infection à CD est de 67,8 jours ($\pm 51,8$), et la durée moyenne d'agranulocytose en hospitalisation est égale à 29,4 jours ($\pm 27,2$).

Nous observons une différence entre les enfants âgés de plus de 18 mois et les nourrissons de moins de 18 mois :

La durée moyenne d'hospitalisation préalable est de 74,5 jours pour les plus de 18 mois, contre 34,6 jours pour les nourrissons.

La médiane de durée de neutropénie en hospitalisation est de 27 jours ($\pm 26,9$) pour les enfants âgés de plus de 18 mois contre 0 jour ($\pm 6,1$) chez les nourrissons.

2.3 ANTIBIOTHERAPIE PREALABLE

Une antibiothérapie préalable a été délivrée dans 96,7% des cas, avec une moyenne de 3,8 cures d'antibiothérapies ($\pm 2,7$) (molécules uniques ou en associations pour des infections suspectées ou documentées). Les molécules les plus utilisées sont les céphalosporines de 3^{ème} génération, les glycopeptides et les pénicillines de large spectre correspondant aux prescriptions usuelles dans le service. Six patients ont reçu une antibiothérapie prolongée de plus de 3 semaines avant la primo-infection à *Clostridium difficile*.

	nombre moyen de cures par patient	médiane	écart-type	nombre minimal de cures/patient	nombre maximal de cures/patient
Pénicillines dont :	1,6	1	1,6	0	7
Tazocilline	0,6	0	0,8	0	3
Céphalosporines dont :	1,8	1	2	0	8
Ceftazidime	1,3	1	1,6	0	5
Glycopeptides	1,6	1	1,9	0	9
Fluoroquinolones	0,6	0	1,6	0	8

Tableau 2. Détail des antibiothérapies préalables à l'infection à CD.

Treize patients ont reçu une décontamination digestive préalable, 23% par colistine gentalline et 77% par vancomycine, amikacine et colistine, selon les dates.

2.4 TRAITEMENT ANTIACIDE PREALABLE

Un traitement prolongé (de plus de 15 jours) par inhibiteurs de la pompe à protons a été relevé chez 6 des 30 patients.

2.5 COLONISATION DIGESTIVE PREALABLE ET AUTRES ANTECEDENTS DIGESTIFS

Un portage (digestif et/ou urinaire) ou une infection au bacille pyocyanique est constaté dans 7 cas/30, sans cofacteur d'âge ou de durée d'hospitalisation préalable évident.

Trois patients ont eu une gastroentérite à rotavirus préalable à l'infection à CD.

Neuf patients ont présenté des mucites de grade supérieur ou égal à 2 au décours de leur traitement cytotoxique préalable. Un patient a nécessité une chirurgie de décompression abdominale au diagnostic, un patient a eu une pancréatite aiguë secondaire au traitement par asparaginase, avec nécessité d'un maintien à jeun avec support nutritionnel parentéral, un patient a présenté une GvH digestive haute et basse, aiguë et chronique, deux patients ont été traités pour mycoses digestives récidivantes.

Seulement 2 patients sur 13 explorés avant la première infection à CD étaient porteurs de CD non toxigène. Les 11 autres patients n'étaient pas porteurs de CD avant leur primo-infection.

3. STATUT LORS DE LA PRIMO-INFECTION

3.1 STATUT DE LA MALADIE

Lors de la première infection à CD, 28/30 patients sont en cours de protocole de traitements cytotoxiques, les 2 autres patients sont l'un en post-allogreffe, l'autre au diagnostic d'hémopathie maligne.

Dix-neuf patients ne sont pas en rémission de leur cancer : onze patients sont en cours de traitement d'induction ou au diagnostic, trois en rémission partielle, cinq présentent une maladie réfractaire ; onze patients sont en rémission complète au moment de la primo-infection. Sept patients sont décédés au 1^{er} juin 2011 témoignant de la particulière gravité des pathologies oncologiques sous-jacentes.

3.2 STATUT IMMUNITAIRE

Dix-neuf des 30 patients infectés sont en neutropénie à moins de 1000 polynucléaires neutrophiles/mm³. Parmi ceux qui ne sont pas neutropéniques, 7/11 sont immunodéprimés

(perfusion d'immunoglobulines polyvalentes pour hypogammaglobulinémie, corticothérapie, autres traitements immunosuppresseurs).

3.3 STATUT NUTRITIONNEL

Le statut nutritionnel des patients n'est pas altéré pour la majorité des patients, puisque la moitié de la cohorte a un IMC $\geq 50^{\text{ème}}$ percentile. Il existe néanmoins un groupe non négligeable de 8 patients ayant un IMC $\leq 10^{\text{ème}}$ percentile dont 6 enfants avec un IMC $\leq 3^{\text{ème}}$ percentile. La protidémie moyenne est de 63,5 g/L pour une normale autour de 70 g/l (+/-6), l'albuminémie moyenne de 35,7 g/l pour une normale à 40 g/l (+/-4,7).

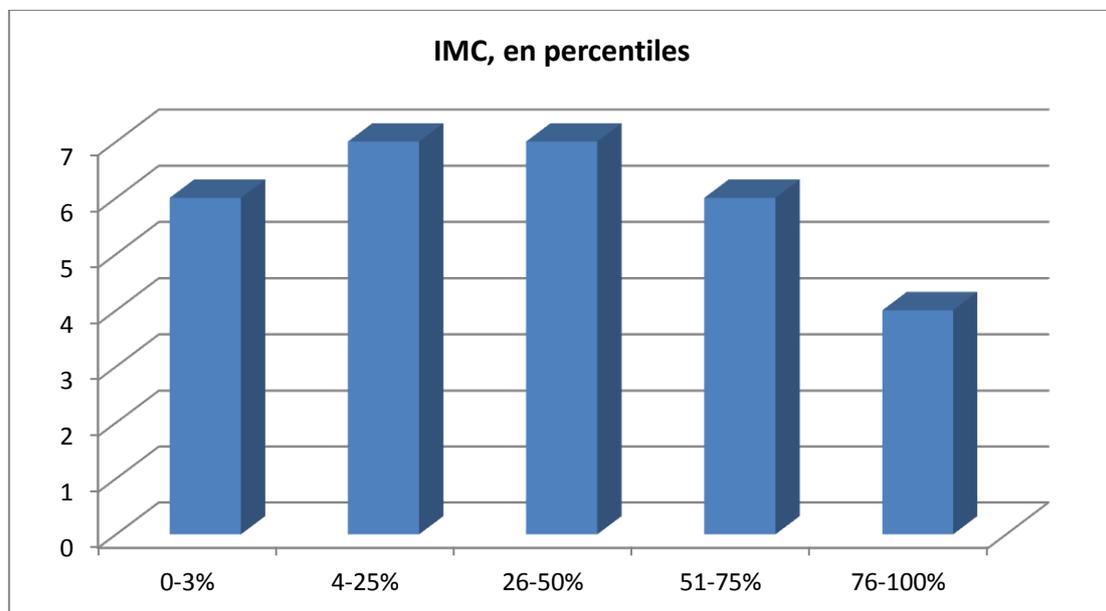


Figure 18. Répartition des cas en fonction de l'index de masse corporelle.

Cinq patients présentent une mucite de grade supérieur ou égal à 2 au diagnostic de primo-infection à CD.

3.4 CLUSTERS EPIDEMIQUES

Quatorze diagnostics de primo-infection étaient liés dans le temps : ils ont été faits à moins de 7 jours d'un autre diagnostic de primo-infection à CD dans le service. Ils représentent donc 43% des cas.

3.5 CO-INFECTIONS

Les patients ayant une co-infection documentée représentent 36,7% des cas (n=11), dont 45% d'infections urinaires et 36% d'infections viscérales graves (bactériémie, méningite, aspergillose invasive...). Vingt-cinq patients ont eu une coprescription d'antibiotiques lors du traitement spécifique de CD, pour une infection associée documentée ou suspectée.

Concernant la flore fécale au moment de l'infection à CD, 2 patients sont porteurs d'*Escherichia coli* sécrétant de bêta-lactamase à spectre étendu, 6 patients sont porteurs d'autres bactéries pathogènes : *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Hafnia alvei*, *Streptomonas aeruginosa*, et 7 patients portent un entérocoque de haut niveau de résistance aux aminosides.

3.6 SYMPTOMES

Vingt-six patients sont symptomatiques : le mode de révélation principal est la diarrhée (plus de 3 selles par jour) associée à la fièvre. Les autres symptômes comportent des douleurs abdominales et des nausées. La diarrhée est essentiellement sécrétoire, 3 patients seulement présentent un tableau sévère de selles glairosanglantes.

Une patiente qui était colonisée à CD toxigène dès le diagnostic est restée asymptomatique durant tout son traitement, et n'a pas reçu de traitement spécifique de ce portage.

4. TRAITEMENT SPECIFIQUE

La majorité des patients (27/30) a été traitée en première intention par métronidazole à la dose de 30 mg/kg/jour, en 3 prises par jour, par voie orale sauf en cas d'impossibilité transitoire de prise orale. Deux patients n'ont pas eu de traitement spécifique lors de la primo-infection car ils étaient asymptomatiques. Un patient a été traité par vancomycine orale seule. Deux patients traités par métronidazole ont également été traités par vancomycine orale, l'un avant la mise en place du métronidazole, l'autre en relais à la sortie d'hospitalisation. L'option du traitement par métronidazole ou par vancomycine n'était pas guidée par des raisons médicales mais par la pratique des prescripteurs.

Quatorze patients traités par flagyl ont reçu un glycopeptide par voie parentérale de façon concomitante à leur traitement spécifique : neuf patients traités par vancomycine, cinq par teicoplanine, pour une coinfection documentée ou suspectée.

Le traitement des récurrences a consisté en une reprise du métronidazole oral à 30 mg/kg /jour durant 21 jours, puis en cas de récurrence ultérieure soit de la vancomycine orale en 2^e intention, soit une nouvelle cure de métronidazole.

5. EVOLUTION

5.1 RECIDIVES

Dix-sept patients sur les 30 inclus ont eu une coproculture ultérieure positive à *Clostridium difficile*, et 13 d'entre eux ont présenté une récurrence symptomatique. Parmi ces 13 patients, 5 ont eu 2 à 3 récurrences symptomatiques.

Parmi les 11 patients qui ont bénéficié d'un contrôle de la coproculture avant récurrence symptomatique, 10 avaient transitoirement négativé leur coproculture sur au moins un

échantillon. La durée médiane avant récurrence de CDAD (pour les patients ayant négativement transitoirement leur coproculture) est de 50 jours (18 à 676 jours).

5.2 COMPLICATIONS

5.2.1 Complications oncologiques

Elles concernent 3 patients.

Une diminution des doses de chimiothérapie a été nécessaire chez un patient traité pour un rhabdomyosarcome de très haut risque, pour qui l'aplasie a été compliquée de colite à CD grave avec dénutrition, sans coinfection documentée, suivie de 2 récurrences symptomatiques.

Deux patients ont eu un retard de chimiothérapie de 24 jours et 13 semaines. Ces deux patients, âgés de 4,8 et 5,1 ans, étaient traités pour des leucémies aiguës lymphoblastiques, respectivement T et B, traités selon les protocoles FRALLE 2000 T groupe T2 et FRALLE 2000 A groupe A1, en première rémission complète, en cours d'interphase pour l'un et en cours de traitement d'entretien pour l'autre. Ils ont présenté des colites à CD graves, sur terrain de mucite pour l'un, avec diarrhée glairosanglante pour l'autre, et respectivement 2 et 3 récurrences symptomatiques de traitement difficile, ayant nécessité une interruption du traitement cytotoxique.

5.2.2 Autres complications

Trois patients (une fille de 5,1 ans, deux garçons de 1 et 1,4 ans) ont présenté des infections urinaires récurrentes au moment des épisodes diarrhéiques.

Une enfant de 3 ans dont l'IMC est inférieur au 3^e percentile a dû être hospitalisée pour réhydratation parentérale, avec une perte de poids témoignant d'une déshydratation sévère.

Douze des 30 patients ont nécessité une nutrition parentérale durant l'épisode infectieux en raison d'une dégradation rapide de leur état nutritionnel. La moyenne d'âge de ces 12 patients

est de 2,5 ans (0,6-5,2). Il est à noter que 6/6 patients ayant un IMC inférieur ou égal au 3^e percentile ont nécessité un support nutritionnel parentéral au décours de l'infection à CD.

Parmi ces 12 patients, un enfant de 3,2 ans ayant une colite à CD avec diarrhée profuse et une récurrence symptomatique 18 jours après le premier épisode, dont l'IMC initial était au 10^e percentile, a nécessité la poursuite prolongée d'une nutrition parentérale.

	Recours à une nutrition parentérale	Absence de nutrition parentérale	p
âge <5 ans	11	6	p=0,002
âge ≥ 5 ans	1	12	
IMC <25%	8	2	p = 0,004
IMC ≥25%	4	16	
Mucite de grade ≥2	2	3	p=1
Absence de mucite ou <2	10	15	

Tableau 3. Recours à un support nutritionnel parentéral en fonction de l'âge, de l'index de masse corporelle (en percentiles), et de l'existence d'une mucite.

Le taux de mortalité attribuée à l'infection à CD est nul. Le taux de mortalité global au moment de notre étude est de 23,3%.

6. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE. FACTEURS PREDISPOSANT AUX RECIDIVES

La moitié des enfants ayant récidivé leur infection sont en phase d'induction du traitement cytotoxique lors de leur primo-infection :

Stade	Eradication		Colonisation chronique	
	N=13 (43,3%)		N=17 (56,7%)	
	N	%	N	%
Rémission Complete	5	38,5	6	35,3
Rémission Partielle	3	23,1	0	0
Induction	2	15,4	9	52,9*
Progression	3	23,1	2	11,8

*p = 0,057

Tableau 4. Répartition des cas avec et sans récurrence en fonction du stade de la maladie cancéreuse.

Il n'y a pas différence significative de l'âge entre les patients ayant eu une colonisation chronique et les autres patients (éradication). On ne trouve en particulier pas de différence significative entre les nourrissons et les enfants plus grands :

	Eradication			colonisation chronique			P
	N	moyenne	ET	N	moyenne	ET	
Age (ans)	13	6,9	5,6	17	4,6	5,5	0,1625
Age ≤18 mois	2			5			0,4268
Age >18 mois	11			12			

Tableau 5. Eradication et récurrences en fonction de l'âge.

Il n'y a pas de corrélation significative entre les antibiothérapies préalables et la récurrence :

	éradication			colonisation chronique			p
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET	
Nombre total de cures antibiotiques	13	3,7	1,7	17	3,9	3,3	0,7652
Pénicillines	13	1,6	1,4	17	1,5	1,7	0,6819
Amoxicilline-Acide clavulanique	13	0,4	0,7	17	0,8	1,3	0,4785
Tazocilline	13	0,8	1	17	0,4	0,5	0,1625
Ticarcilline-acide clavulanique	13	0,4	0,1	17	0,5	0,8	0,3394
Céphalosporines	13	1,5	1,4	17	2,1	2,4	0,6985
Ceftazidime	13	0,9	1,2	17	1,6	1,8	0,3292
Fluoroquinolones	13	0,4	0,9	17	0,8	2	0,6857
Aminosides	13	0,5	0,7	17	0,5	0,9	0,1903
Glycopeptides	13	1,4	0,9	17	1,7	2,4	0,4735
Imipénème	13	0,1	0,4	17	0,7	1	0,5129
Pyostacine	13	0,4	0,6	17	0,2	0,5	0,4214
Métronidazole	13	0,1	0,4	17	0,1	0,3	1
Antifongiques	13	0,5	0,7	17	0,5	1,5	0,1658
Antiviraux	13	0,3	0,6	17	0,1	0,5	0,4194
Antibiothérapie >21j							1
	0	10	76,9	14		82,4	
	1	3	23,1	3		17,6	

Tableau 6. Eradication et récurrences en fonction des antibiothérapies préalables.

Aucun facteur prédictif de récidence n'a pu être mis en évidence :

	Eradication			colonisation chronique			p
	N=13 (43,3%)			N=17 (56,7%)			
	N	%/moy	ET	N	%/moy	ET	
Antécédents digestifs							
traitement par IPP							0,3598
non	9	69,2		15	88,2		

	oui	4	30,8		2	11,8		
Antécédent digestif notable								0,2293
	non	2	15,4		7	41,2		
	oui	11	84,6		10	58,8		
Décontamination digestive préalable								1
	non	7	53,8		10	58,8		
	oui	6	46,2		7	41,2		
Mucite								1
	non	11	84,6		14	82,4		
	oui	2	15,4		3	17,6		
Statut nutritionnel								
IMC		13	16,2	2,8	17	16,4	2,4	0,7536
Protidémie (g/L)		8	62,4	6,8	16	64,1	5,7	0,5184
Albuminémie (g/L)		4	34,1	5,2	3	37,9	3,8	0,2888
Nutrition parentérale								0,4651
	non	9	69,2		9	52,9		
	oui	4	30,8		8	47,1		
Facteurs nosocomiaux								
Durée d'hospitalisation préalable (jours)		13	72	43,3	17	64,6	58,6	0,3571
Epidémie dans le service								0,2685
	non	5	38,5		11	64,7		
	oui	8	61,5		6	35,3		
Statut immunitaire								
Temps cumulé de neutropénie <500PNN/mm3		13	26,8	21,8	17	31,3	31,2	0,9833
Neutropénie < 1000PNN/mm3								0,2595
	non	3	23,1		8	47,1		
	oui	10	76,9		9	52,9		
Autres stigmates d'immunodépression								0,7106

	non	7	53,8	11	64,7			
	oui	6	46,2	6	35,3			
Antécédents infectieux								0,6908
	non	3	23,1	6	35,3			
	oui	10	76,9	11	64,7			
Co-infections								0,2595
	non	10	76,9	9	52,9			
	oui	3	23,1	8	47,1			
Symptômes								1
	non	2	15,4	2	11,8			
	oui	11	84,6	15	88,2			
Traitement								
Métronidazole								1
	non	1	7,7	2	11,8			
	oui	12	92,3	15	88,2			
Durée du traitement (jours)		12	20,2	9,2	15	17,5	5,2	0,5161
Vancomycine		13	6,4	17	17	0,2	0,7	0,1466
autres antibiotiques co-prescrits								1
	non	2	15,4	3	17,6			
	oui	11	84,6	14	82,4			
Complications								0,0924
	non	12	92,3	10	58,8			
	oui	1	7,7	7	41,2			

Tableau 7. Analyse des infections uniques et des récurrences selon diverses variables.

V. DISCUSSION

1. EPIDEMIOLOGIE

L'incidence des infections à CD est de l'ordre de 10% dans notre service. Elle est variable dans la littérature de 13% dans l'étude anglaise de Schuller et al. (mais cette incidence chute à 9% si l'on prend en compte les seuls enfants infectés à CD toxigènes) (63), de 9 % dans l'étude allemande et suisse multicentrique de Simon et al. en 2008 (92) et de 6% dans l'étude italienne de Castagnola et al. en 2009 (48).

Nous n'observons pas d'augmentation de cette incidence depuis 2008, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature pour les Etats-Unis et l'Europe.

L'âge moyen des enfants de notre série est de 6,1 ans. La répartition des âges est quasiment comparable à celle de l'étude de Tai et al. (51), avec une majorité de patients entre 1 et 4 ans, qui correspond au pic d'incidence des leucémies aiguës lymphoblastiques, et de ce fait est parallèle au pic d'incidence des cancers de l'enfant. Seule la tranche d'âge 10-14 ans est sous-représentée dans notre étude par rapport à l'étude de Tai et al.

Il existe une prédominance masculine dans notre cohorte, avec 19 garçons atteints pour 11 filles. Dans l'étude de Schuller et al. (63), le sexe ratio est de 1/1 (sur 28 patients), et dans l'étude de Castagnola et al. (48), il y avait 7/9 garçons. Dans la grande étude américaine de Tai et al. il y avait 54% de garçons au premier diagnostic, puis 51% de garçons lors des récurrences (51).

2. PATHOLOGIES ONCOLOGIQUES

Les enfants infectés étaient à nombre égal atteints de tumeurs solides et d'hémopathies. Il n'y avait aucune tumeur cérébrale. Selon la répartition générale des cancers de l'enfant (décrite en annexe 3), le diagnostic de tumeurs solides autre qu'une tumeur cérébrale serait donc un

facteur de risque supérieur de développer une infection à CD, car elles sont minoritaires face aux hémopathies. Dans l'étude pédiatrique de Tai et al (51), 48% des enfants ont une leucémie, 7% un lymphome et 22% une tumeur solide.

On constate dans notre étude une prépondérance des neuroblastomes de haut risque. Les neuroblastomes représentaient 3/9 (33%) des cas d'enfants atteints de cancers solides et lymphomes dans l'étude de Castagnola et al. (48)

Les affections malignes étaient pour la majorité de haut risque, et leur gravité est reflétée par le taux important de mortalité de notre cohorte. Il est corrélé à la grande fragilité des patients, et cette constatation est valable dans les études adultes où les principaux facteurs de risque sont l'âge de plus de 65 ans et l'hospitalisation dans les unités de long séjour.

3. PORTAGE COMMUNAUTAIRE ET TRANSMISSION NOSOCOMIALE

Certaines études telle l'étude d'Oskarsdóttir en 1991 (93) suggéraient qu'un taux élevé d'enfants atteints de pathologies malignes étaient colonisés ou infectés avant toute chimiothérapie ou antibiothérapie. Notre travail va à l'encontre de cette idée, car 85% des enfants infectés qui avaient eu une recherche de CD auparavant n'étaient pas porteurs du germe.

En revanche, il semble révéler le fait que les très jeunes enfants de moins de 18 mois peuvent être infectés à CD toxigène de façon symptomatique, et que ces infections ne sont pas corrélées à une durée longue de chimiothérapie ou à de multiples antibiothérapies préalables, contrairement aux enfant plus âgés.

CD toxigène n'est pas toujours pathogène : seuls 86,7 % des patients de notre cohorte sont symptomatiques, et les porteurs sains ne sont pas les plus jeunes enfants, contrairement à ce qui est admis dans la littérature : ils ont de 3,8 à 13,5 ans dans notre série.

La part de la transmission hospitalière en « clusters » paraît importante dans notre étude avec des cas groupés à moins de 7 jours dans 46,7% des cas. Nous ne pouvons pas confondre cette répartition en « clusters » avec des épidémies dues à une souche virulente, car cette même répartition est décrite dans plusieurs études, et l'analyse des souches révèle dans l'étude de Schuller et al. (63) qu'une seule souche n'était pas à l'origine de ces cas groupés, mais qu'ils étaient liés à diverses souche de virulence différente.

La transmission nosocomiale a été mise en évidence vers la fin des années 1980 (94). Elle est retrouvée dans 4 cas/9 dans l'étude de Castagnola et al. (cluster regroupé dans une période totale de 35 jours). Pourtant l'augmentation d'incidence décrite dans la littérature chez l'enfant serait liée à l'augmentation de l'acquisition communautaire de CD toxigène (95).

4. FACTEURS FAVORISANT L'INFECTION

4.1 ANTIBIOTHERAPIE :

Un tiers de nos patients avaient reçu à plus de 5 reprises des associations d'antibiotiques depuis le diagnostic de leur pathologie maligne. Les antibiothérapies préalables les plus fréquentes sont les céphalosporines et les pénicillines à large spectre, les glycopeptides, mais ce sont là les molécules les plus prescrites dans notre unité. Dans notre service, tous les patients étaient traités par triméthoprime-sulfaméthoxazole prophylactique contre la pneumocystose à raison de trois prises par semaine ; nos protocoles de prise en charge des agranulocytoses fébriles nous conduisent à débiter un traitement de première intention par pipéracilline-tazobactam ou ticarcilline-acide clavulanique en monothérapie pour les enfants atteints de tumeurs solides, et du ceftazidime ou de la pipéracilline-tazobactam associé(e) ou non à un glycopeptide pour les enfants suivis pour des hémopathies malignes.

Les antibiotiques les plus impliqués dans l'étude de Schuller et al. étaient les pénicillines, les céphalosporines et les aminosides, mais cela correspondait aux combinaisons employées dans

le service pour le traitement des aplasies fébriles (63). Récemment, les fluoroquinolones (96) (50) ont été incriminées comme nouveaux facteurs de risque de CDAD. Elles ne semblent pas particulièrement incriminées dans notre série, même si nous n'avons pas de groupe témoin pour le prouver.

Nous avons noté un fort pourcentage (23%) de patients porteurs ou aux antécédents d'infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Cette constatation est probablement liée aux pressions de sélection exercées par les nombreuses antibiothérapies préalables chez la majorité de nos patients, à l'origine d'un déséquilibre de la flore commensale. Elle témoigne peut-être également d'un déficit en immunité innée.

4.2 CHIMIOTHERAPIE :

Le temps de chimiothérapie moyen avant infection est de 6 mois environ, excepté pour les nourrissons. Les drogues de chimiothérapie employées dans le mois précédent l'infection des patients correspondent à celles les plus fréquemment utilisées dans les cancers de l'enfant : la vincristine, l'étoposide, le cyclophosphamide et l'ifosfamide, la doxorubicine, l'aracytine haute dose et les sels de platine. Le protocole « rapid cojec » des neuroblastomes de haut risque est particulièrement représenté. Les mêmes drogues, avec en outre un cas d'enfant traité par anti-GD2, sont retrouvées dans l'étude de Castagnola et al. (48). Les drogues anti-leucémiques sont majoritaires dans l'étude de Schuller (63). De nombreuses drogues anti-tumorales ont été décrites pour promouvoir des infections à CD. Outre leur rôle de destruction éventuelle des germes commensaux et l'immunosuppression qu'ils entraînent, les cytotoxiques ont-ils par le biais de l'atteinte des cellules muqueuses un rôle dans l'activation de la germination, ou dans l'adhésion des toxines ?

Il est intéressant de noter que seuls 5 patients présentent une mucite au moment de la primo-infection. Deux de ces patients sont atteints de leucémies aiguës et ont été traités dans

les 15 jours précédents par méthotrexate à haute dose. Les trois autres patients sont traités pour un rhabdomyosarcome alvéolaire, un neuroblastome stade IV et une tumeur rhabdoïde. Ils ont reçu des cures de polychimiothérapies comportant de la doxorubicine pour le premier, de l'étoposide pour le deuxième et le troisième, à l'origine de leur mucite.

Il est intéressant de noter également que seuls 4 patients sur les 30 ont reçu du méthotrexate (à une dose supérieure à 500 mg/m²), l'une des drogues connues pour sa toxicité muqueuse et largement employée dans le traitement des hémopathies de l'enfant, dans les 30 jours précédant l'infection à CD. Toute diarrhée dans les suites d'une chimiothérapie doit donc être suspecte d'infection avant d'être considérée comme toxique. En outre, le rôle favorisant des chimiothérapies dans l'infection à CD semble distinct de leur seule toxicité muqueuse.

Par ailleurs, les enfants âgés de moins de 18 mois ont une médiane de traitement par chimiothérapie préalable nettement plus faible de 19 jours. Nous pouvons supposer qu'il existe chez ces patients une particulière fragilité de l'équilibre de la flore intestinale, peut-être du fait d'une maturation encore inachevée du système immunitaire. Les quatre nourrissons testés avant leur primo-infection à CD (sur 7, les 3 autres n'ont pas eu de coproculture préalable), n'étaient pas colonisés, ce qui remet en question l'hypothèse d'une colonisation très fréquente de la majorité des nourrissons entraînant une infection « facile » chez les immunodéprimés.

4.3 NEUTROPENIE ET AUTRES STIGMATES D'IMMUNODEPRESSION :

Nos patients étaient pour la plupart très immunodéprimés, et en particulier neutropéniques : 63,3% des enfants infectés avaient une neutropénie <1000/mm³ au moment du diagnostic. Ce pourcentage est corroboré par l'étude anglaise de Schuller et al (63). dans laquelle 68% des patients (19/28) étaient en agranulocytose au moment du diagnostic. Dans une étude néerlandaise de Wolfhagen et al. (97), 2 patients étaient en agranulocytose sur 13 enfants

infectés à CD toxinogènes et immunodéprimés dans des contextes d'affections malignes et non malignes. Dans l'étude de Tai et al. (51), seuls 15% des patients étaient neutropéniques lors de la primo-infection. Plus que la neutropénie, c'est probablement l'altération répétée de la pression immunitaire qui laisse place à des expansions bactériennes peu sensibles aux antibiothérapies. Les situations d'immunosuppressions autres que la neutropénie telles que les transplantations d'organes sont des facteurs de risque reconnus de CDAD chez l'enfant (50).

Cependant, malgré cette immunodépression, aucun de nos patients ni de ceux des études de Schuller et al. (63), Castagnola et al. (48), Gorschlüter et al. (47) n'ont nécessité de chirurgie, ni n'ont développé de cas graves de colites fulminantes. Cette constatation, qui peut sembler paradoxale, pourrait être expliquée par la physiopathologie de CD aboutissant à la colite pseudomembraneuse : le premier temps est la perturbation de la flore normale bactérienne du colon par les antibiothérapies, puis la colonisation et prolifération de CD probablement favorisée par l'immunodépression, puis la production de toxines qui entraînent une destruction et une inflammation de la muqueuse (94). Les cellules épithéliales sont durant la phase initiale de l'infection les principales cellules hôtes avec lesquelles les toxines interagissent. La toxine A entraîne une altération de leur cytosquelette d'actine et de fait une perte de leur fonction de barrière, et la synthèse d'interleukines comme l'IL-8. Une fois la barrière épithéliale détruite, la deuxième phase consiste en l'exposition de la *lamina propriae* et en particulier des neutrophiles qui la composent avec les toxines. Or, il semble que la toxine A active les granulocytes en modifiant leur chimiotactisme et leur migration (98) (99). Il a été démontré que la leucocytose était un facteur prédictif de colite sévère. On peut formuler l'hypothèse que l'immunodépression et en particulier la neutropénie, en favorisant l'émergence de la souche, protégerait également des cas graves de colite pseudomembraneuse.

En revanche, l'immunodépression, en inhibant la production d'anticorps spécifiques anti-toxines A et B, pourrait favoriser les récurrences.

5. TAUX DE RECIDIVES ET FACTEURS FAVORISANT LA RECURRENCE

Le taux de récurrences symptomatiques est particulièrement élevé dans notre étude : 45 %, alors qu'un taux de 15-20% de récurrences est généralement décrit dans la littérature (100). Ainsi, 4/17 enfants traités (23%) dans l'étude de Castagnola et al. présentent des récurrences, sans indication sur leur aspect symptomatique et toxino-gène, 25% dans une étude canadienne de Loo et al. sur 117 patients adultes (4) ; une autre étude canadienne de Morinville et al. portant sur 200 enfants fait état de 31% de récurrences (101). Cinq patients, soit 1 patient sur 6, ont eu des récurrences symptomatiques multiples. Nous ne pouvons différencier les vraies récurrences des nouvelles infections en l'absence d'identification des souches de CD.

Une méta-analyse de 2008 a étudié les facteurs de risque pronostiques de récurrences dans la population adulte et a identifié 3 facteurs : la poursuite d'une antibiothérapie après le diagnostic d'infection à CD, l'utilisation d'antiacides, et l'âge (100).

Aucun facteur n'est prédictif d'une récurrence dans notre cohorte : la coprescription d'une antibiothérapie au diagnostic d'infection à CD pour une autre infection suspectée ou documentée (contextes d'aplasie fébrile dans 2/3 des cas), quelle que soit sa durée, n'a pas été associée à un risque supérieur de récurrences. La reprise d'une antibiothérapie ultérieure est fréquente et paraît difficilement évitable chez ces enfants immunodéprimés. Il est intéressant de constater que la moitié des enfants ayant récidivé leur infection sont en phase d'induction du traitement cytotoxique lors de leur primo-infection. Ces enfants sont probablement exposés à un plus grand nombre d'antibiothérapies et de traitements cytotoxiques ultérieurs. Le traitement initial par IPP n'ayant pas d'impact évident, sa poursuite après infection n'a pas été étudiée. Enfin, l'âge n'a pas été corrélé au surrisque de récurrence. Néanmoins, nous avons

relevé un âge moyen plus faible chez les enfants qui récidivent, et une tendance à un risque de récurrence lié à la prescription préalable d'imipénème, même si cette différence peut être le fruit du hasard ($p=0,16$ et $p=0,5$).

Le métronidazole était le traitement de choix dans notre unité, en raison de son faible coût, de l'absence de risque de sélection de *cocci* à Gram positif résistants à la vancomycine, et de la possibilité d'utilisation parentérale en cas d'impossibilité de prise orale, celle-ci étant privilégiée aussi souvent que possible.

Le temps de traitement par métronidazole et vancomycine retenu dans la littérature est de 10 à 14 jours (25) (22). Le risque de récurrence après traitement par métronidazole pourrait être lié à la germination de spores de CD restants, suite à la diminution de la concentration fécale du métronidazole concomitante à la résolution de la diarrhée. Après traitement par vancomycine, la rechute pourrait être liée à la recolonisation par les germes de CD demeurés vivants, dans la mesure où l'effet du glycopeptide est bactériostatique (1). Les temps de traitement étaient seulement de 5 à 7 jours de métronidazole oral ou de vancomycine orale dans l'étude londonienne de Schuller et al. (63), et de 4 à 14 jours dans l'étude canadienne portant sur 200 enfants (102). Notre durée médiane de traitement à la dose de 30 mg/kg/jour était nettement plus longue, de 21 jours, et jusqu'à 61 jours pour un enfant en traitement palliatif, qui avait une antibiothérapie concomitante par ciprofloxacine au long cours pour des infections récidivantes à pyocyanique. Aucune étude n'a mis en évidence l'allongement de temps de traitement comme facteur de prévention des récidives.

Par ailleurs, le traitement des récurrences ne justifie pas d'augmenter la dose (125 mg x 4/jour selon les recommandations américaines chez l'adulte et 3 fois/jour selon les recommandations européennes) ou la durée du traitement par vancomycine, compte-tenu de la concentration très largement supérieure à la CMI de vancomycine dans les fèces à la dose recommandée. A

l'inverse, la concentration du métronidazole dans les fèces et par extension dans le colon est souvent très faible, particulièrement chez les patients peu symptomatiques pour qui l'absorption du métronidazole est très élevée (23). Mais le traitement prolongé ou répété par métronidazole doit être évité en raison du risque de neurotoxicité, selon les recommandations pour les patients adultes émises par l'agence américaine SHEA (22).

En revanche, des schémas d'antibiothérapie séquentielle par vancomycine orale ont été proposés pour le traitement des secondes récurrences (22) (25), suite à une étude sur 163 patients atteints de récurrences multiples, dans laquelle la prescription de doses régressives de vancomycine et de doses « pulsées » diminuait le risque de récurrence (respectivement à 31% $p = 0,01$ et 14,3% $p = 0,02$ versus 49,6% pour le métronidazole ou la vancomycine en schéma standard) (103).

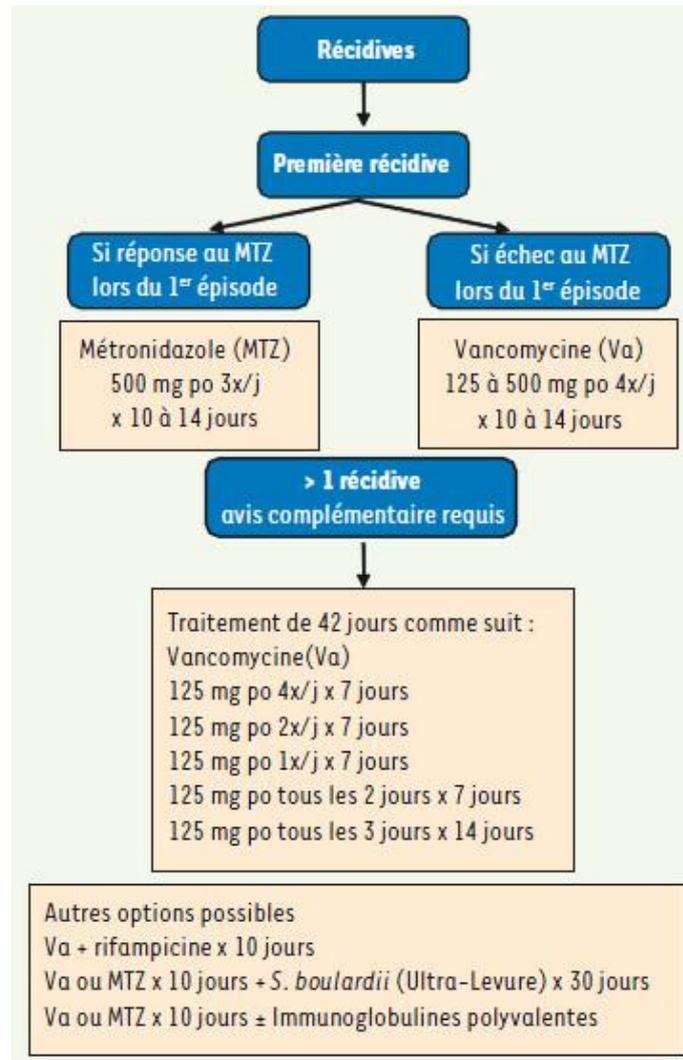


Figure 19. Algorithme du traitement des infections liées à CD chez l'adulte (26). D'après le Haut Conseil de Santé Publique et le Conseil du Médicament, Québec; po : *per os* ; iv : intraveineuse.

6. COMPLICATIONS

Les infections à CD dans notre service d'onco-hématologie pédiatrique donnent lieu à des hospitalisations quasi-systématiques dans la mesure où elles sont très souvent fébriles, chez des patients régulièrement neutropéniques. En outre, près de la moitié des patients nécessitent un recours à une nutrition parentérale transitoire.

Les formes très symptomatiques sont minoritaires et le taux de complications est faible.

Néanmoins un nombre non négligeable de cas (10% dans notre étude) nuisent au bon déroulement du traitement antinéoplasique, en particulier en raison des multiples récurrences parfois très symptomatiques. Ces cas, et l'augmentation de l'incidence dans la littérature des infections à souches hypervirulentes de CD, rendent nécessaires de nouvelles recommandations de traitement et de nouvelles preuves pour l'usage de traitements alternatifs.

7. LIMITES DU TRAVAIL

Notre étude a des limites importantes : il s'agit d'une étude rétrospective, sur un faible échantillon de patients. Nous n'avons pas pris de cas témoins car compte tenu de la rareté des affections cancéreuses de l'enfant, il paraissait difficile d'apparier des patients en tous points comparables à nos 30 patients.

Un autre point faible est l'absence d'étude des souches de CD isolées, qui aurait permis une documentation de l'épidémiologie locale de CD.

Néanmoins, malgré le faible échantillonnage, il s'agit de la plus grande série d'enfants atteints de cancer infectés à CD toxigène publiée, si l'on excepte la gigantesque série américaine de Tai et al., sur une période courte avec une homogénéité de prise en charge, et avec le relevé de tous les événements survenus depuis le diagnostic. Certaines séries comparables de la littérature sont des séries de cultures à CD positives et non pas de patients, et l'étude des antibiothérapies et des cytotoxiques est limitée aux 6 semaines précédant l'infection. Les séries prospectives publiées sont de très faible taille.

8. PROPOSITION D'UN ORGANIGRAMME DE TRAITEMENT

Aucun facteur n'est prédictif lors du premier épisode d'infection à CD d'une récurrence symptomatique. Ces récurrences surviennent chez 45 % des enfants, et donnent lieu à des

réhospitalisations. Elles sont multiples dans plus d'un tiers des cas. Elles peuvent alors faire différer le traitement oncologique (dans 10% des cas de notre série), avec un risque de moindre efficacité dans le contrôle tumoral, mais qui est très difficile à évaluer.

Le traitement actuellement proposé n'est donc pas optimal. Pourtant, il n'y a pas eu d'infections réfractaires, dans la mesure où tous les patients traités ont eu soit une disparition de leur symptomatologie, soit une négativation de leur coproculture au cours du traitement initial.

Il existe de récentes propositions de traitement des infections à CD de l'adulte, que ce soit au premier épisode, ou lors des récurrences, avec une stratification selon le nombre de récurrences, ou lors des infections sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Ces propositions doivent-elles être suivies chez l'enfant ? Et sont-elles applicables en oncologie pédiatrique ?

Les recommandations de traitement spécifique ne sont pas d'application facile en oncologie pédiatrique : l'arrêt de l'antibiotique en cours est dangereux en cas d'aplasie, la reprise de traitement cytotoxique ultérieur et d'antibiothérapie est quasi-constamment obligatoire. Le traitement oral peut s'avérer difficile chez ces enfants asthéniques, ou multitraités qui opposent parfois un refus de toute prise médicamenteuse, et du fait d'un état nauséux favorisé par la reprise du traitement cytotoxique. Enfin, les traitements nouvellement développés ne sont pas testés en pédiatrie.

Concernant les premières infections à CD, il semble que le traitement par métronidazole ait été initialement efficace chez tous nos patients symptomatiques. En conséquence, il paraît licite de poursuivre ce traitement en première intention. La durée, par contre, ne semblant pas influencer le risque de récurrence ou l'évolution, notre proposition est donc de suivre les

recommandations actuelles qui stipulent 10 à 14 jours de traitement, au lieu des 21 jours de traitement souvent administré d'emblée dans notre service.

Concernant la sévérité des infections, si un score de gravité consensuel n'est pas encore complètement établi chez l'adulte, les propositions actuelles paraissent inadaptées à l'enfant, en particulier en oncohématologie :

- le taux de créatinine sérique chez l'enfant dénutri peut être particulièrement bas même en cas de déshydratation ou de défaillance rénale débutante,
- le taux de globules blancs circulants chez les patients traités par chimiothérapie aplasante n'a probablement aucun intérêt prédictif sur la sévérité du premier épisode.
- la constatation de pseudomembranes nécessite une coloscopie ou au minimum une rectosigmoïdoscopie sous anesthésie générale systématique chez l'enfant, qui ne paraît pas réalisable au nadir de l'aplasie.
- enfin, l'hypotension est un signe particulièrement tardif de mauvaise tolérance hémodynamique chez l'enfant.

Il faudrait donc établir un score de sévérité spécifique à l'enfant atteint de cancer.

Chez nos patients, les infections à CD n'ont pas entraîné de colite fulminante, de mégacolon toxique, n'ont pas nécessité de chirurgie, et n'ont pas entraîné directement de décès. La majorité est survenue chez des patients ayant une maladie tumorale particulièrement grave. La gravité des infections à CD a été liée à la survenue de déshydratation ou de dénutrition, et aux interactions avec le bon déroulement du traitement oncologique. Ce dernier point semble avoir été associé aux récurrences symptomatiques multiples.

Les 2 patients déshydratés ont moins de 5 ans. Les patients ayant nécessité un support nutritionnel parentéral sont des patients jeunes, la moyenne d'âge étant de 2,5 ans. L'âge inférieur ou égal à 5 ans est corrélé de façon statistiquement significative à la mise en place d'un support nutritionnel parentéral. L'autre corrélation statistiquement significative est un IMC inférieur au 25^{ème} percentile. Tous les patients de moins de 5 ans avec un IMC inférieur au 25^{ème} percentile ont reçu un support nutritionnel parentéral durant leur hospitalisation. Il n'y a pas de corrélation avec l'existence d'une mucite, ni d'une neutropénie, ni avec la phase de traitement, ni avec le statut tumoral, pour la mise en place de ce support nutritionnel. En conséquence, nous pourrions considérer comme à risque d'infection à CD sévère les enfants très symptomatiques avec une diarrhée profuse, ainsi que l'ensemble des enfants de moins de 5 ans dont l'IMC est inférieur au 25^{ème} percentile. Pour ces enfants, il serait souhaitable que les symptômes s'amendent le plus rapidement possible, afin de ne pas dégrader ou déséquilibrer leur état nutritionnel précaire. Selon les données de la littérature, le traitement par métronidazole a un délai d'efficacité moyen plus long que la vancomycine. En conséquence, pour cette population d'enfants, il serait probablement licite d'utiliser la vancomycine orale en première intention. Si les prises orales sont difficiles, du fait de nausée, d'un refus, d'une anorexie, de troubles de l'oralité, d'une grande asthénie ou d'une mucite, nous pourrions proposer la mise en place d'une sonde nasogastrique, ou l'adjonction d'un traitement parentéral concomitant par métronidazole aux prises de vancomycine.

Les patients pour qui les infections à CD ont été les plus délétères sont sans aucun doute ceux pour qui il y a eu une répercussion sur le traitement oncologique. Or, ces patients font partie de ceux qui ont eu des récurrences symptomatiques itératives. Les recommandations chez l'adulte sont de traiter une première récurrence de façon identique au premier épisode ; seule une récurrence ultérieure fait modifier la prise en charge. Ce point est discutable pour nos patients : en effet, le risque de retentissement sur le traitement tumoral est alors de 23%, soit près d'un

patient sur quatre. Ce risque est-il acceptable ? D'autant que nous n'avons pas de moyen de prédire les récurrences ultérieures, ni de les prévenir, en raison de la poursuite nécessaire du traitement oncologique avec la toxicité hématologique qui en découle. Notre proposition est donc d'appliquer les recommandations de traitement des récurrences multiples dès la première récurrence symptomatique : un traitement séquentiel par vancomycine ou une association avec des immunoglobulines polyvalentes à 2 ou 3 reprises toutes les 3 semaines, pour les enfants dont le taux d'IgG résiduel est bas. L'administration de probiotiques est à débattre chez les patients les plus profondément immunodéprimés en raison du risque de bactériémie ou de fongémie. L'emploi de rifaximine ou autre rifamycine est une alternative, mais ne peut probablement pas être généralisé, car les souches de CD risquent d'acquérir une résistance secondaire. Il est à réserver aux récurrences ultérieures. La place de la fidaxomycine (DIFICLIR) qui a obtenu récemment l'AMM chez les patients âgés de plus de 18 ans aux Etats-Unis, au Canada, et en Europe, est à étudier spécifiquement chez l'enfant. La dose recommandée chez l'adulte est de 200mg x 2/jour. En France, la proposition actuelle est de limiter son usage à une prescription hospitalière. Elle a démontré sa non infériorité à la vancomycine dans le traitement des infections à CD, et paraît améliorer le taux de guérison lorsqu'un traitement antibiotique pour une coinfection est en cours (68). Cette dernière constatation pourrait être particulièrement intéressante pour nos patients qui ont pour la majorité reçu une antibiothérapie concomitante dans la prise en charge de leur aplasie fébrile. En diminuant le taux de récurrences (67),(104), la fidaxomycine pourrait être une alternative au traitement séquentiel par la vancomycine.

En ce qui concerne les études de transplantation fécale et le développement de vaccins, ils ne pourront faire partie du panel de traitement des enfants traités par chimiothérapie, en raison du risque infectieux majeur lié à la première technique, et de la probable inefficacité de la deuxième dans ce contexte d'immunosuppression. Seules les immunoglobulines spécifiques

anti-toxines A et B, en cours de validation, pourront éventuellement présenter un intérêt pour notre population de patients.

Nous résumons donc dans le schéma suivant nos propositions pour la prise en charge des infections à CD de l'enfant traité pour un cancer ; il serait souhaitable qu'elles fassent l'objet d'une évaluation prospective.

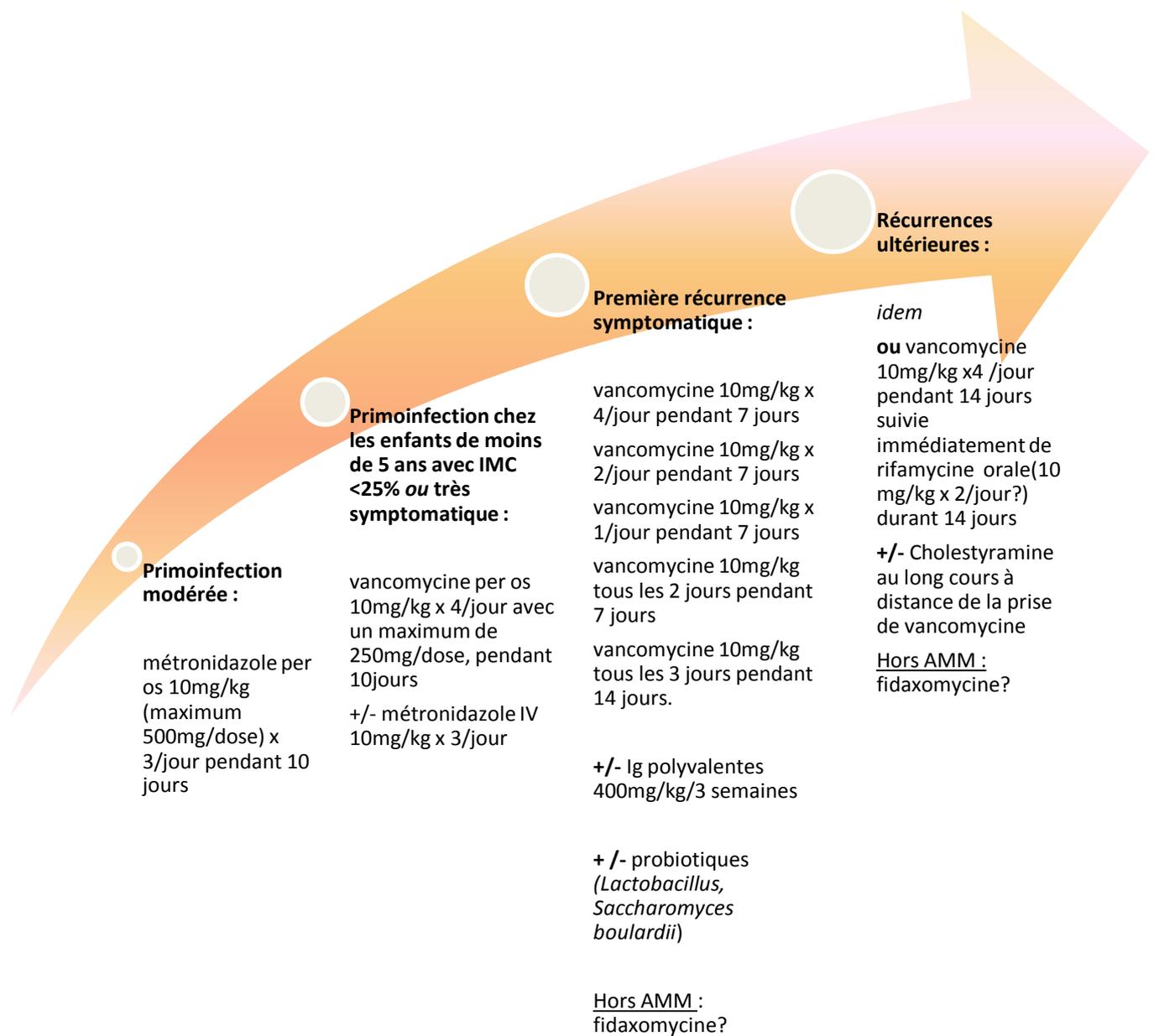


Figure 20. Proposition d'un organigramme de traitement.

CONCLUSION

Les infections à *Clostridium difficile* ont une incidence notable dans notre service d'onco-hématologie pédiatrique. Elles touchent des enfants atteints de pathologies sévères lourdement traités, avec une place prépondérante pour les neuroblastomes métastatiques. Les enfants sauf les nourrissons ont souvent eu une longue durée d'hospitalisation préalable et des antibiothérapies répétées. Ils sont majoritairement neutropéniques au moment de la primo-infection.

Si elles ne mettent pas en jeu le pronostic vital des enfants dans la plupart des cas, ces infections sont associées à un taux de récurrences élevé (45% des patients), multiples dans un tiers des cas, et peuvent alors avoir un impact péjoratif sur le bon déroulement du traitement antitumoral (dans 10% des cas). Nous n'avons pas mis en évidence de facteur prédictif de ces récurrences.

De nouvelles molécules antibiotiques, et des techniques d'immunisation active ou passive sont en développement. Malheureusement, elles ne sont pas encore étudiées chez l'enfant, et il faudra attendre plusieurs années avant de pouvoir définir leur place et les prescrire dans un cadre réglementaire en pédiatrie.

Nous avons proposé un organigramme de traitement des infections à *Clostridium difficile* de l'enfant traité pour un cancer fondé sur la revue de la littérature et sur l'expérience de notre service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy. Il serait souhaitable de valider ce schéma de prise en charge par une étude prospective.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995 Aug;16(8):459–77.
2. Lo Vecchio A, Zacur GM. Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2012 Jan;28(1):1–9.
3. Effectiveness of Early Diagnosis, Prevention, and Treatment of Clostridium difficile Infection - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2012 Feb 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83519/>
4. 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 Nov 3;365(18):1693–703.
5. Enoch DA, Butler MJ, Pai S, Aliyu SH, Karas JA. Clostridium difficile in children: Colonisation and disease. *Journal of Infection*. 2011 Aug;63(2):105–13.
6. Kim J, Shaklee JF, Smathers S, Prasad P, Asti L, Zoltanski J, et al. Risk Factors and Outcomes Associated With Severe Clostridium difficile Infection in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012 Feb;31(2):134–8.
7. Hall IC. Intestinal flora in new-born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1935 Feb 1;49(2):390.
8. Smith LD, King EO. Occurrence of Clostridium difficile in infections of man. *J. Bacteriol*. 1962 Jul;84:65–7.
9. Hamre DM, Rake G, McKee CM, MacPhillamy HB. The Toxicity of Penicillin As Prepared for Clinical Use. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1943;206(5).
10. Finney J. Gastro-enterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus.
11. Childs SB, Beatty EC. Fatal enteritis : Relation to Antibiotic Therapy. *Archives of Surgery*. 1954 Apr 1;68(4):486–90.
12. My K, Wh H. Staphylococcal enterocolitis--treatment with oral vancomycin. *Annals of internal medicine*. 1966 Jul;65(1):1.
13. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann. Intern. Med*. 1974 Oct;81(4):429–33.
14. Bartlett JG. Commentary : Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL. Clindamycin-Associated Colitis Due to a Toxin-Producing Species of Clostridium in Hamsters. *J Infect Dis* 1977;136:701. *J Infect Dis*. 2004 Jul 1;190(1):202–9.
15. Green RH. The association of viral activation with penicillin toxicity in guinea pigs and hamsters. *Yale J Biol Med*. 1974 Sep;47(3):166–81.

16. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N. Engl. J. Med.* 1978 Mar 9;298(10):531-4.
17. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008 Jan 15;46 Suppl 1:S4-11.
18. Hafiz S, Oakley CL. *Clostridium difficile*: isolation and characteristics. *J. Med. Microbiol.* 1976 May;9(2):129-36.
19. Shaughnessy MK, Micielli RL, DePestel DD, Arndt J, Strachan CL, Welch KB, et al. Evaluation of hospital room assignment and acquisition of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011 Mar;32(3):201-6.
20. Burns DA, Heap JT, Minton NP. *Clostridium difficile* spore germination: an update. *Res. Microbiol.* 2010 Nov;161(9):730-4.
21. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 1989 Jan 26;320(4):204-10.
22. Cohen SH, Gerding DN, Stuart Johnson M, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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) •. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2010 May 1;31(5):431-55.
23. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current Status of *Clostridium difficile* Infection Epidemiology. *Clin. Infect. Dis.* 2012 Aug;55 Suppl 2:S65-70.
24. Davies AH, Roberts AK, Shone CC, Acharya KR. Super toxins from a super bug: structure and function of *Clostridium difficile* toxins. *Biochemical Journal.* 2011 Jun 15;436(3):517-26.
25. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* : more difficult than ever. *N. Engl. J. Med.* 2008 Oct 30;359(18):1932-40.
26. Eckert C, Barbut F. Infections à *Clostridium difficile*. *médecine/sciences.* 2010 Feb 15;26(2):153-8.
27. Shen A. *Clostridium difficile* toxins: mediators of inflammation. *J Innate Immun.* 2012;4(2):149-58.
28. Ng J, Hirota SA, Gross O, Li Y, Ulke-Lemee A, Potentier MS, et al. *Clostridium difficile* toxin-induced inflammation and intestinal injury are mediated by the inflammasome. *Gastroenterology.* 2010 Aug;139(2):542-552, 552.e1-3.
29. Jarchum I, Liu M, Lipuma L, Pamer EG. Toll-like receptor 5 stimulation protects mice from acute *Clostridium difficile* colitis. *Infect. Immun.* 2011 Apr;79(4):1498-503.
30. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet.* 1998 Feb 28;351(9103):633-6.
31. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet.* 2001 Jan 20;357(9251):189-93.

32. 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 Aug 1;45(3):302–7.
33. Kawamoto S, Horton KM, Fishman EK. Pseudomembranous Colitis: Spectrum of Imaging Findings with Clinical and Pathologic Correlation¹. *Radiographics.* 1999 Jul 1;19(4):887–97.
34. Masciullo V, Mainenti S, Lorusso D, Margariti PA, Scambia G. Lethal *Clostridium difficile* Colitis Associated with Paclitaxel and Carboplatin Chemotherapy in Ovarian Carcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Obstetrics and Gynecology International.* 2010;2010:1–3.
35. Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. *The American Journal of Gastroenterology.* 2000;95(11):3137–41.
36. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.* 2005 Dec 8;353(23):2442–9.
37. Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin. Infect. Dis.* 1993 Jul;17(1):109–13.
38. Miller SD, Koornhof HJ. *Clostridium difficile* colitis associated with the use of antineoplastic agents. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1984 Feb;3(1):10–3.
39. Morales Chamorro R, Serrano Blanch R, Méndez Vidal MJ, Gómez España MA, Rubio Pérez MJ, de la Haba Rodríguez JR, et al. Pseudomembranous colitis associated with chemotherapy with 5-fluorouracil. *Clin Transl Oncol.* 2005 Jul;7(6):258–61.
40. Emoto M, Kawarabayashi T, Hachisuga MD, Eguchi F, Shirakawa K. *Clostridium difficile* colitis associated with cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 1996 Jun;61(3):369–72.
41. Ansari J, Choo B, Fernando I. Fatal *Clostridium difficile* infection associated with vinorelbine chemotherapy: case report and literature review. *J. Infect. Chemother.* 2010 Jun;16(3):210–2.
42. Jarvis B, Shevchuk YM. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea associated with mitoxantrone and etoposide: a case report and review. *Pharmacotherapy.* 1997 Jun;17(3):606–11.
43. Chang AY, Hui L, Asbury R, Boros L, Garrow G, Rubins J. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) in metastatic and refractory breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1999;44 Suppl:S26–28.
44. Ramos A, Martínez-Taboada VM, Fito C, Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada VM. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in rheumatoid arthritis patients who are receiving therapy with low-dose chlorambucil. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov;40(11):2090–1.
45. Tsujimura H, Sakai C, Ishii A, Takagi T, Kumagai K. Fatal fulminant *Clostridium difficile* colitis during CHOP therapy for lymphoma: an autopsy case. *Intern. Med.* 2007;46(7):401–4.

46. Chopra T, Alangaden GJ, Chandrasekar P. Clostridium difficile infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Oct;8(10):1113–9.
47. Gorschlüter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, et al. Clostridium difficile Infection in Patients with Neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001 Sep 15;33(6):786–91.
48. Castagnola E, Battaglia T, Bandettini R, Caviglia I, Baldelli I, Nantron M, et al. Clostridium difficile-associated disease in children with solid tumors. *Support Care Cancer.* 2009 Mar;17(3):321–4.
49. BURGNER D, SIARAKAS S, EAGLES G, MCCARTHY A, BRADBURY R, STEVENS M. A prospective study of Clostridium difficile infection and colonization in pediatric oncology patients. *Journal December 1997.* 1997;16(12):1131–4.
50. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, Helsing L, Scanlon P, Potter-Bynoe G, et al. Epidemiology and risk factors for Clostridium difficile infection in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011 Jul;30(7):580–4.
51. Tai E, Richardson LC, Townsend J, Howard E, McDonald LC. Clostridium difficile infection among children with cancer. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011 Jul;30(7):610–2.
52. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Dworkin MS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992–2002. *Clin. Infect. Dis.* 2005 Dec 1;41(11):1621–7.
53. Thibault A, Miller MA, Gaese C. Risk factors for the development of Clostridium difficile-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1991 Jun;12(6):345–8.
54. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of Clostridium difficile and Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann. Intern. Med.* 1998 Dec 15;129(12):1012–9.
55. Shah S, Lewis A, Leopold D, Dunstan F, Woodhouse K. Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. *QJM.* 2000 Mar;93(3):175–81.
56. Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, Borek AP, Hargrove JT, Carroll KC. Effective detection of toxigenic Clostridium difficile by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *J. Clin. Microbiol.* 2006 Mar;44(3):1145–9.
57. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerging Infect. Dis.* 2006 Mar;12(3):409–15.
58. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011 Apr;32(4):387–90.
59. Pokorn M, Radsel A, Cizman M, Jereb M, Karner P, Kalan G, et al. Severe Clostridium difficile-associated disease in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008 Oct;27(10):944–6.
60. Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. Clostridium difficile infections among hospitalized children, United States, 1997–2006. *Emerging Infect. Dis.* 2010 Apr;16(4):604–9.

61. Chen KT, Stephens DJ, Anderson E, Acton R, Saltzman D, Hess DJ. Clostridium difficile infection in the pediatric surgery population. *J. Pediatr. Surg.* 2012 Jul;47(7):1385–9.
62. El-Mahallawy HA, El-Din NHA, Salah F, El-Arousy M, El-Naga SA. Epidemiologic profile of symptomatic gastroenteritis in pediatric oncology patients receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Apr;42(4):338–42.
63. Schuller I, Saha V, Lin L, Kingston J, Eden T, Tabaqchali S. Investigation and management of Clostridium difficile colonisation in a paediatric oncology unit. *Arch Dis Child.* 1995 Mar;72(3):219–22.
64. Alston WK, Ahern JW. Increase in the rate of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea during shortages of piperacillin-tazobactam and piperacillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004 Mar;53(3):549–50.
65. 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 Jun 1;40(11):1586–90.
66. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by Clostridium difficile: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1995 Oct;36(4):673–9.
67. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection. *New England Journal of Medicine.* 2011 Feb 3;364(5):422–31.
68. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2012 Feb [cited 2012 Feb 12]; Available from: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(11\)70374-7/abstract?rss=yes](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(11)70374-7/abstract?rss=yes)
69. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol J-F. Nitazoxanide versus vancomycin in Clostridium difficile infection: a randomized, double-blind study. *Clin. Infect. Dis.* 2009 Feb 15;48(4):e41–46.
70. Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea Episodes by Serial Therapy with Vancomycin and Rifaximin. *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 15;44(6):846–8.
71. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhündl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1996 May;22(5):813–8.
72. Bourgault A-M, Lamothe F, Loo VG, Poirier L. In vitro susceptibility of Clostridium difficile clinical isolates from a multi-institutional outbreak in Southern Québec, Canada. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006 Oct;50(10):3473–5.
73. Noren T, Wullt M, Akerlund T, Back E, Odenholt I, Burman LG. Frequent Emergence of Resistance in Clostridium difficile during Treatment of C. difficile-Associated Diarrhea with Fusidic Acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2006 Aug 28;50(9):3028–32.

74. Herpers BL, Vlaminckx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, et al. Intravenous Tigecycline as Adjunctive or Alternative Therapy for Severe Refractory *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1732–5.
75. Bartlett JG. New antimicrobial agents for patients with *Clostridium difficile* infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2009 Jan;11(1):21–8.
76. Critchley IA, Green LS, Young CL, Bullard JM, Evans RJ, Price M, et al. Spectrum of activity and mode of action of REP3123, a new antibiotic to treat *Clostridium difficile* infections. *J. Antimicrob. Chemother*. 2009 May 1;63(5):954–63.
77. Mascio CTM, Mortin LI, Howland KT, Van Praagh ADG, Zhang S, Arya A, et al. In Vitro and In Vivo Characterization of CB-183,315, a Novel Lipopeptide Antibiotic for the Treatment of *Clostridium difficile*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2012 Jul 16 [cited 2012 Aug 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802252>
78. Moncino MD, Falletta JM. Multiple relapses of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a cancer patient. Successful control with long-term cholestyramine therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992 Nov;14(4):361–4.
79. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamier, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis*. 2006 Aug 15;43(4):411–20.
80. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005 Mar 1;21(5):583–90.
81. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD004611.
82. 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 Jun 22;271(24):1913–8.
83. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect. Immun*. 1999 Jan;67(1):302–7.
84. Thygesen JB, Glerup H, Tarp B. *Saccharomyces boulardii* fungemia caused by treatment with a probioticum. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2012 [cited 2012 Aug 19];2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22605806>
85. Mehta A, Rangarajan S, Borate U. A cautionary tale for probiotic use in hematopoietic SCT patients—*Lactobacillus acidophilus* sepsis in a patient with mantle cell lymphoma undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. 2012 Aug 13 [cited 2012 Aug 19]; Available from: <http://www.nature.com.gate2.inist.fr/bmt/journal/vaop/ncurrent/full/bmt2012153a.html>
86. Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC. Fecal Bacteriotherapy for Relapsing *Clostridium difficile* Infection in a Child: A Proposed Treatment Protocol. *Pediatrics*. 2010 Jul 1;126(1):e239–e242.

87. Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Dig. Dis. Sci.* 2011 Jan;56(1):19–26.
88. McPherson S, Rees CJ, Ellis R, Soo S, Panter SJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis. Colon Rectum.* 2006 May;49(5):640–5.
89. 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 Jan 21;362(3):197–205.
90. Péchiné S, Janoir C, Boureau H, Gleizes A, Tsapis N, Hoys S, et al. Diminished intestinal colonization by *Clostridium difficile* and immune response in mice after mucosal immunization with surface proteins of *Clostridium difficile*. *Vaccine.* 2007 May 16;25(20):3946–54.
91. Lamontagne F, Labbé A-C, Haecck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann. Surg.* 2007 Feb;245(2):267–72.
92. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel H-M, Schwamborn D, et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect. Dis.* 2008;8:70.
93. Oskarsdóttir S, Mellander L, Márky I, Seeberg S. *Clostridium difficile* in children with malignant disease. *Pediatr Hematol Oncol.* 1991 Sep;8(3):269–72.
94. Goldman WM, Aviccoli AS, Lutwick S. *Clostridium difficile* colitis. *N. Engl. J. Med.* 1994 Jun 16;330(24):1755.
95. Benson L, Song X, Campos J, Singh N. Changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease in children. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Nov;28(11):1233–5.
96. Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. *Clostridium difficile*--associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin. Infect. Dis.* 2007 Dec 15;45(12):1543–9.
97. Wolfhagen MJ, Meijer K, Fluit AC, Torensma R, Bruinsma RA, Fleer A, et al. Clinical significance of *Clostridium difficile* and its toxins in faeces of immunocompromised children. *Gut.* 1994 Nov;35(11):1608–12.
98. Brito GAC, Sullivan GW, Ciesla WP Jr, Carper HT, Mandell GL, Guerrant RL. *Clostridium difficile* toxin A alters in vitro-adherent neutrophil morphology and function. *J. Infect. Dis.* 2002 May 1;185(9):1297–306.
99. Modi N, Gulati N, Solomon K, Monaghan T, Robins A, Sewell HF, et al. Differential Binding and Internalization of *Clostridium difficile* Toxin A by Human Peripheral Blood Monocytes, Neutrophils and Lymphocytes. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2011 Sep 1;74(3):264–71.
100. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J. Hosp. Infect.* 2008 Dec;70(4):298–304.

101. Morinville V, McDonald J. Clostridium difficile-associated diarrhea in 200 Canadian children. *Can. J. Gastroenterol.* 2005 Aug;19(8):497–501.
102. Morinville V, McDonald J. Clostridium difficile-associated diarrhea in 200 Canadian children. *Can. J. Gastroenterol.* 2005 Aug;19(8):497–501.
103. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002 Jul;97(7):1769–75.
104. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, et al. Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2011 Dec 20;155(12):839–47.

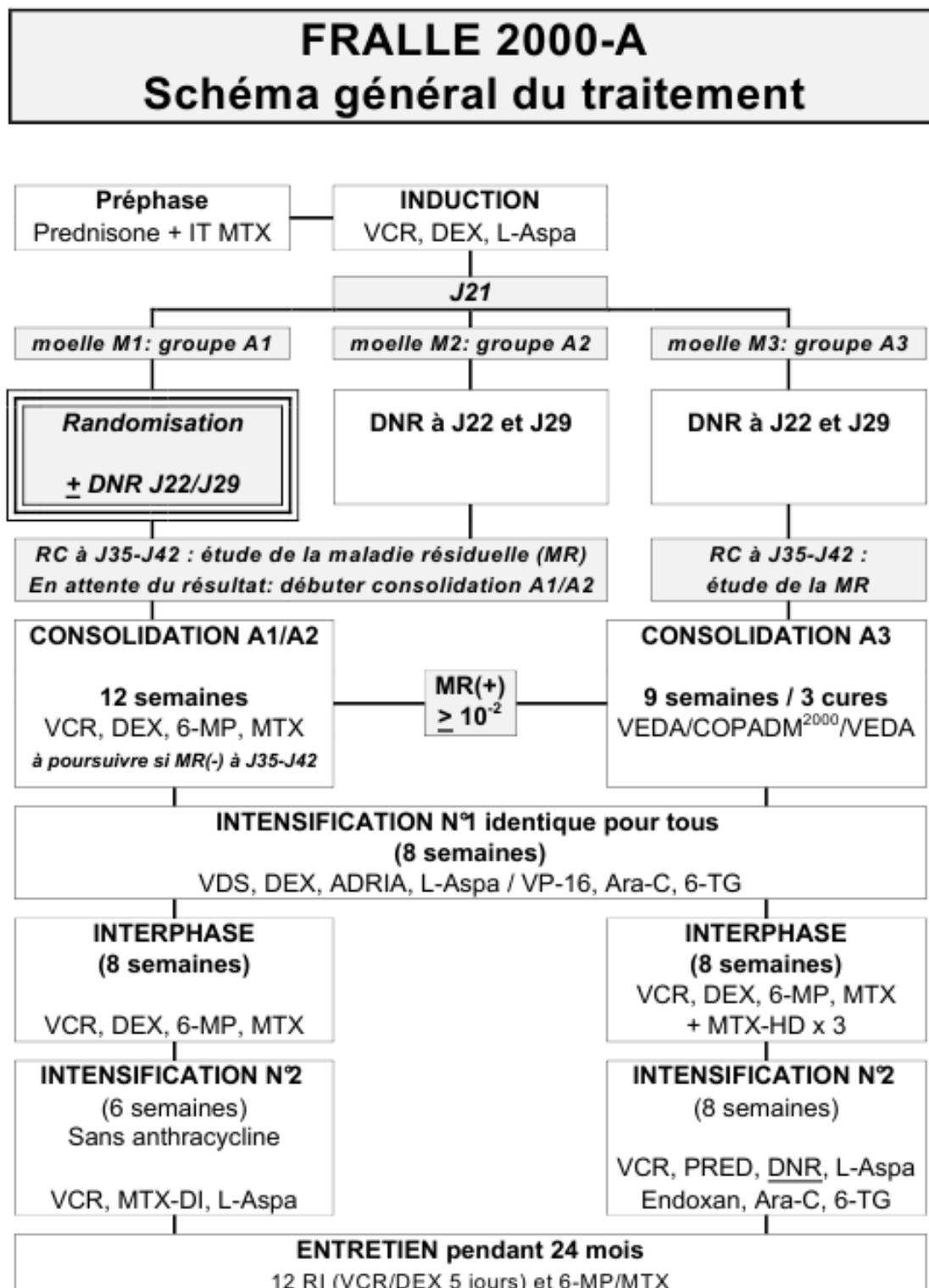
ANNEXES

ANNEXE 1 : NIVEAUX DE PREUVES

Catégorie et grade	Définition
Force de recommandation	
A	Niveau satisfaisant de preuve pour émettre une recommandation d'usage ou de non usage
B	Niveau modéré de preuve
C	Faible niveau de preuve
Qualité	
I	Au moins un essai randomisé contrôlé
II	Pas d'essai randomisé, mais études cas-témoins ou de cohorte, de préférence multicentrique
III	Opinions d'autorités reconnues issues de l'expérience clinique, d'études descriptives ou de rapports d'experts

Définition des niveaux de preuves employés dans les recommandations de bonnes pratiques émises par les sociétés américaines SHEA et IDSA, « 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) », Infection Control and Hospital Epidemiology, mai 2010.

PROCOLES FRALLE 2000 A ET BT DU TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUËS
LYMPHOBLASTIQUES



FRALLE 2000-BT. Groupe B

**PREPHASE : J1-J7 PREDNISONE + IT
MTX**

J8-J21 : INDUCTION COMMUNE VCR, PRED, DNR (J8, J15), L-Aspa x 6 (J8 - J20)

GROUPE B1

Suite de l'INDUCTION

VCR , PRED + DNR à J22
+ L-Aspa x 3 (J22 à J26)

NB : Si MRD à J35-42 $\geq 10^{-2}$, passer en B2

GROUPE B2

Suite de l'INDUCTION

VCR, PRED + DNR à J22 et à J23
+ L-ASPA x 3 (J22-J26) + ENDOXAN (J22)

CONSOLIDATION (8 semaines)

VP16, ARAC, 6TG puis VCR, PRD, 6MP, MTX
+ 2 cures de MTX-HD (5.000 mg/m²)

CONSOLIDATION (9 semaines)

3 cures : VEDA, COPADM²⁰⁰⁰, VEDA

INTENSIFICATION n°1 (8 semaines) VDS, ADRIA, PRED, L-Aspa puis 6-TG, AraC, VP-16

INTERPHASE (8 semaines)

VCR, PRED, 6-MP, MTX
+ 2 cures de MTX-HD (5.000 mg/m²)

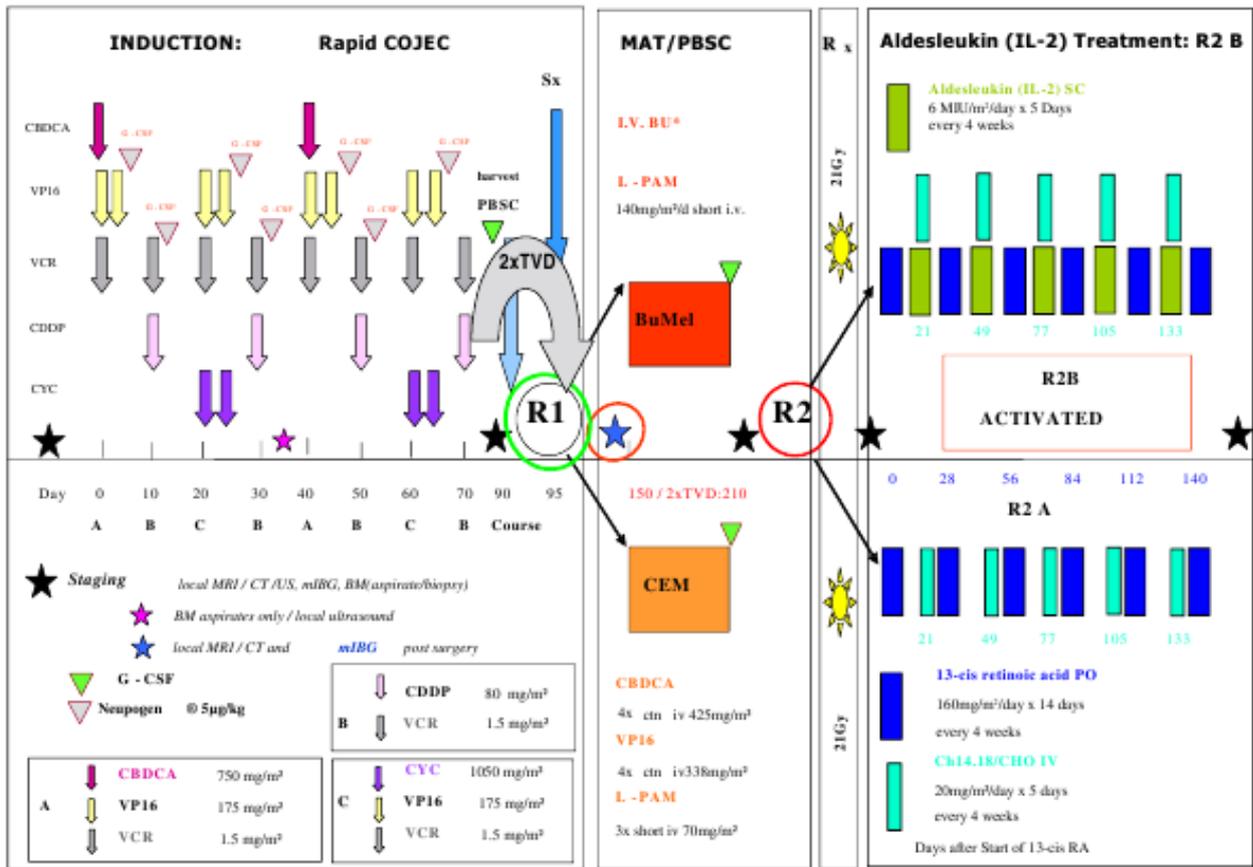
INTERPHASE (8 semaines)

VCR, PRED, 6-MP, MTX
+ 3 cures de MTX-HD (5.000 mg/m²)
IRRADIATION 18 Gy jusqu'à C2

INTENSIFICATION n°2 (8 semaines) VCR, PRED, DNR, L-ASPA puis 6-TG, Endoxan, AraC

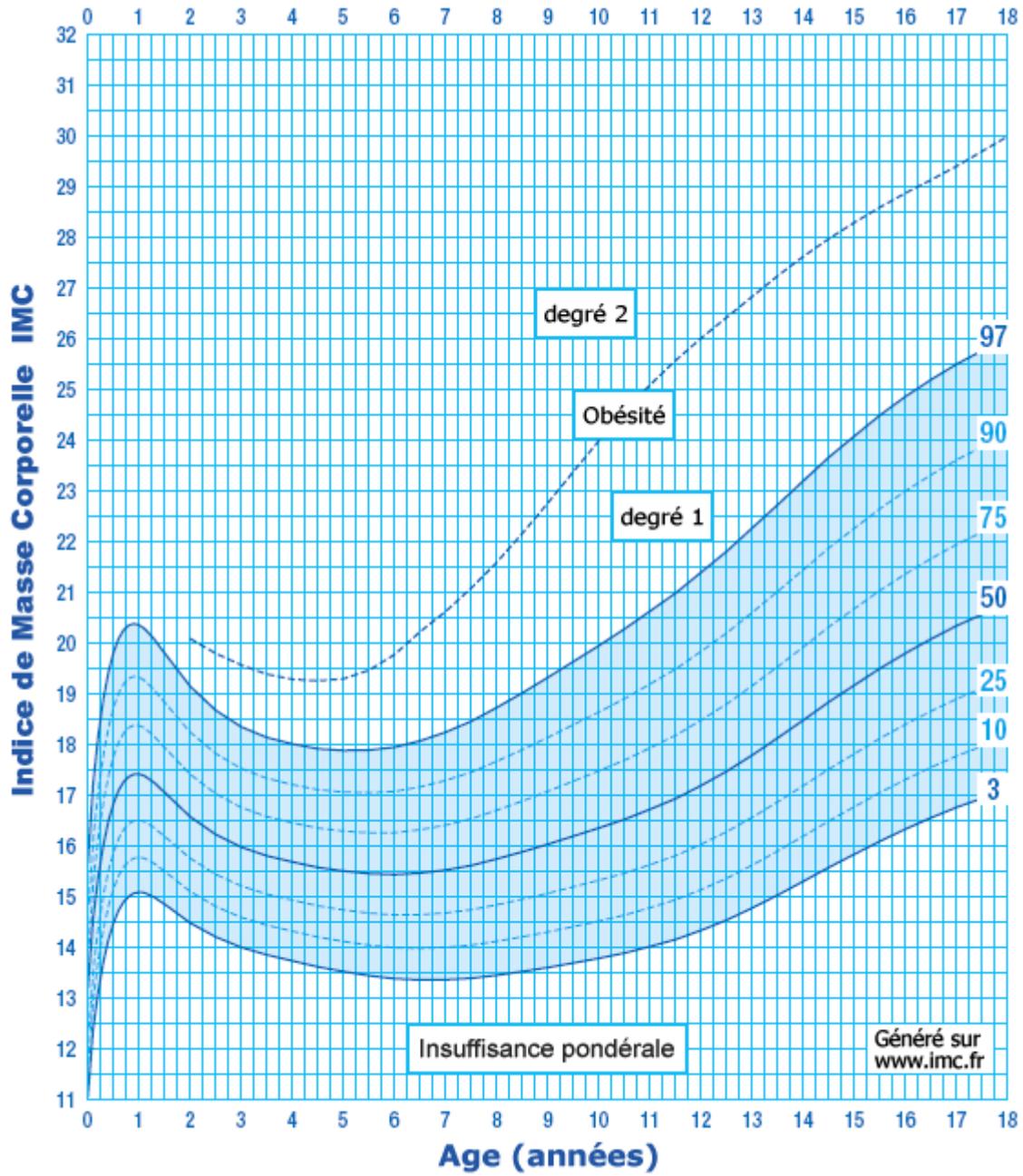
ENTRETIEN 24 mois 6-MP + MTX avec 12 RI : VCR + PRED

PROTOCOLE HRNBL01 DU TRAITEMENT DES NEUROBLASTOMES DE HAUT RISQUE

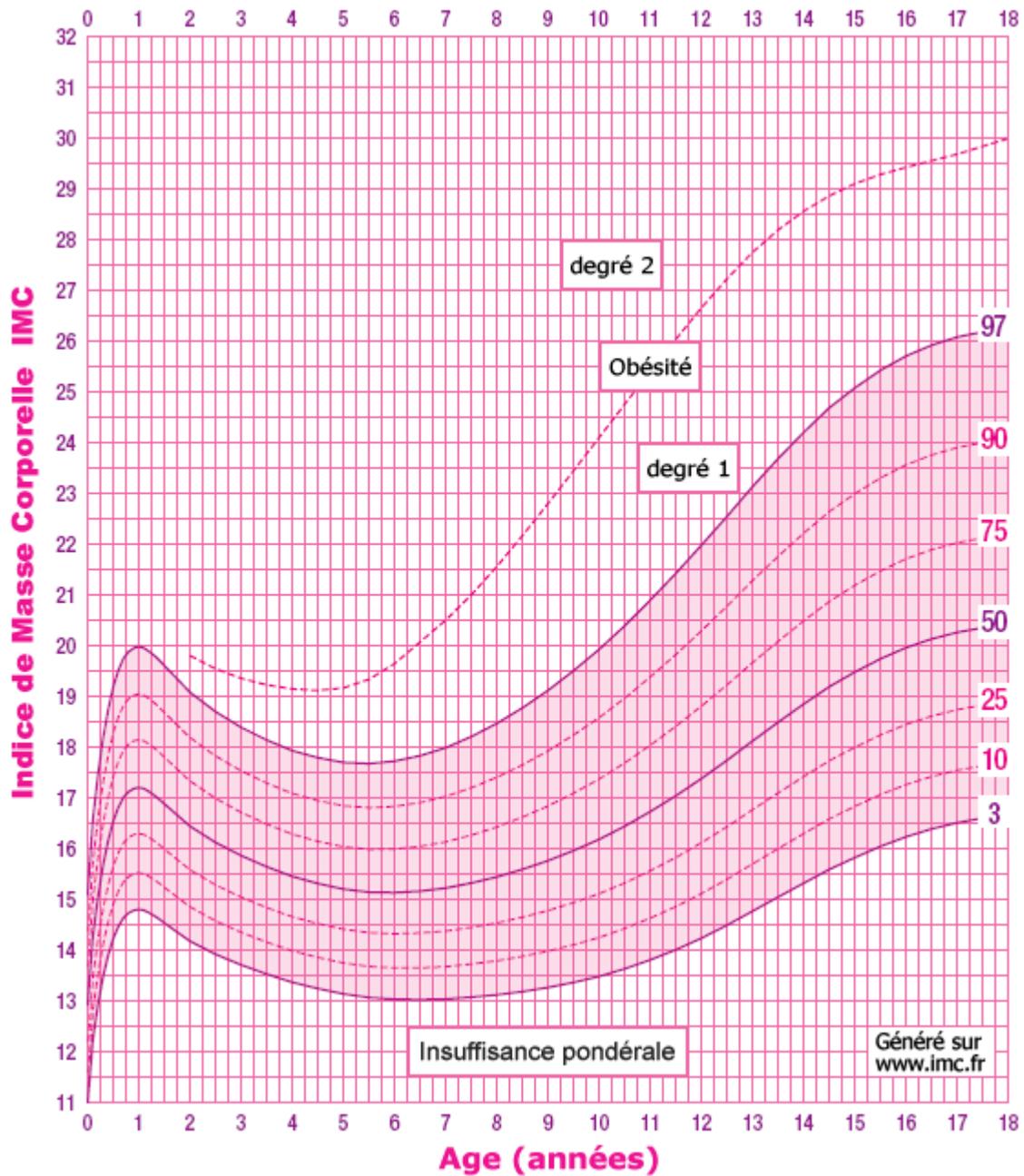


ANNEXE 3

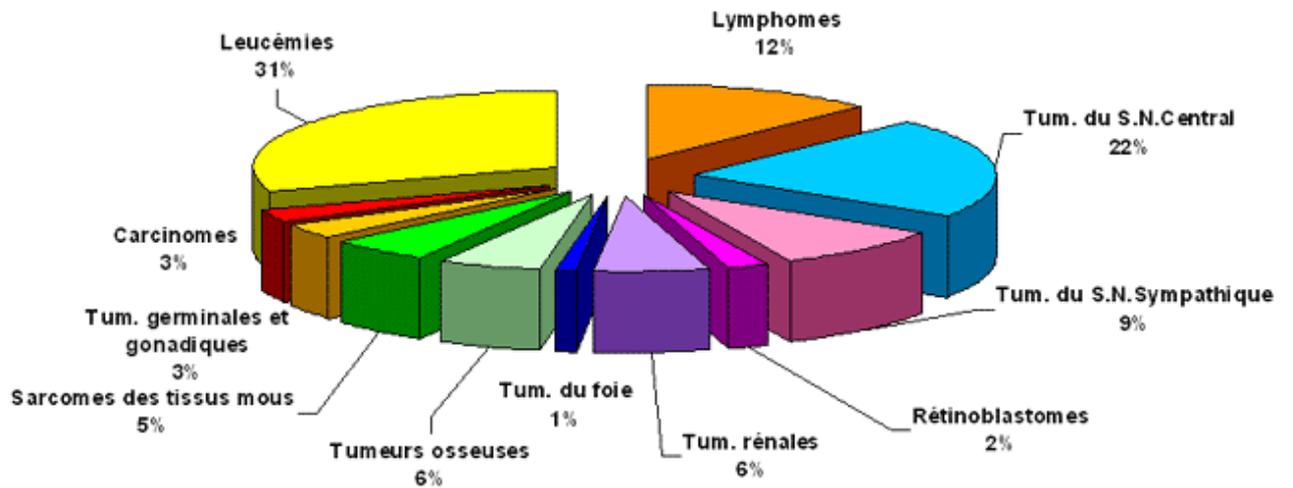
COURBES D'IMC CHEZ LE GARÇON



COURBES D'IMC CHEZ LA FILLE



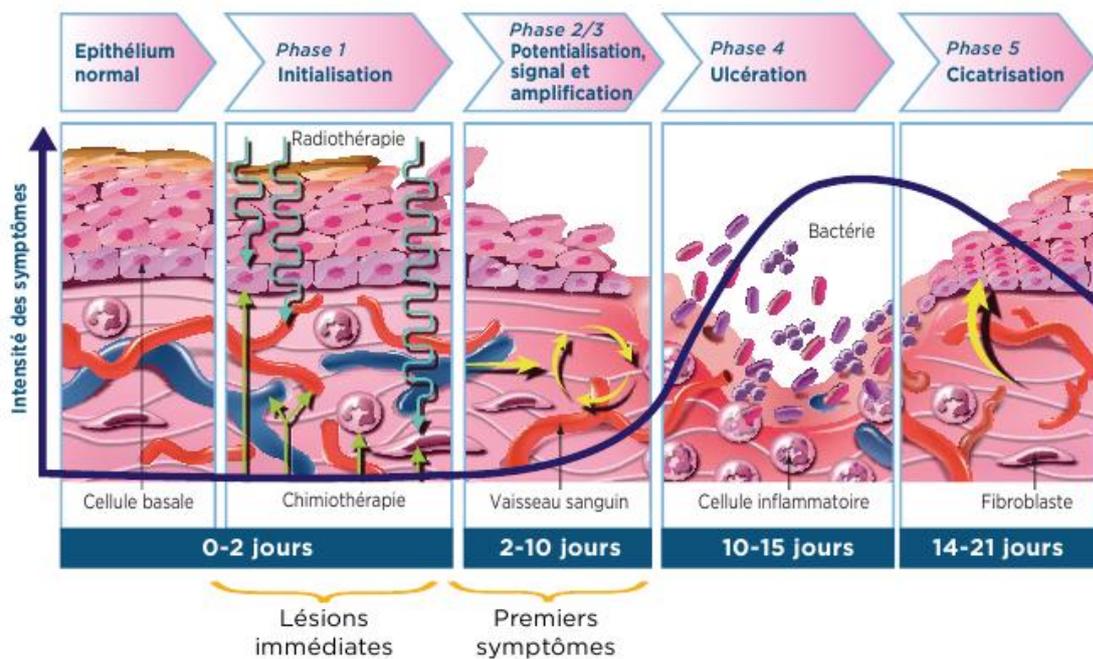
ANNEXE 4. REPARTITION PAR GROUPES DIAGNOSTIQUES DES CANCERS DE L'ENFANT, D'APRES LE REGISTRE NATIONAL DES TUMEURS SOLIDES DE L'ENFANT (RNTSE).



ANNEXE 5. CLASSIFICATION ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MUCITE

Grade 0:	absence
Grade 1:	douleurs dans la bouche, érythème
Grade 2:	érythème buccal, ulcérations, le patient peut ingérer des aliments solides
Grade 3:	ulcérations buccales, le patient peut ingérer uniquement des aliments liquides
Grade 4:	l'alimentation par voie orale n'est pas possible

Classification d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 1979.



Physiopathologie d'après la Société Américaine de Cancérologie (American Cancer Society)

RÉSUMÉ

L'incidence et la sévérité des infections à *Clostridium difficile* (CD) sont en augmentation depuis 10 ans. Si l'innocuité de CD a longtemps été décrite chez l'enfant, son épidémiologie se modifie avec une augmentation parallèle d'infections graves en pédiatrie, même s'il existe peu d'études à ce sujet.

Nous avons réalisé un relevé des infections à CD chez les enfants traités dans le service d'oncohématologie pédiatrique du CHU de Nancy de janvier 2008 à mai 2011. Il y a eu 48 échantillons positifs pour 30 patients. Nous avons décrit ces cas, et analysé les facteurs de risque de complications et de récurrences.

Si les infections à CD ne mettent pas en jeu le pronostic vital dans la plupart des cas, nous avons observé un taux de récurrences élevé (45% des patients), multiples dans un tiers des cas, avec parfois un impact péjoratif sur le déroulement du traitement antitumoral.

De nombreuses molécules sont en développement, et il existe de récentes recommandations de traitement des infections à CD de l'adulte. Ces recommandations doivent-elles être suivies chez l'enfant ? Sont-elles applicables en onco-hématologie pédiatrique ? Nous avons proposé un organigramme de traitement des infections à *Clostridium difficile* de l'enfant traité pour un cancer fondé sur la revue de la littérature et sur l'expérience de notre service d'oncohématologie pédiatrique du CHU de Nancy.

TITRE EN ANGLAIS :

Clostridium Difficile Infections in pediatric onco-hematology patients : Nancy University Hospital experience, from 2008 to 2011.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2012

MOTS CLEFS : Clostridium difficile, cancers, enfants, récurrences, complications

INTITULÉ ET ADRESSE :

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