



Infections à *Clostridium difficile*: spécificités chez le sujet âgé

Rev Med Suisse 2013; 9: 2044-8

B. Castrillon
Ohanessian
S. Harbarth
V. Prendki

Clostridium difficile infections, specific issues in the elderly

Clostridium difficile is a well-established cause of infectious nosocomial diarrhea in adults. Each time diarrhea is observed in a patient receiving antibiotic treatment, *Clostridium colitis* should be suspected; diagnosis should be confirmed by the identification of toxin in the patient's stools. Its incidence is increasing due to growing use of several classes of antibiotics, and is associated with a high relapse rate and a significant case-fatality rate. The elderly are particularly at risk for this type of infection. Recent developments include the occurrence of epidemics in restricted communities and settings and the appearance of new virulent strains of this pathogen (especially PCR Ribotype 027). Vancomycin should be preferred over metronidazole in severe cases of diarrhea. New treatments are currently being tested and evaluated. Prevention remains a priority; high standards of hygiene and careful attention to the judicious prescription of antibiotics are crucial in this regard.

Clostridium difficile est responsable de diarrhées infectieuses nosocomiales chez l'adulte. Le diagnostic de colite à *Clostridium* est à évoquer pour toute diarrhée associée aux antibiotiques et à confirmer par la recherche de toxines dans les selles. Son incidence est en augmentation devant l'utilisation croissante de certains antibiotiques, avec un taux de récives élevé et une mortalité non négligeable. La personne âgée est particulièrement vulnérable à cette infection. On assiste actuellement à l'apparition d'épidémies en milieu communautaire et de souches plus virulentes (PCR-ribotype 027). La vancomycine est à préférer au métronidazole en cas de forme sévère, mais de nouvelles substances thérapeutiques sont en cours d'évaluation. La prévention de la transmission reste primordiale avec une hygiène irréprochable et une prescription d'antibiotiques réfléchie.

INTRODUCTION

Clostridium difficile (Cd) a été décrit pour la première fois en 1935 par Hall et O'Toole et sa responsabilité dans les colites pseudo-membraneuses a été démontrée en 1978.¹ L'intérêt qu'il suscite est croissant au vu de son rôle dans les diarrhées infectieuses nosocomiales et l'émergence de clones virulents (ribotype 027). La population gériatrique est la plus touchée par cette infection en raison de sa vulnérabilité avec une morbi-mortalité considérable. Les recommandations thérapeutiques mettent le métronidazole et la vancomycine en première ligne mais de nouveaux traitements prometteurs sont en cours d'évaluation.

VIGNETTE CLINIQUE

Un patient de 80 ans est hospitalisé suite à un accident vasculaire cérébral. L'évolution est marquée par l'apparition d'un état fébrile d'origine indéterminée. En raison de fausses routes à répétition, une antibiothérapie par co-amoxicilline est introduite. Par ailleurs, une alimentation entérale est débutée. Le patient développe des diarrhées abondantes sans douleur abdominale ni état fébrile. Le débit de l'alimentation entérale est ralenti, mais les diarrhées persistent. Une colite à Cd est suspectée et on se pose la question de la meilleure prise en charge.

PATHOGÉNIE

Cd est un bacille Gram positif anaérobie, sporulé et producteur de toxines. Les spores sont sécrétées dans les selles d'un individu infecté (mais aussi dans une moindre mesure via un patient asymptomatique)² et se transmettent par voie féco-orale. Elles sont très résistantes et peuvent survivre longtemps dans l'environnement.

La pathogenèse peut être divisée en deux étapes:

1. une perturbation de la flore digestive souvent liée à une antibiothérapie qui



va permettre au Cd de coloniser le tube digestif, et ce jusqu'à trois mois après l'arrêt des antibiotiques.

2. La production de toxines A et B qui sont dotées de propriétés entéro et cytotoxiques. Celles-ci détruisent les jonctions serrées des entérocytes aboutissant à leur nécrose.^{3,4} 6 à 10% des souches possèdent une autre toxine dite binaire qui augmente les effets des deux premières et serait associée à des formes sévères.³

Des facteurs liés à l'hôte jouent également un rôle dans la pathogenèse car les patients porteurs de faibles taux d'anticorps sériques antitoxines A sont plus à risque de développer une infection.³

ÉPIDÉMIOLOGIE

On retrouve des souches de Cd non toxigènes dans la flore normale des nouveau-nés et chez 2% de la population saine. Cette proportion s'élève à 20% des personnes hospitalisées et 50% des patients en long séjour.² La colite à Cd (cCd) est l'infection nosocomiale la plus fréquente avec plus de 25 000 cas par an en Angleterre. Elle est en constante augmentation avec une incidence qui a quintuplé en dix ans au Québec, avec une augmentation des cas sévères (de 7 à 18%) et des décès (de 4,7 à 13,8%),⁵ en lien avec l'apparition de clones hypervirulents.⁶ Cette infection, qui était principalement intrahospitalière, commence à se répandre dans les milieux communautaires, en particulier en long séjour (EMS).⁷ Sa dispersion facile s'explique par la résistance des spores dans l'environnement (jusqu'à 40 jours), la promiscuité et la fréquence du manuportage. Néanmoins, la typisation moléculaire a mis en évidence que la transmission était souvent imprévisible ou pouvait impliquer des porteurs sains non identifiés.⁸

Les principaux facteurs de risque de la cCd sont l'âge supérieur à 65 ans, la prescription d'une antibiothérapie et les antécédents d'hospitalisation (tableau 1).^{9,10} La classe, le nombre et la durée de l'antibiothérapie sont importants mais une simple antibioprofylaxie peut aussi amener à une cCd.

On parle de récurrence lorsque les symptômes de la première cCd ont totalement disparu et que de nouveaux symptômes apparaissent jusqu'à un mois après le traitement.¹ Le risque de récurrence s'élève à 10-25% en raison de la persistance de spores dans les diverticules intestinaux ou d'une infection par une nouvelle souche.¹¹ De plus, l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons empêche la destruction des spores par le suc gastrique et augmente le risque de récurrence (tableau 2).¹²

Tableau 1. Facteurs de risque de colite à *Clostridium difficile*^{9,10}

- Utilisation d'antibiotiques durant le dernier mois (molécules les plus en cause: céphalosporines de 2^e et 3^e générations, amoxicilline associée à l'acide clavulanique, clindamycine et fluoroquinolones)
- Hospitalisation récente
- Age supérieur à 65 ans
- Comorbidités sévères
- Utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons
- Immunosuppression
- Alimentation entérale
- Chirurgie gastro-intestinale récente
- Promiscuité avec une personne infectée par *Clostridium difficile*

Tableau 2. Facteurs de risque de récurrence de colite à *Clostridium difficile*^{9,10}

- Nombre de récurrences antérieures
- Nécessité d'une nouvelle antibiothérapie dans l'intervalle de quatre semaines
- Sexe féminin
- Age supérieur à 65 ans
- Comorbidités sévères associées (insuffisance rénale, maladie oncologique)
- Utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons
- Acquisition de la maladie initiale en milieu hospitalier

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les symptômes liés à l'infection par Cd sont variés. Les diarrhées aqueuses sont les plus fréquentes, associées ou pas à des douleurs abdominales, une leucocytose et un état subfébrile. La colite pseudomembraneuse avec mise en évidence de pseudomembranes à l'endoscopie (plaques jaunes, friables au niveau du côlon) est plus grave. Le mégacôlon toxique (1-5% des cas) est considéré comme une urgence chirurgicale en raison d'un taux de mortalité très élevé (32 à 50%).¹¹ Il se manifeste par une distension colique majeure, associée à des diarrhées ou à un iléus, pouvant se compliquer d'un choc septique et d'une perforation colique. D'autres formes plus rares sont également décrites, comme des bactériémies, des abcès ou des arthrites réactionnelles. Le risque de développer une colite inflammatoire ou un côlon irritable après avoir eu une cCd augmente en raison de l'altération de la flore microbienne et de l'immunité innée.¹³

Les récurrences de cCd sont fréquentes et surviennent généralement dans les deux mois suivant la guérison (20% après un premier épisode et 60% après une première récurrence) (tableau 2).

DIAGNOSTIC

La cCd, dont le diagnostic est microbiologique, devrait être suspectée chez tout adulte présentant des diarrhées persistantes, associées à une prise d'antibiotiques (active ou récente). Actuellement, le gold standard reste la coproculture, qui met en évidence l'effet cytopathogène du Cd sur des cultures cellulaires. Néanmoins, en raison du délai des résultats, le diagnostic repose sur l'identification de toxines ou d'une souche toxigène de Cd dans les selles. Il est plus fréquent d'utiliser la PCR à la recherche des toxines A et B dans les selles avec une réponse rapide et de bonne sensibilité et spécificité.^{14,15} L'examen endoscopique permet également de poser le diagnostic de colite pseudomembraneuse mais est rarement utilisé en première intention car peu sensible et invasif.

TRAITEMENT

L'objectif est d'éradiquer le Cd et ses toxines, restaurer la flore intestinale et stimuler l'immunité spécifique anti-Cd si nécessaire. La réhydratation, la rééquilibration hydro-électrolytique et au mieux l'arrêt du traitement antibiotique, voire son remplacement par un antibiotique moins sélectif, sont les premières mesures à prendre. Il est recommandé



d'initier un traitement en attendant la confirmation par les examens complémentaires et d'éviter l'utilisation de l'opéramide et d'opiacés qui augmentent le risque de complications comme le mégacolon.¹¹ Le traitement initial de la cCd est une antibiothérapie orale pendant dix à quatorze jours par métronidazole ou vancomycine. La résistance in vitro à ces deux antibiotiques reste actuellement exceptionnelle en Suisse. Une efficacité identique a été démontrée pour les deux molécules mais on privilégie le métronidazole en première intention (faible coût et moindres risques d'apparition d'entérocoques résistant aux glycopeptides). Néanmoins, certaines études ont démontré que le risque de récurrence était diminué lors de l'utilisation de vancomycine, offrant un taux de réussites supérieur dans les formes sévères.^{16,17}

Il existe un score qui permet de coter la gravité de la colite¹⁶ et d'orienter la prescription thérapeutique (tableau 3, figure 1). Une colectomie subtotalaire peut être nécessaire en

Tableau 3. Score de gravité de la colite à *Clostridium difficile*¹⁶

Si ce score est supérieur ou égal à 2 points, l'atteinte est considérée comme sévère.

Score de gravité	Points
Age > 60 ans	1
Température > 38,3° C	1
Albumine sérique < 25 g/l	1
Globules blancs > 15 G/l	1
Preuve endoscopique d'une colite pseudomembraneuse	2

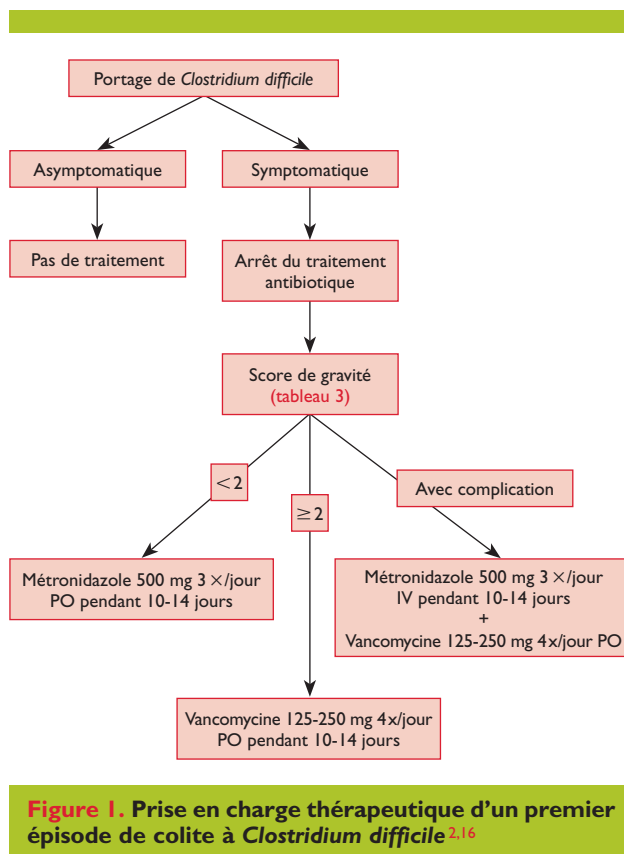


Figure 1. Prise en charge thérapeutique d'un premier épisode de colite à *Clostridium difficile*^{2,16}

cas d'aggravation malgré un traitement médical bien conduit. Seule l'amélioration des signes cliniques rend compte de l'efficacité du traitement avec résolution des diarrhées dans les 3-4 jours. La coproculture de contrôle pour vérifier la disparition de Cd est inutile.

De nombreux autres antibiotiques ont été testés avec un succès variable ou sont à l'essai (nitazoxanide, rifaximine). La fidaxomicine a prouvé son efficacité dans différentes études et vient d'être approuvée aux Etats-Unis et en Europe pour le traitement de la cCd récidivante selon le schéma suivant: 200 mg 2 x/jour pendant dix jours.¹⁷ Néanmoins, elle n'est pas encore disponible en Suisse (autorisation prévue au printemps 2014 selon le fabricant).

Il existe plusieurs approches non antibiotiques: des souches de *Saccharomyces boulardii* visent à éviter la survie des spores dans la flore intestinale mais les études manquent chez les patients immunodéprimés et très âgés. La transplantation fécale, qui consiste en l'instillation de matières fécales par voie naso-duodénale après un court traitement par vancomycine, afin de restaurer la flore fécale, a montré une efficacité supérieure à la vancomycine seule dans une étude randomisée récente.¹⁸ Néanmoins, des études supplémentaires, en particulier chez les patients fragiles, sont nécessaires et la fécalothérapie n'est pas réalisée de routine en Suisse. L'immunothérapie et les anticorps monoclonaux sont en cours d'étude.

En ce qui concerne les récurrences, il n'existe actuellement aucun consensus. Lors de la réapparition de symptômes digestifs après un épisode de cCd, il est recommandé de rechercher à nouveau le Cd dans les selles. Lors de la première récurrence, il est recommandé de traiter comme un premier épisode. A la deuxième récurrence, on essaiera un traitement par vancomycine à doses régressives afin d'atteindre les spores «cachées» dans les diverticules intestinaux (figure 2).¹⁹ La place des autres moyens thérapeutiques est à l'étude. La fidaxomicine pourrait être une bonne alternative car elle serait associée à un moindre risque de récurrence que la vancomycine dans une étude randomisée.²⁰

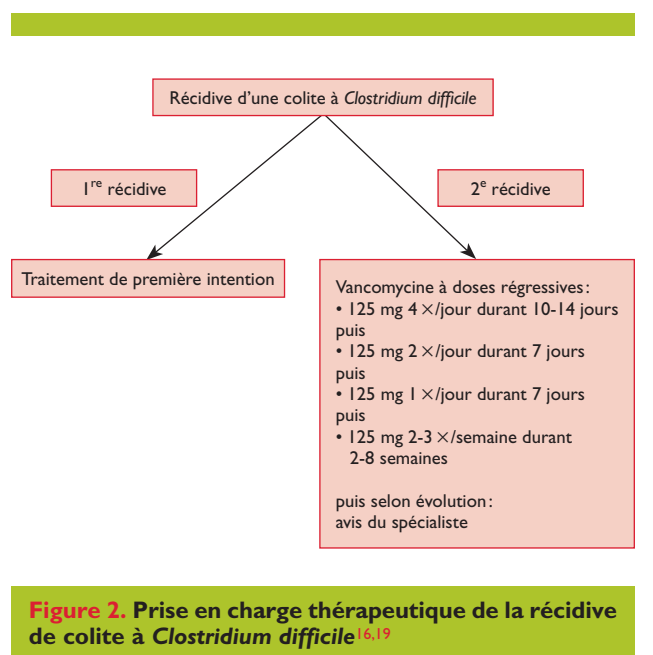


Figure 2. Prise en charge thérapeutique de la récurrence de colite à *Clostridium difficile*^{16,19}



PRÉVENTION

Les premières mesures sont directement liées au bon usage des antibiotiques. Il est recommandé de ne pas prescrire des antibiotiques inutilement ou trop longtemps, et de favoriser une antibiothérapie moins sujette à sélectionner le Cd (aminoglycosides, sulfonamides, macrolides, vancomycine ou tétracyclines).²¹ Les mesures d'hygiène sont capitales pour prévenir la transmission du germe: nettoyage de l'environnement à l'eau de Javel, isolement géographique du patient jusqu'à 48-72 heures après la fin des symptômes. De plus, l'utilisation de gants, blouse et matériel à usage unique et le lavage des mains à l'eau et au savon sont également obligatoires. Il est également déconseillé d'utiliser des thermomètres intrarectaux. Enfin, il faut informer les patients et éduquer le personnel.

SPÉCIFICITÉ DE LA PERSONNE ÂGÉE

Soixante-neuf pour cent des personnes de plus de 65 ans sont colonisées par des souches de Cd non toxigènes.² Tout comme pour les sujets jeunes, le nombre d'infections chez la personne âgée est en constante augmentation.²² Les personnes de plus de 65 ans ont plus de risque de développer une cCd (risque deux fois plus élevé dès 65 ans et six fois plus élevé dès 80 ans), avec une forme souvent plus sévère, un risque de récurrence plus élevé^{2,20} et une mortalité multipliée par quatre (93% des personnes décédées ont plus de 65 ans). Leur sensibilité accrue s'explique par leurs nombreux passages en milieu hospitalier (moyen et long séjours) ainsi que leurs nombreuses expositions aux antibiotiques. Les autres facteurs de risque sont décrits dans le **tableau 1**.²² Le diagnostic est souvent difficile car la présentation clinique peut être plus frustre: fièvre absente, état confusionnel, chute, baisse de l'état général ou anorexie.

Il n'existe aucune recommandation thérapeutique spécifique pour les personnes âgées, néanmoins certains auteurs préconisent l'utilisation en première intention de la vancomycine dès l'âge de 80 ans en cas de critères de sévérité, tels que l'hyperleucocytose supérieure à 15 000, voire 20 000/mm³.^{5,16,23,24} Par ailleurs, la prévention de la maladie passe également par un meilleur usage des antibiotiques et une hygiène irréprochable.

CONCLUSION

La cCd est une infection fréquente et potentiellement sévère, à l'origine de nombreuses épidémies nosocomiales, notamment dans la population gériatrique. Il faut y penser constamment devant une diarrhée survenant sous antibiotiques. La confirmation microbiologique est aisée à obtenir par PCR. Le métronidazole et la vancomycine sont utilisés en première intention mais il n'y a pas de consensus en cas de récurrences multiples. Néanmoins, de nombreux traitements sont en cours d'évaluation. La prévention reste primordiale avec l'utilisation judicieuse des antibiotiques et l'éducation à l'hygiène. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > La colite à *Clostridium difficile* est potentiellement mortelle, surtout chez les sujets âgés, raison pour laquelle elle doit être recherchée et traitée rapidement
- > Une seule dose d'antibiotique peut conduire à une colite à *Clostridium difficile*
- > Un patient avec de multiples récurrences de colites à *Clostridium difficile* doit être traité de manière différente, comparé à un premier épisode

Adresses

Drs Benedicta Castrillon Ohanessian et Virginie Prendki
Département de médecine interne, réhabilitation et gériatrie
Hôpital des Trois-Chêne, HUG
3, chemin du Pont-Bochet, 1226 Thônex
benedicta.castrillon@hcuge.ch
virginie.prendki@hcuge.ch

Pr Stephan Harbarth
Service de prévention et contrôle de l'infection
HUG, 1211 Genève 14
stephan.harbarth@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile – more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359:1932-40.
- 2 ** Kee VR. Clostridium difficile infection in older adults: A review and update on its management. Am J Geriatr Pharmacother 2012;10:14-24.
- 3 ** Eckert C, Barbut F. Clostridium-difficile-associated infections. Med Sci (Paris) 2010;26:153-8.
- 4 Lyras D, O'Connor JR, Howart PM, et al. Toxin B is essential for virulence of Clostridium difficile. Nature 2009;458:1176-9.
- 5 Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: A changing pattern of disease severity. CMAJ 2004;171:466-72.
- 6 Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P; ESCMID Study Group for Clostridium difficile; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of Clostridium difficile associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006;12(Suppl.): S2-18.
- 7 Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, et al. Antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile in the community. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:905-12.
- 8 * Harbarth S, Samore MH. Clostridium: Transmission difficile? PLoS Med 2012;9:e1001171.
- 9 Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al. Genotypic and phenotypic analysis of Clostridium difficile correlated with previous antibiotic exposure. Microb Drug Resist 2006;12:23-8.
- 10 Aldeyab M, Harbarth S, Vernaz N, et al. Quasi-experimental study of the effects of antibiotic use, gastric acid-suppressive agents, and infection control practices on the incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2082-8.
- 11 McFarland LV. Alternative treatments for Clostridium difficile disease: What really works? J Med Microbiol 2005;54:101-11.
- 12 * Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, et al. Predictors of first recurrence of Clostridium difficile infection: Implications for initial management. Clin Infect Dis 2012; 55(Suppl.):S77-87.
- 13 Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome – a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101:1894-9.
- 14 Barbut F, Braun M, Burhoffer B, et al. Rapid detection of toxigenic strains of Clostridium difficile in diarrheal stools by real-time PCR. J Clin Microbiol 2009; 47:1276-7.
- 15 Peterson LR, Robicsek A. Does my patient have Clostridium difficile infection? Ann Intern Med 2009; 151:176-9.
- 16 Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treat-



ment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007;45:302-7.

17 Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:422-31.

18 Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013;368:407-15.

19 McFarland LV, Elmer GVV, Surawicz CM. Breaking the cycle: Treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol

2002;97:1769-75.

20 Louie TJ, Miller MA, Crook DW, et al. Effect of age on treatment outcomes in Clostridium difficile infection. J Am Geriatr Soc 2013;61:222-30.

21 Vernaz N, Sax H, Pittet D, et al. Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and Clostridium difficile. J Antimicrob Chemother 2008;62:601-7.

22 * Cober E, Malani P. Clostridium difficile infection in the «Oldest» old: Clinical outcomes in patients aged 80 and older. J Am Geriatr Soc 2009;57:659-62.

23 Burke K, Lamont J. Fecal transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in older adults: A review. J Am Geriatr Soc 2013;61:1394-8.

24 * Gerding DN. Metronidazole for Clostridium difficile-associated disease: Is it okay for Mom? Clin Infect Dis 2005;40:1598-600.

* à lire

** à lire absolument