Nantes Université

Master 1 Science du médicament

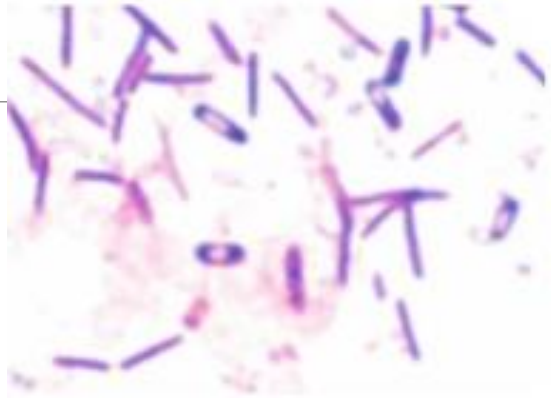
Physiopathologie des infections à *Clostridioides difficile*

Dr Louise Ruffier d'Epenoux
Praticien Hospitalo Universitaire – CHU Nantes
louise.ruffierdepenoux@chu-nantes.fr

Sommaire

1. Rappels microbiologiques
2. Rappels cliniques
3. Rappels épidémiologiques
4. Physiopathologie

Rappels microbiologiques



- Bacille à Gram positif, anaérobie strict
- Sporulé :
  - Epidémies
  - Récidives
- Seules les souches toxinogènes sont pathogènes :
  - Toxine A
  - Toxine B

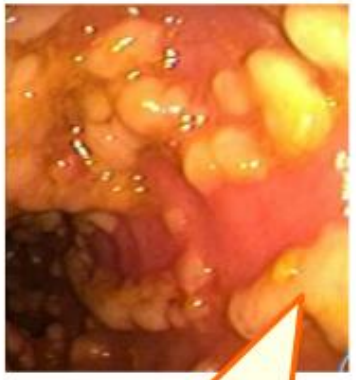
  A^+B^+(>95%), A^-B^+ (5%), A^+B^- (exceptionnelle)

  - +/- Toxine binaire : présent chez ≈ 22% des souches toxinogènes $A^+B^+CDT^+$, $A^-B^-CDT^+$

Précaution contact

Rappels cliniques

- *Manifestations cliniques variées*
  - > 95% colites pseudomembraneuses
  - 10-25% diarrhées post ATB
  - 10% des diarrhées nosocomiales
  - 1,5-3,5% des diarrhées communautaires
  - 3% de porteurs asymptomatiques



Les pseudomembranes sont constituées de fibrine, mucus, débris cellulaires et PNN

Barbut F et al., Hepato Gastro et Oncologie médicale 2013
Barbut F., Clin Microbiol Infect 2019

Rappels cliniques

- 2 complications majeures :
  - Mégacôlon toxique, perforation, choc septique (< 5%)
  - Récidives : ≈ 15-25 % (2 mois)
    - 1ère récidive : ↗ du risque de récidives ultérieures

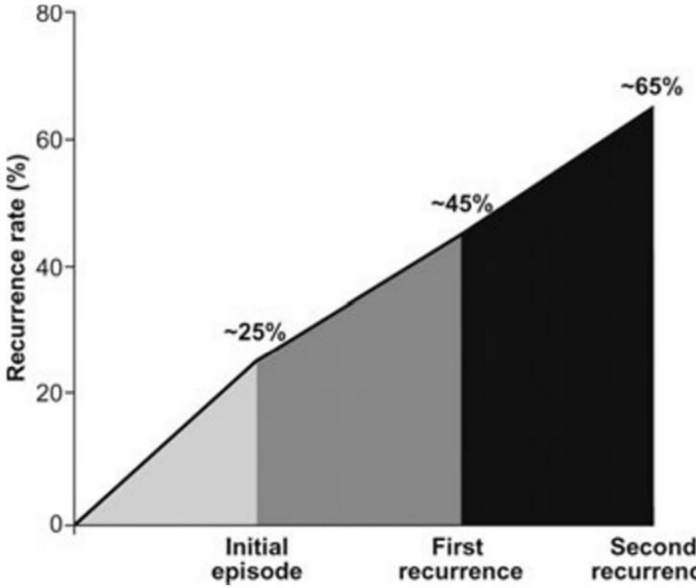


FIG. 2. Frequency of recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) following an initial episode and first and second recurrence [4,12,13,28,29].

Kelly *et al.*, Clin Mircrobiol Infect 2012

Rappels épidémiologiques : poids des ICD

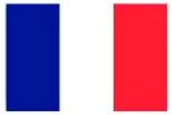
- **Etats-Unis**

  - 223,900 CDI/an[1]
  - 12,800 décès
  - 1st agent responsable d'IAS (12.5%)[2]
  - Menace urgente (CDC)

- **Europe**

  - 124 000 ICD/an (IC 95% 61 000 – 285 000)
  - Mortalité attribuable: 3% (3 700 décès attrib./an)
  - 8ème agent responsable d'IAS (5,4%)[3]

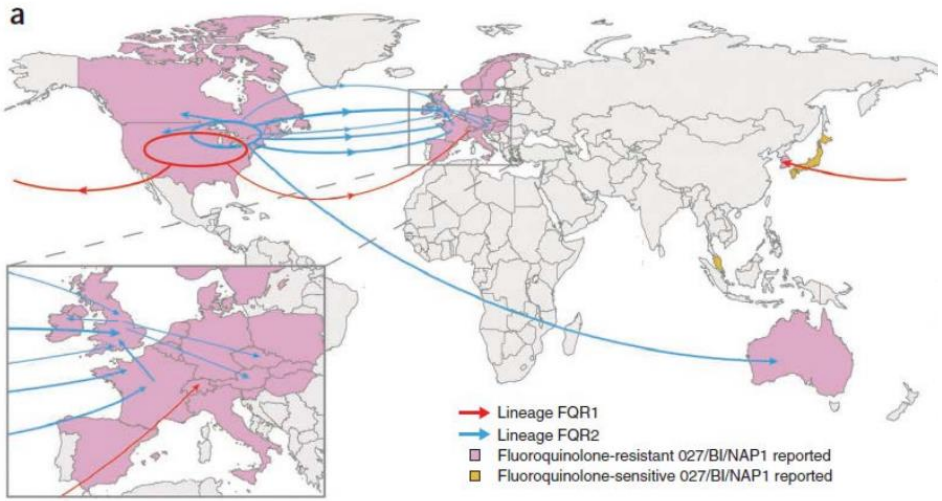
- **France**



  - 20 000 séjours ICD/an
  - Mortalité J28 : 9%
  - 9ème agent responsable d'IAS (2,3%)[3]

2003-2010 : Epidémiologie des ICD

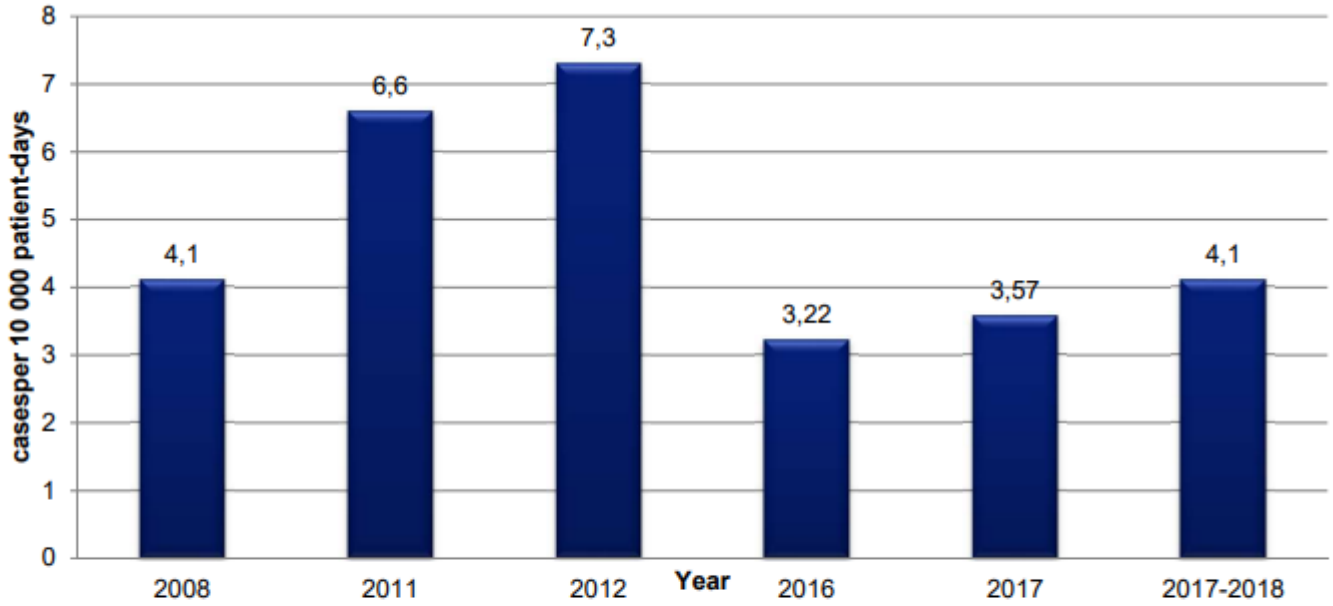
- *2003 : Emergence de la lignée NAPI- 027 en Amérique du Nord :*
  - Incidence en hausse, épidémies plus fréquentes, atteinte de population précédemment à faible risque, augmentation de la sévérité des ICD
  - Point de départ Canada/ USA → diffusion en Europe
  - Souche hypervirulente :
    - Hyperproducteur de toxine A et B et/ou toxine binaire
    - Résistance fluoroquinolone et erythromycine



He, M. *et al.*, Nature Genetics 2013, 45, 109

Evolution de l'incidence des ICD, Europe

- *Augmentation de l'incidence dans de nombreux pays* :
  - Meilleure sensibilisation au diagnostic
  - Amélioration des techniques diagnostiques (PCR)
  - Diffusion du clone 027



1. Bauer *et al* Lancet 2011
2. Davies *et al* Lancet 2014
3. Barbut *et al* Presse med 2015
4. ECDC 2022; annual report
5. Viprey *et al.*, JHI 2023

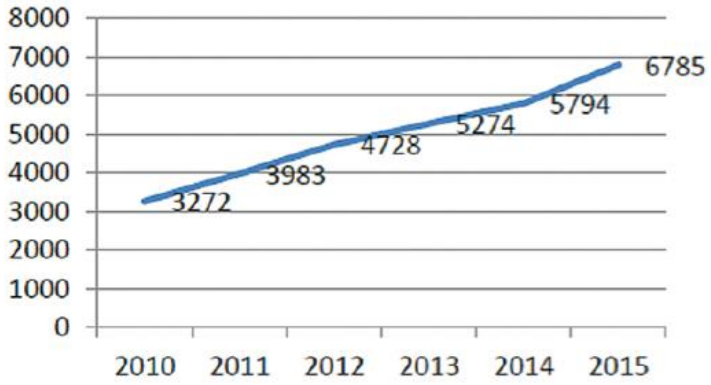
106 HCF
29 countries
97 HCF

EUCLID
20 countries
482 HCF

ECDC
Surveillance
23 countries
758-801 HCF/year

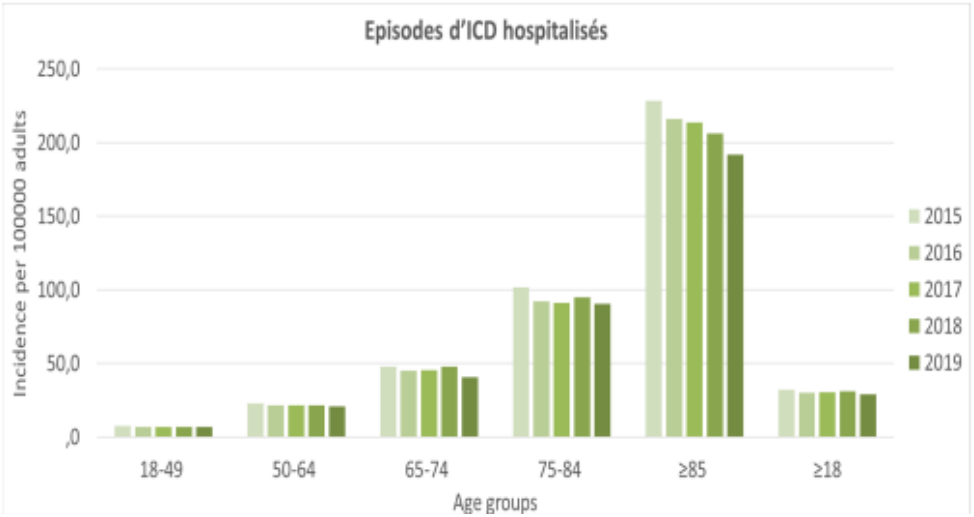
COMBACT CDI
11 countries
64 HCF

Evolution de l'incidence des ICD en France



Base nationale de PMSI

2010 et 2015, le nombre de séjours pour ICD a doublé : 3300/ an vs 6800/ an



Données du PMSI des établissements de santé ayant une activité d'hospitalisation en médecine, chirurgie, obstétrique
Barbut et al., RICAI 2022

Mode de transmission

A l'hôpital

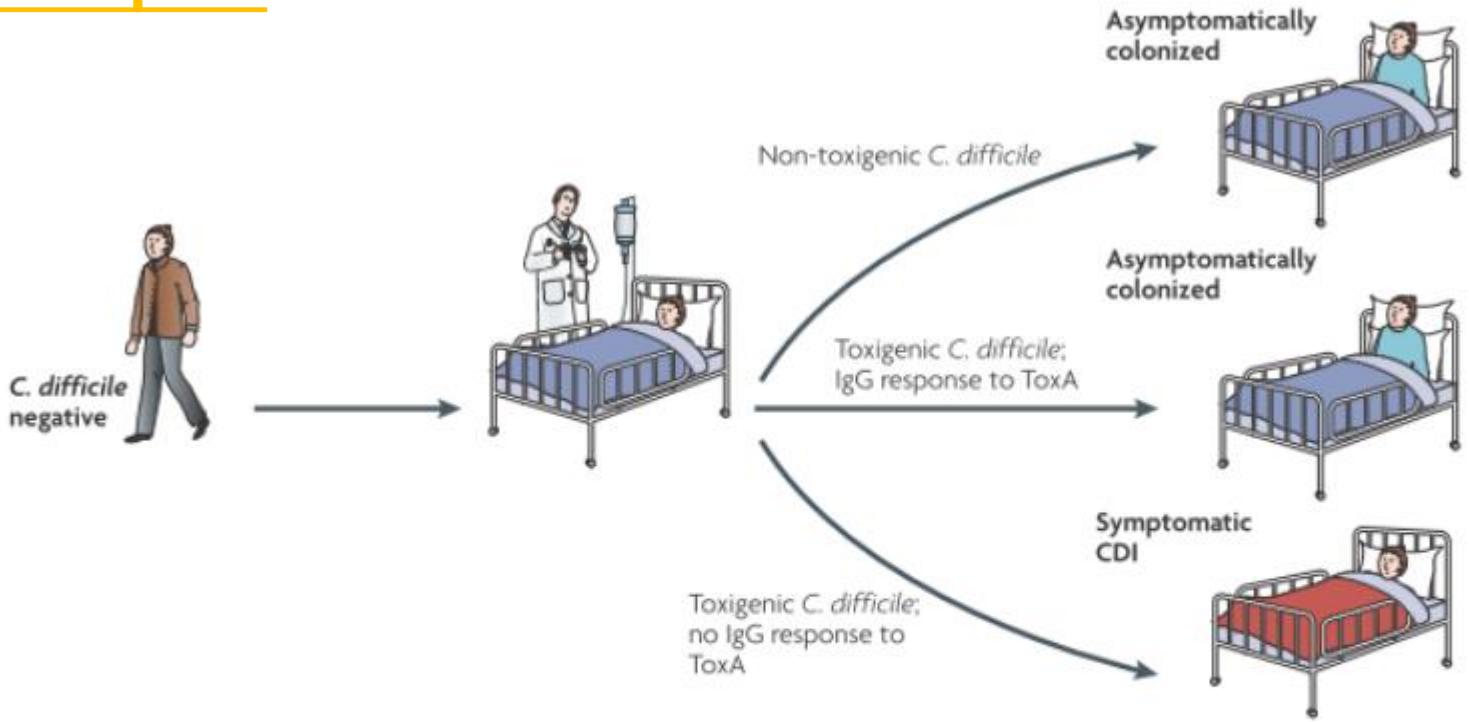
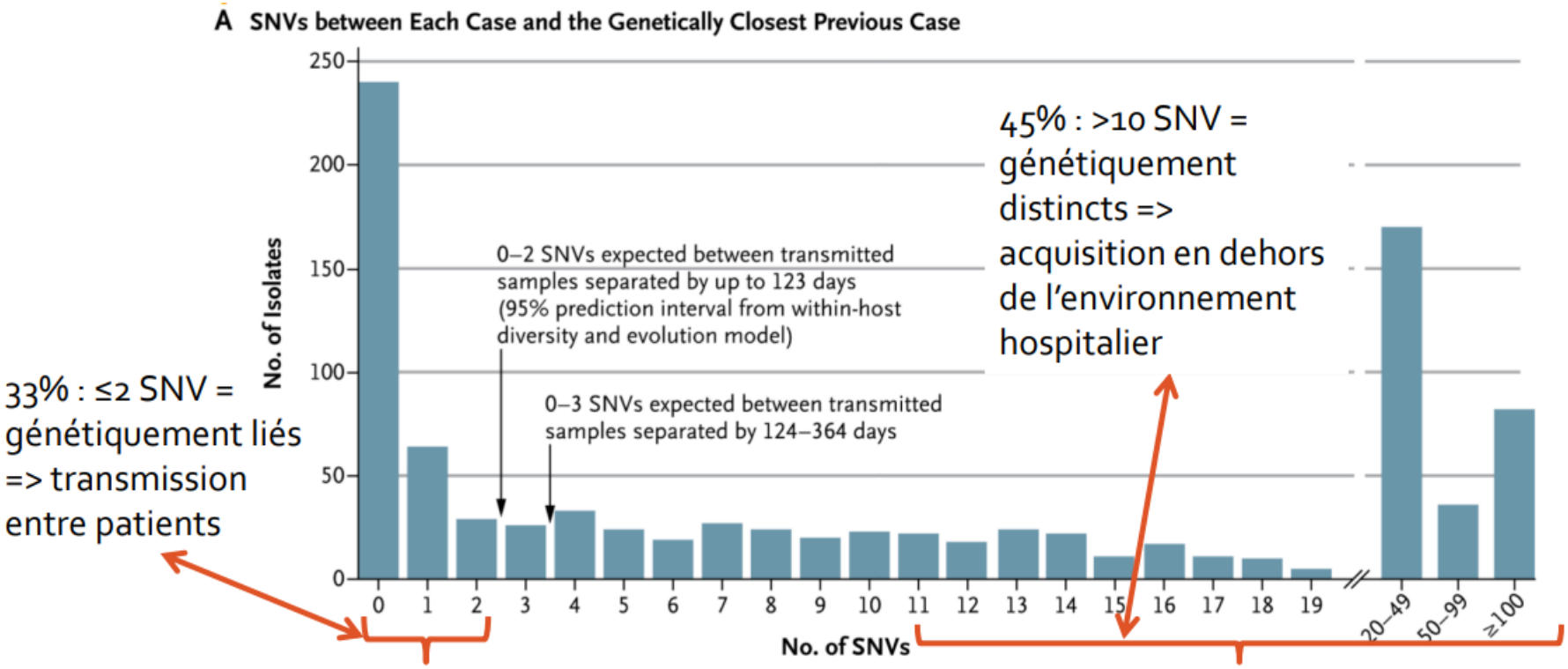


Figure 1 | **Model for the acquisition of *Clostridium difficile* infection (CDI).** Patients are exposed to *C. difficile* spores through contact with the hospital environment or health care workers. After taking an antibiotic, they develop CDI if they acquire a toxigenic *C. difficile* strain and fail to mount an anamnestic serum immunoglobulin G (IgG) antibody response to toxin A (ToxA; also known as TcdA)[64]; if they can mount an antibody response they become asymptomatically colonized with *C. difficile*. If they acquire a non-toxigenic *C. difficile* strain, they also become asymptomatically colonized. Colonized patients have been shown to be protected from CDI[126].

Rupnik M, Nature Reviews, 2009

Mode de transmission

Nosocomial ?



Eyre D, NEJM, 2013

Acquisition possible en communautaire

Mode de transmission

Sources d'acquisition en communautaire?

Table 2 Incidence of *Clostridium difficile* in meat, vegetables and seafood

Product	Country	% Positive for *C. difficile*	% Toxigenic	Source
Ground beef	Canada	6·1	80·0	Visser *et al.* (2012)
Ground beef	Canada	12·2	100	Weese *et al.* (2009)
Ground veal	USA	8·0	Not tested	Houser *et al.* (2012)
Ground pork	USA	<1	0·3	Mooyottu *et al.* (2015)
Ground pork	USA	9·5	100	Harvey *et al.* (2011)
Chicken meat	USA	44·4	100	Songer *et al.* (2009)
Chicken meat	Canada	12·5	100	Weese *et al.* (2010b)
Processed vegetables	Canada	4·5	100	Metcalf *et al.* (2010)
Raw vegetables	UK	2·3	71·4	Bakri *et al.* (2009)
Leafy greens	Iran	5·7	16·6	Yamoudy *et al.* (2015)
Lettuce	USA	4·6	100	Rodriguez-Palacios *et al.* (2014)
Lettuce	USA	13·8	100	Han (2016)
Lettuce	France	2·9	100	Eckert *et al.* (2013)
Molluscs	Italy	3·9	2	Troiano *et al.* (2015)
Shellfish	USA	4·5	100	Norman *et al.* (2014)
Seafood (general)	Canada	4·8	100	Metcalf *et al.* (2011)

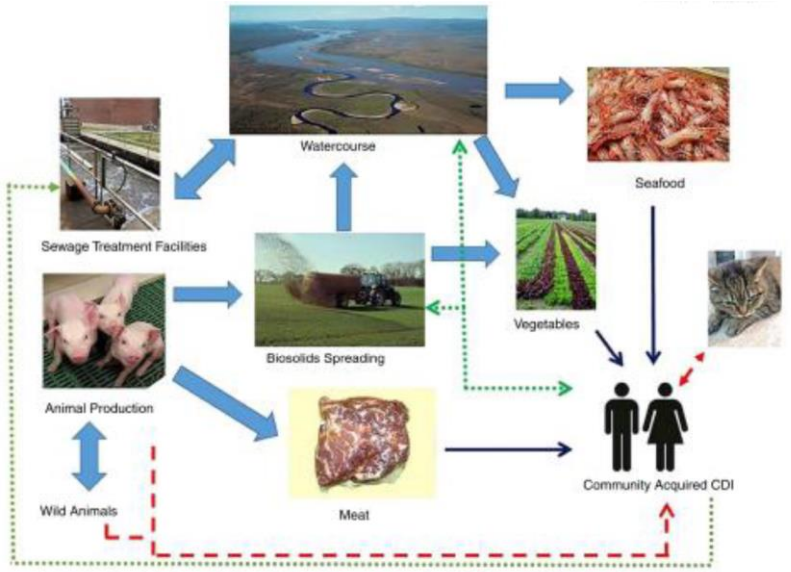
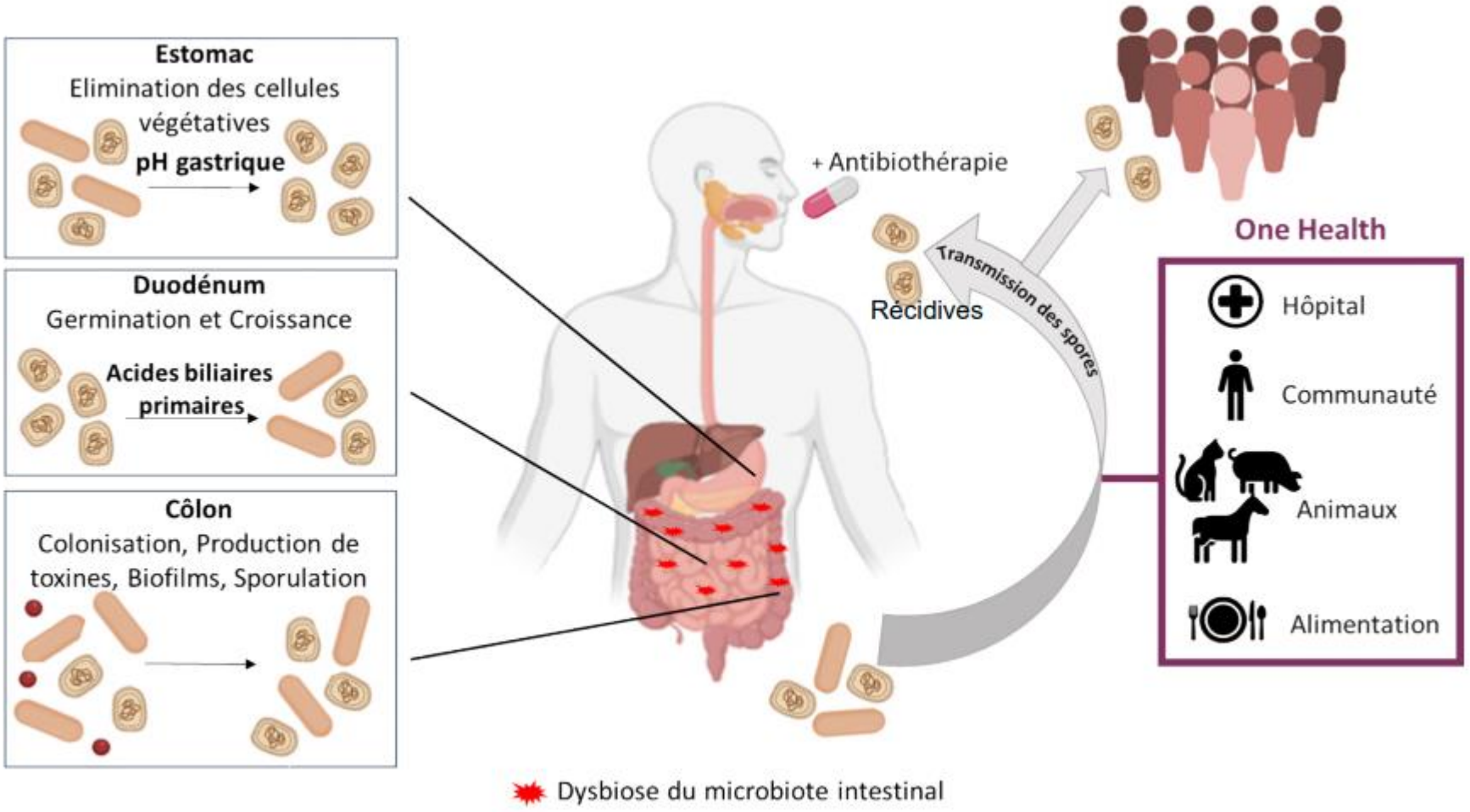


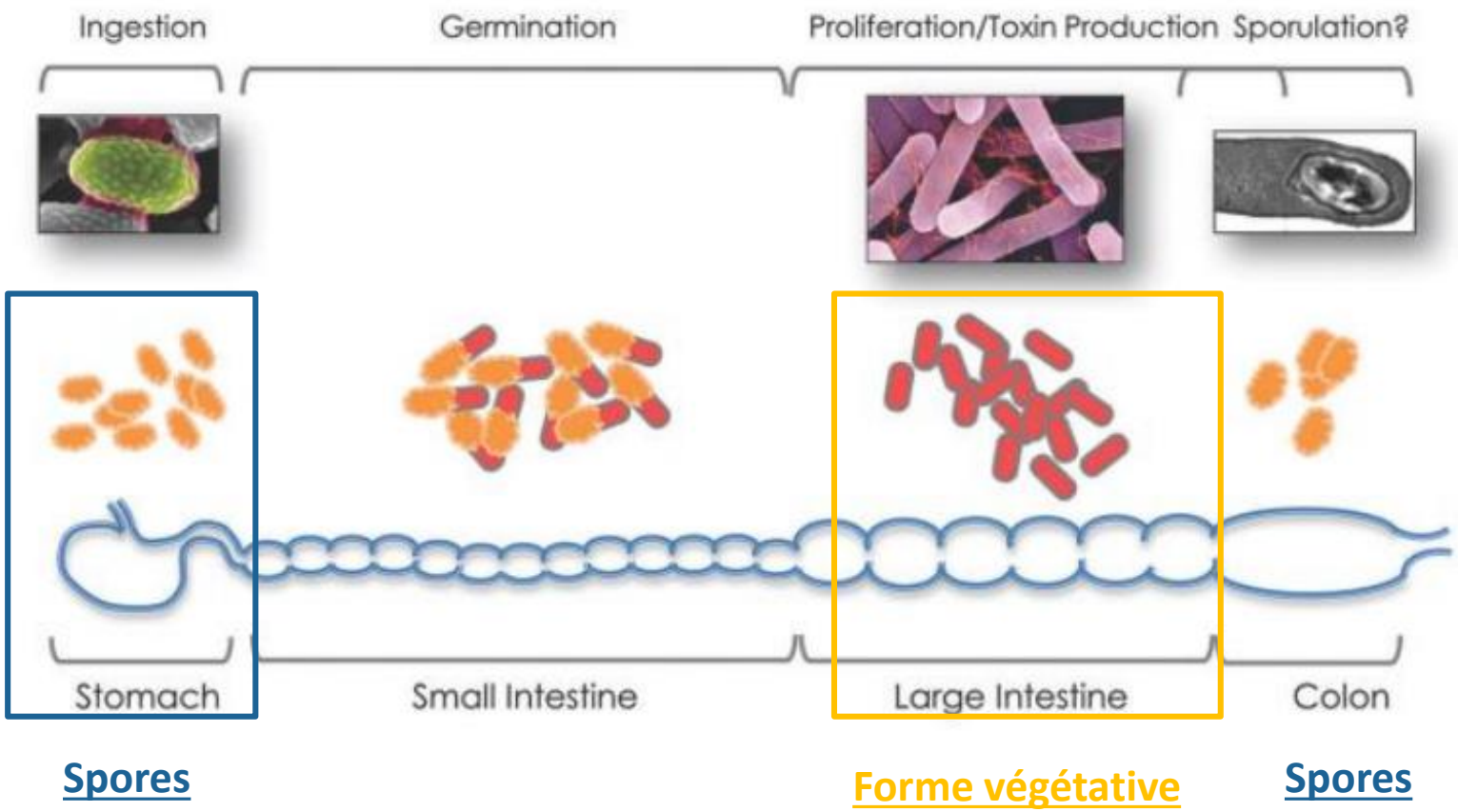
Figure 1 The cyling and recycling of *Clostridium difficile* from zoonotic (- - - -), environmental (·····) or foodborne (——) sources implicated in community-associated infections. The main incubators for *C. difficile* are animal production and general population. *Clostridium difficile* associated with animals can contaminate meat during processing and survive up to the point of consumption. Manure produced in animal production can contaminate crops directly or leach into irrigation water or watersheds. Treated sewage effluent and biosolids disposed in the environment can contaminate crops and seafood when released into estuaries. In addition, potential zoonotic transfer from animals to humans and vice versa can occur to further disseminate *C. difficile*. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Warriner K, Journal of applied microbiology, 2017

Physiopathologie des ICD



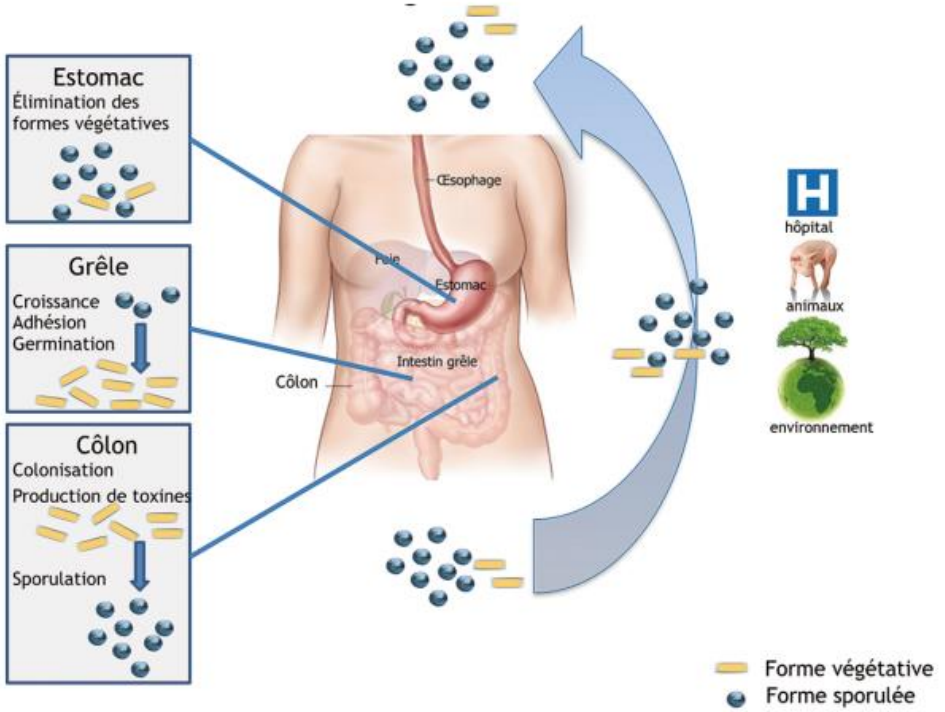
Le modèle de pathogenèse des ICD

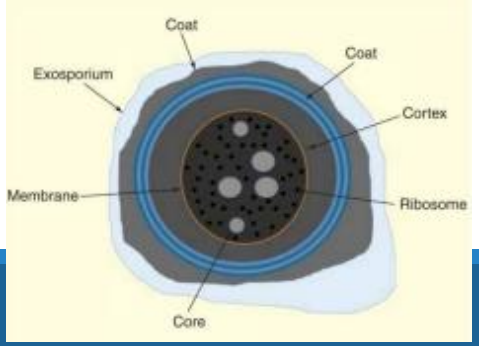


Vedentam, Gut Microbes, 2012

Importance des spores de *C. difficile*

- Forme responsable de la transmission
- Grande résistance : dessication, O_2, températures extrêmes, désinfectants, acidité gastrique….)
- Peuvent persister plusieurs mois voire années dans environnement
- Conditions environnementales favorables : germination et croissance sous forme végétative

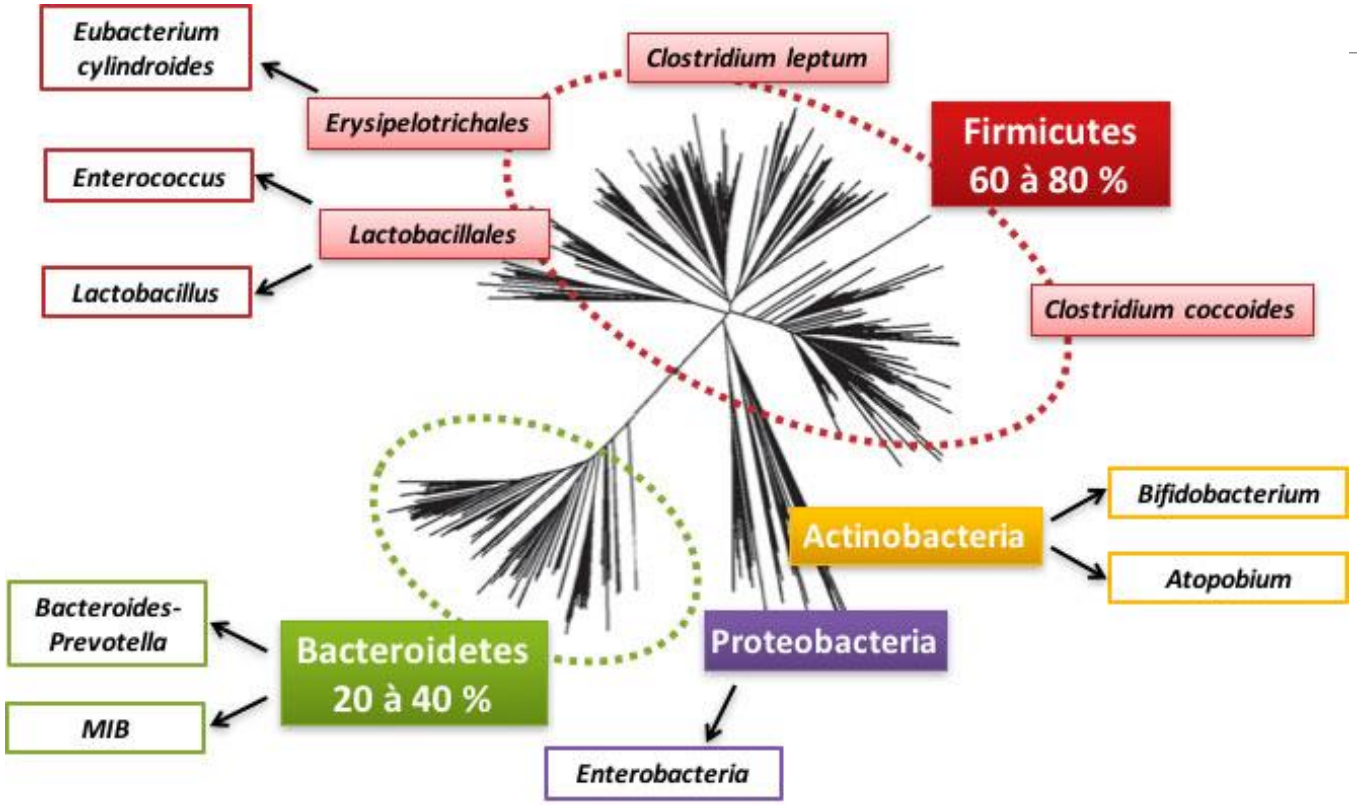




1. Facteurs de risque d’ICD

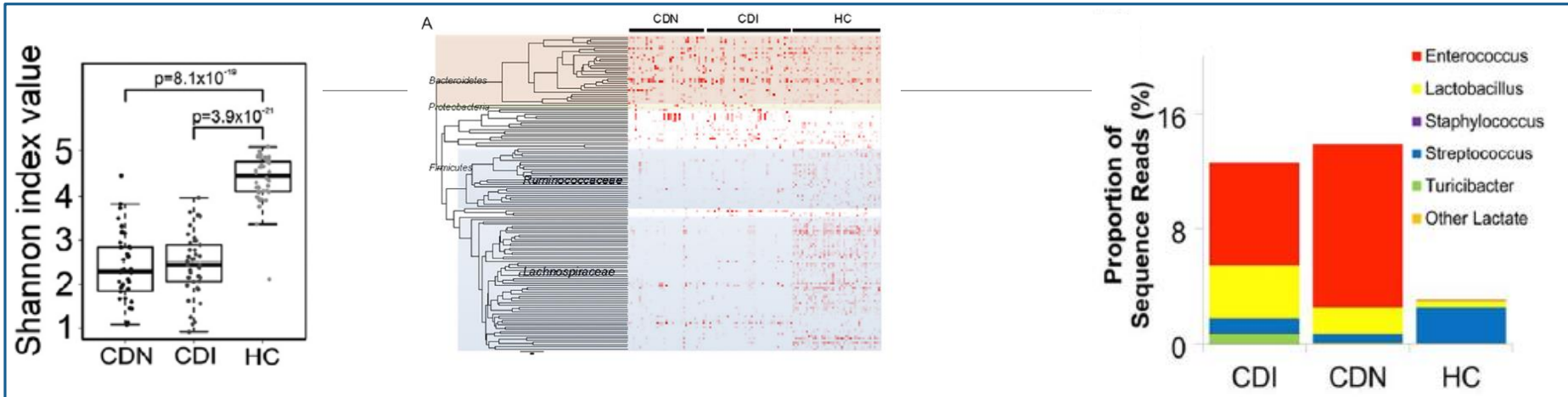
Dysbiose et infection à *C. difficile*

Composition du microbiote colique sain



Eckburg et al., Science, 2005 ; Tap et al., Env Microbiol 2009

Dysbiose et ICD



CDI : *Clostridioides difficile* infection ; CDN : *C. difficile*-negative nosocomial diarrhea ; HC : Healthy control

- Résultats consensuels sur la *composition du microbiote des patients atteints d'ICD* :
  - ↙ de la diversité microbienne
  - ↙ des *Bacteroides*, *Bifidobacterium* et bactéries (*Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*) productrices de butyrate (principale source d'énergie pour la régénération des entérocytes)
  - ↗ des Proteobacteria et des *Enterocoques*

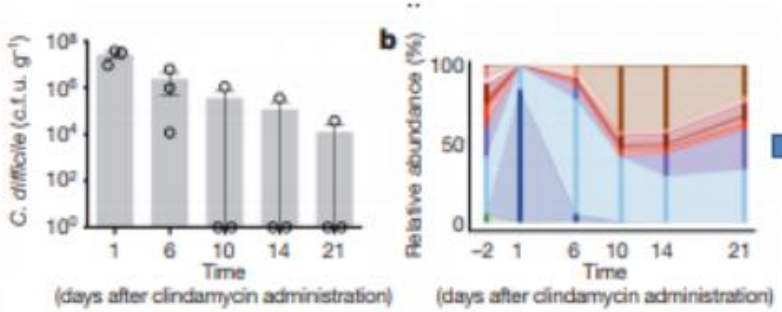
Antharam *et al.*, JCM 2013

Ozaki et al., JMM, 2004 ; Chang et al., JID, 2008 ; Antharam et al., JCM, 2013 ; Schubert et al., mBio, 2014 ; Schubert et al., mBio, 2015 ; Thériot & Young, Ann Rev Microb, 2015

Quels sont les facteurs de dysbiose associés à l'ICD?

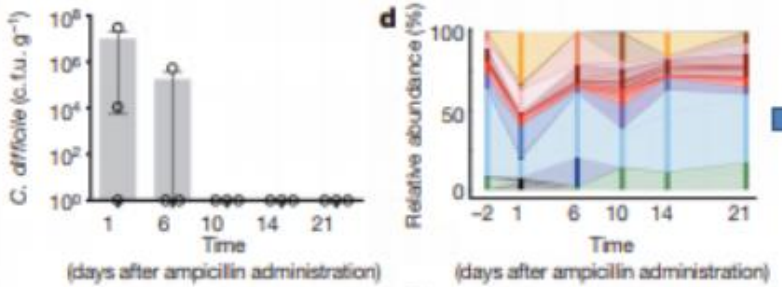
Les antibiotiques

Modèle clindamycine



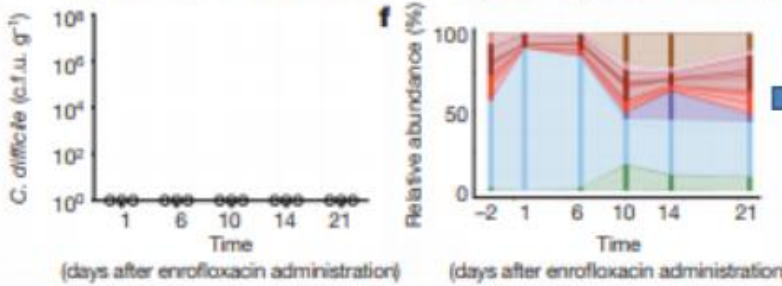
→ **Souris très susceptibles**

Modèle ampicilline

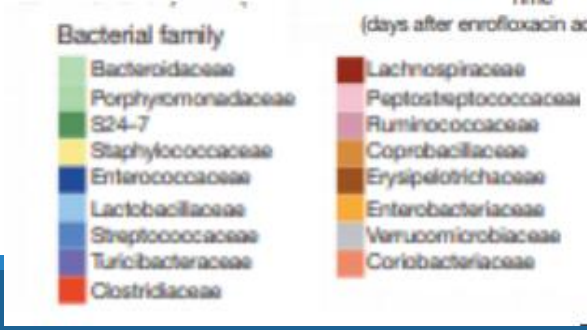


→ **Souris susceptibles**

Modèle enrofloxacine



→ **Souris très résistantes**



La susceptibilité à l'infection est fonction de la nature de la dysbiose

Buffie et al., Nature, 2015

Les IPP

- IPP : ↙ Bactéroidetes, ↗ Firmicutes.
- ICD : altération du ratio Firmicutes/Bacteroidetes, ↗ Firmicutes et ↙ Bacteroidetes

Table 2 | Relative abundance of specific taxa; adjusted in quantile analysis for age, gender, dietary factors and use of other medications

	Relative abundance		
	PPI users	PPI non-users	Adjusted *P*-value
Phylum			
Bacteroidetes	37.8	49.9	0.0068
Firmicutes	56.9	44.3	0.0077
Family			
Firmicutes; Lachnospiraceae	28.4	18.4	0.0011
Genus			
Firmicutes; Erysipelotrichaceae; *Holdemania*	0.0151	0.0066	0.0002
Firmicutes; Streptococcaceae; *Streptococcus*	1.49	0.089	0.0359
Firmicutes; Lachnospiraceae; *Blautia*	5.92	2.53	0.0773
Species			
Firmicutes; Erysipelotrichaceae; *Holdemania*	1.1×10^{-4}	6.7×10^{-5}	0.0047
Firmicutes; Clostridium; *Pseudoflavonifractor capillosus*	4.1×10^{-5}	5.7×10^{-5}	0.0158
Clostridium clusters			
XIVa	0.16	0.11	0.0987

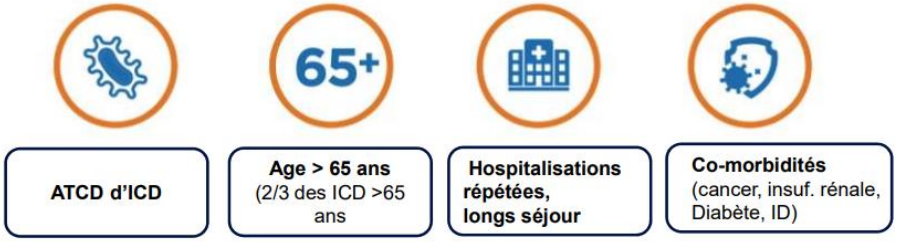
Clooney *et al.,* Aliment Pharmacol Ther 2016

Les MICI

- MICI : ↗ du portage de *C. difficile* toxinogène par rapport au patient sains (8,2 *vs* 1 %)

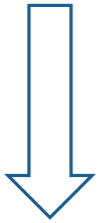
Table 1. Comparative frequency of *C. difficile* detection in irritable bowel disease (IBD) patients vs. healthy adults

Study group	No. of participants	Male/female	No. (%) of *C. difficile* positive	No. (%) of toxin positive *Fisher's exact test
Asymptomatic healthy adult	99	38/61	2 (2.0)	1 (1.0)
IBD patients	122	48/74	13 (10.7)	10 (8.2) *P=0.02
With ulcerative colitis	64	23/41	7 (10.9)	6 (9.4) P=0.015
With Crohn's disease	58	25/33	6 (10.3)	4 (6.9) P=0.06

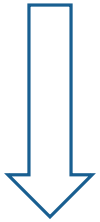


McFarland et al, NEJM1999;
Loo V., NEJM 2012,
Di Bella et al. CMR 2024

- **ATB < 3 mois (X le risque par 7)**
- Chimiothérapie, IPP, lavements, laxatifs…



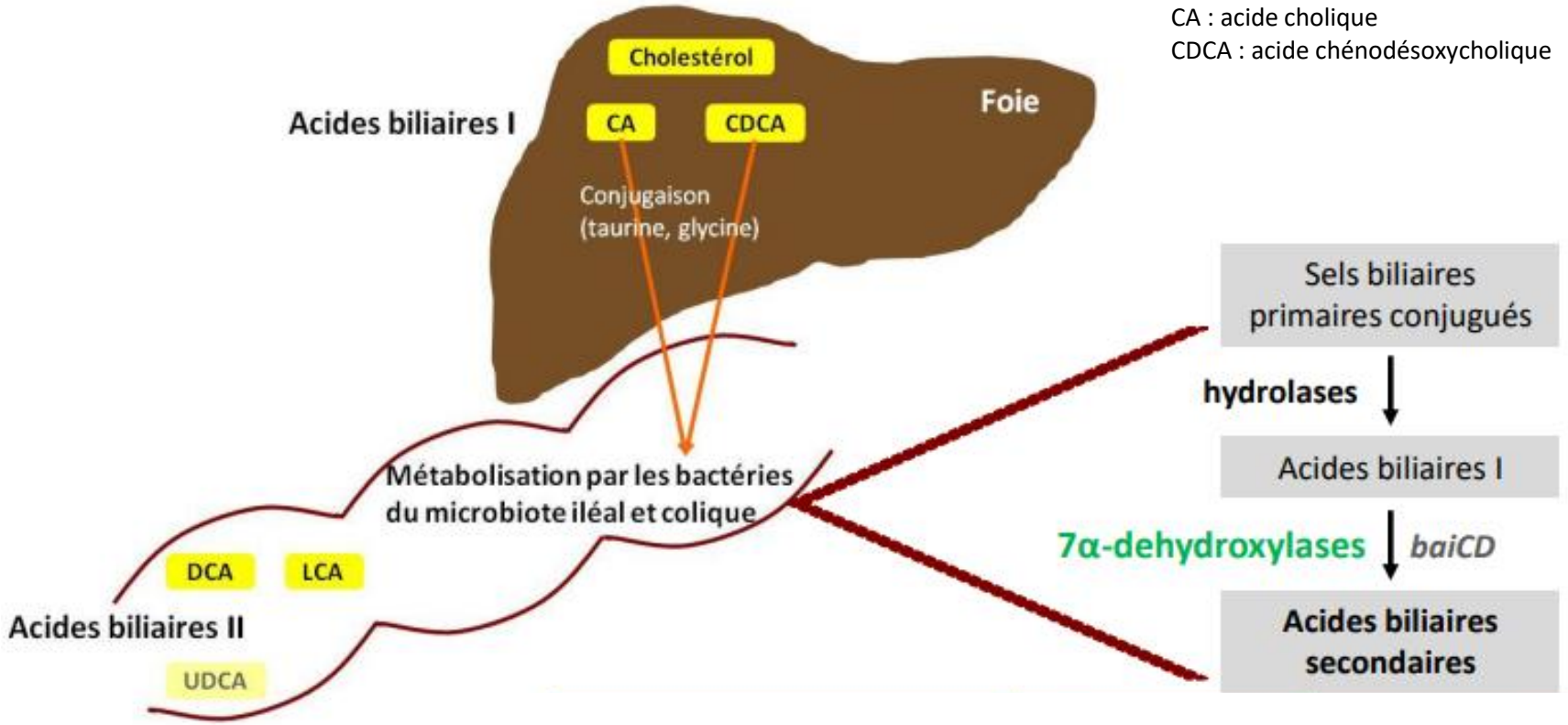
Dysbiose



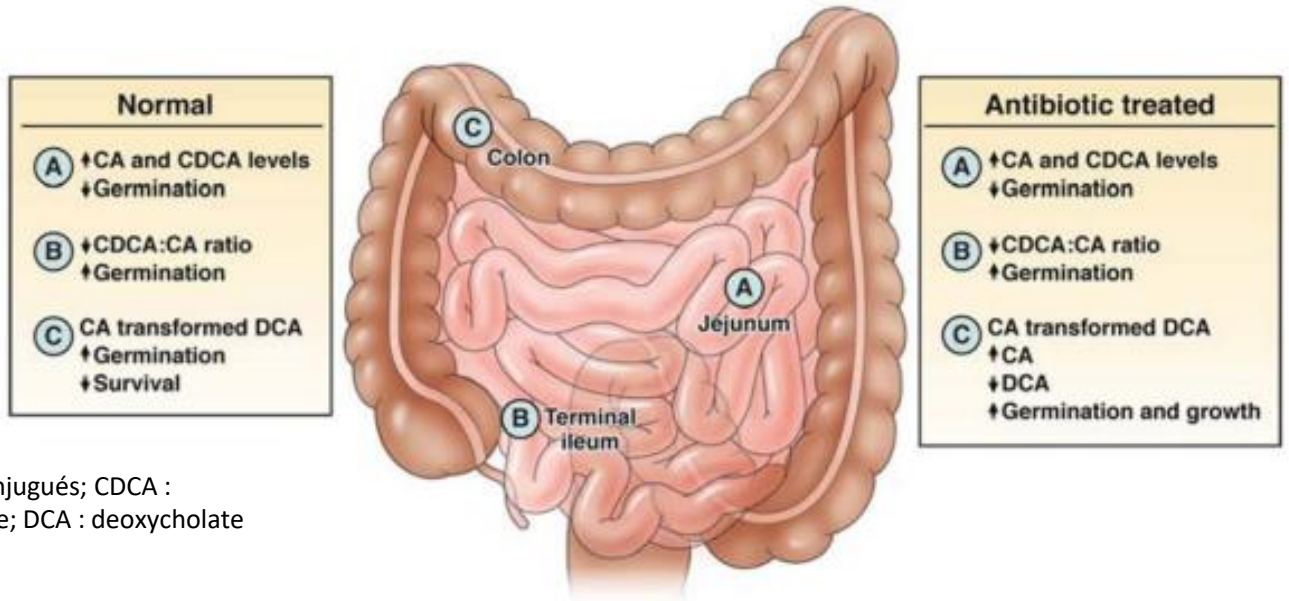
ICD ?

Modulation du métabolisme du microbiote intestinal et développement d'ICD?

Microbiote et métabolisme des acides biliaires



Microbiote, métabolisme des acides biliaires et *C. difficile*



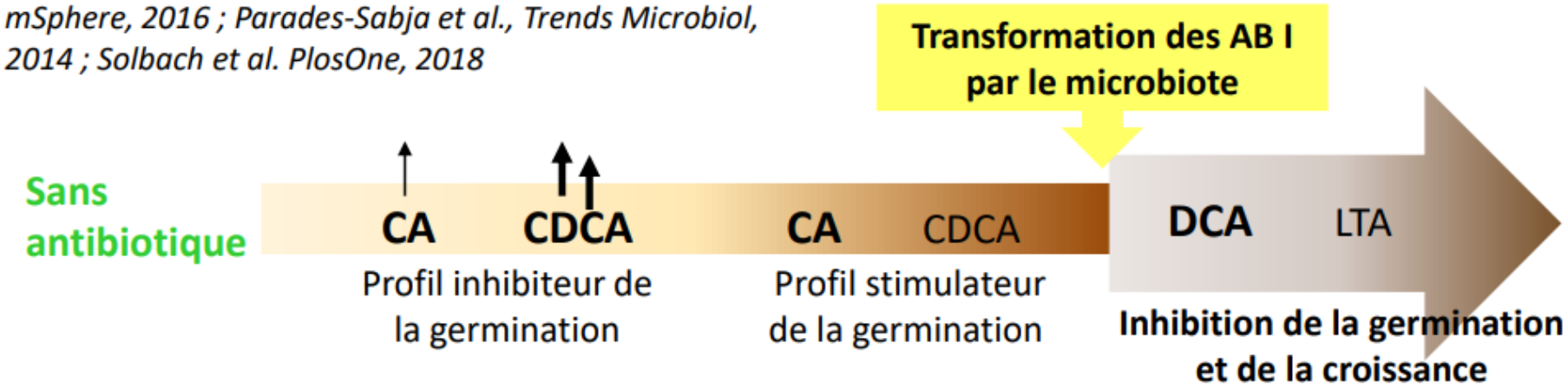
CA : cholate et conjugués; CDCA : chenodeoxychotae; DCA : deoxycholate

Acides biliaires			Effet sur la germination
I	Cholate et conjugués	CA	Germinant
	Chenodéoxycholate	CDCA	Inhibiteur
II	Déoxycholate	DCA	Germinant +/-
	Lithocholate	LCA	Inhibiteur

Britton *et al.,* Gastroenterology, 2014

Microbiote, métabolisme des acides biliaires et *C. difficile*

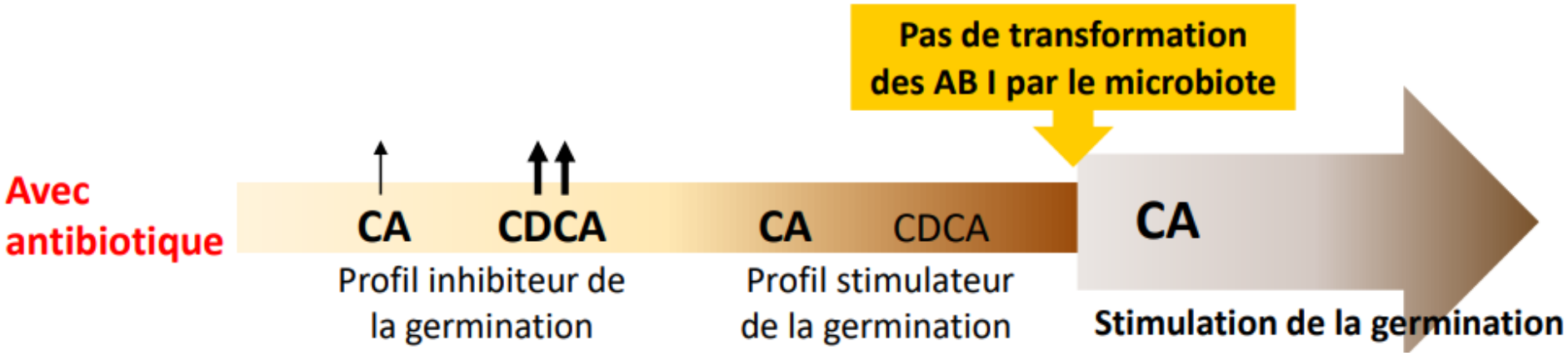
Britton & Young, Gastroenterology, 2014 ; Thériot et al., mSphere, 2016 ; Parades-Sabja et al., Trends Microbiol, 2014 ; Solbach et al. PlosOne, 2018



CA : cholate et conjugués; CDCA : chenodeoxychotae; DCA : deoxycholate

Dysbiose, métabolisme des acides biliaires et *C. difficile*

Britton & Young, Gastroenterology, 2014 ; Thériot et al., mSphere, 2016 ; Parades-Sabja et al., Trends Microbiol, 2014 ; Solbach et al. PlosOne, 2018



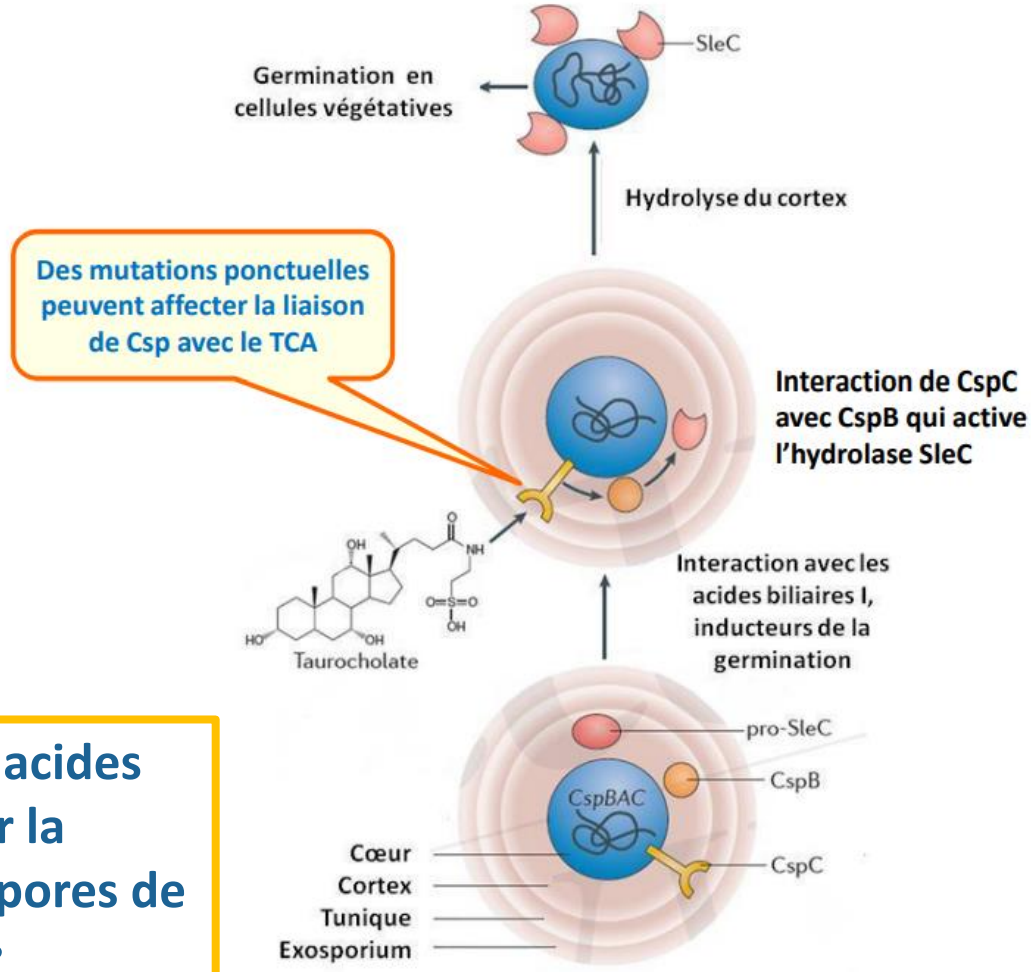
Dysbiose favorise la germination des spores de *C. difficile*

CA : cholate et conjugués; CDCA : chenodeoxychotae; DCA : deoxycholate

2. Germination des spores

Acides biliaires I et germination de *C. difficile*

- CspC : récepteur spécifique à la germination, possède une activité sérine protéase
- Germination activé par les acides biliaires primaire
- Activation in fine d'une cortex hydrolase (SleC) → hydrolyse du cortex

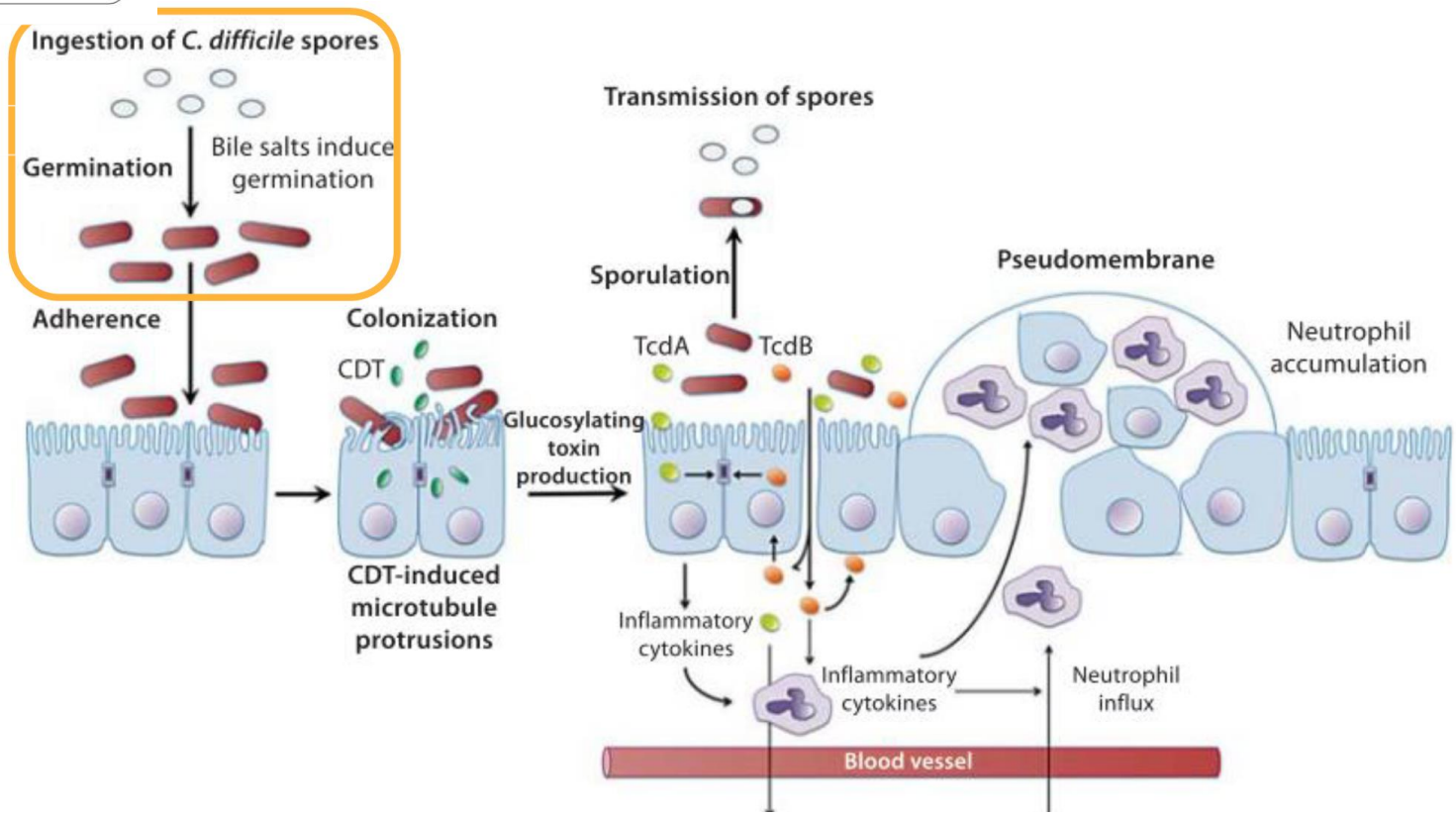


Importance des acides biliaires pour la germination des spores de *C. difficile*

Francis et al., Plos Path, 2013 ; Abt et al., Nat Rev Microbiol, 2016

- ATB < 3 mois (X le risque par 7)
- Chimiothérapie, IPP, lavements, laxatifs…

Dysbiose



Importance des acides biliaires pour la germination des spores de *C. difficile*

Shenn Journal of Innate Immunity, 2012

3. Adhérence

Protéines d'adhérence de *C. difficile*

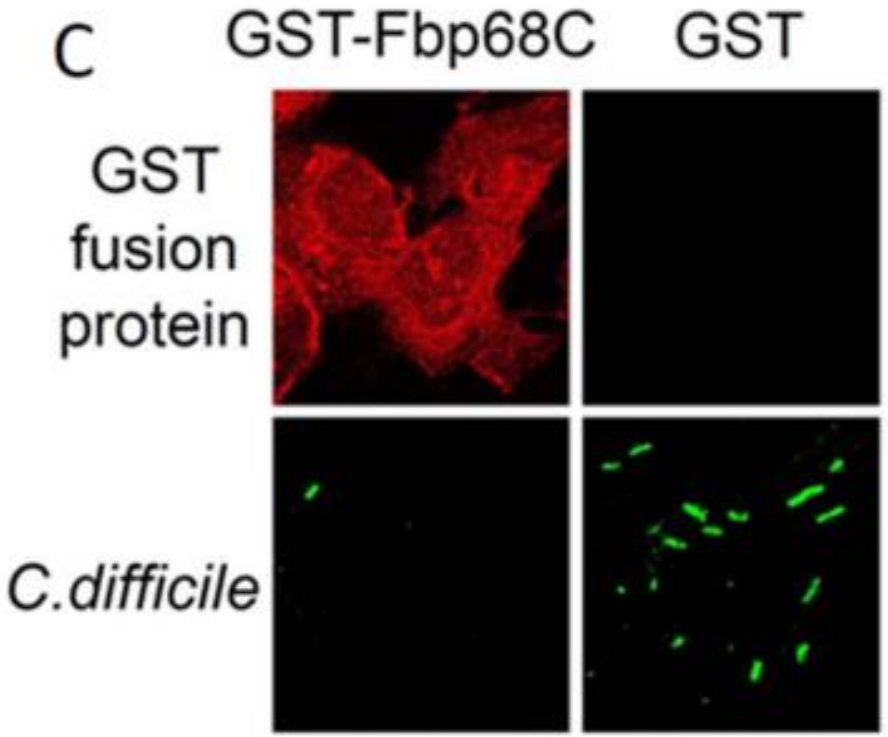
Table 1. Non-toxin virulence factors of *C. difficile* and their putative or experimentally-determined functions.

Function	Gene Identifiers	Description
Motility and Secretion		
Putative Type IV pilus	CD3505–3513	Putative type IV pilus biosynthesis and function
Capsule	CD3253, CD0775, CD2769	Poly-gamma-glutamate biosynthesis
Flagella	CD0226–0271	Flagellar biosynthesis operon and flagellin glycosylation
Adhesion and Immune Evasion		
Collagen-binding proteins	CD2831, CD3392, CD0386	Putative recognition of extracellular matrix collagen
Fibronectin-binding proteins	FbpA, CD2797	Putative recognition of extracellular matrix fibronectin
Thrombospondin-domain containing protein	CD3145	Putative recognition of extracellular matrix fibrinogen
von-Willebrand Factor binding proteins	CD3038 CD2248 CD0323	Putative von-Willebrand Factor binding
Sortase	CD2718	Class B sortase
Major surface layer protein	*slpA*	Cleaved into high and low molecular weight S-layer proteins, phase variable
Cysteine protease	*cwp84*	Cleaves SlpA, possible degradation of host extracellular matrix proteins
Adhesin	*cwp66*	Putative adherence to host cells
Hemagglutinin/Adhesin	CD0514	Putative hemagglutinin
Phase-variable cell wall protein	*cwpV*	Bacterial aggregation, putative immune evasion
Other Proteins		
Cell Lysis	CD1546	Putative hemolysin-like protein
Collagen-specific protease	CD1228	Putative degredation of collagen

Vedentam, Gut Microbes, 2012

Fibronectin binding protéine Fbp68 ou FbpA

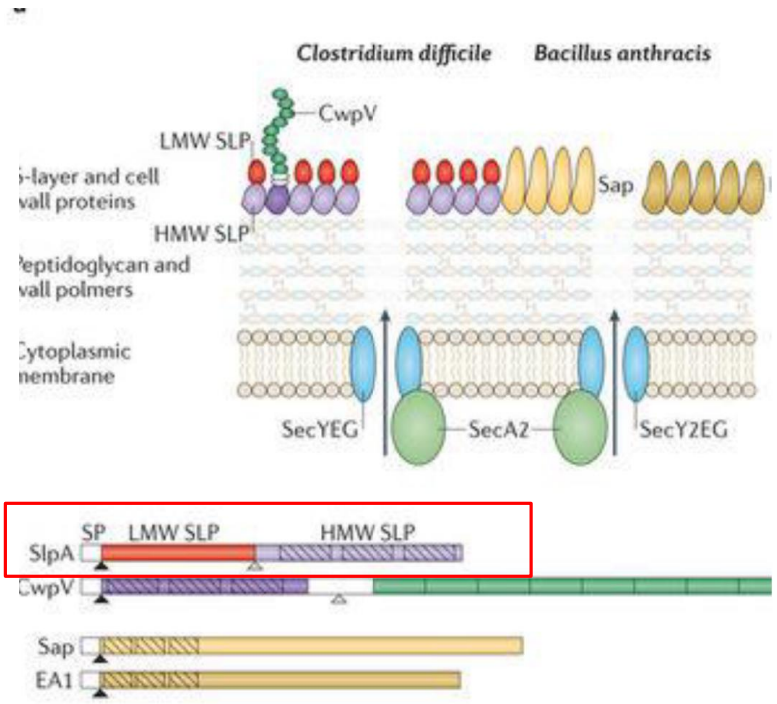
- Protéine de surface : liaison à la fibronectine
- Fibronectine : surface de nombreuses cellules eucaryotes (immobilisée) et sous forme soluble dans les fluides



Protéines de la couche « S »

- Surface de *C. difficile* : couche cristalline en 2 dimensions appelée « couche S »
- Recouvre entièrement la surface bactérienne
- Rôle dans l'adhésion cellulaire et dans la protection contre les macrophages

- 2 couches protéiques superposées :
  - Couche externe : protéine LMW-SLP
  - Couche interne : protéine HMW-SLP
  - LMW-SLP et HMW-SLP : dérive d'un précurseur commun SlpA

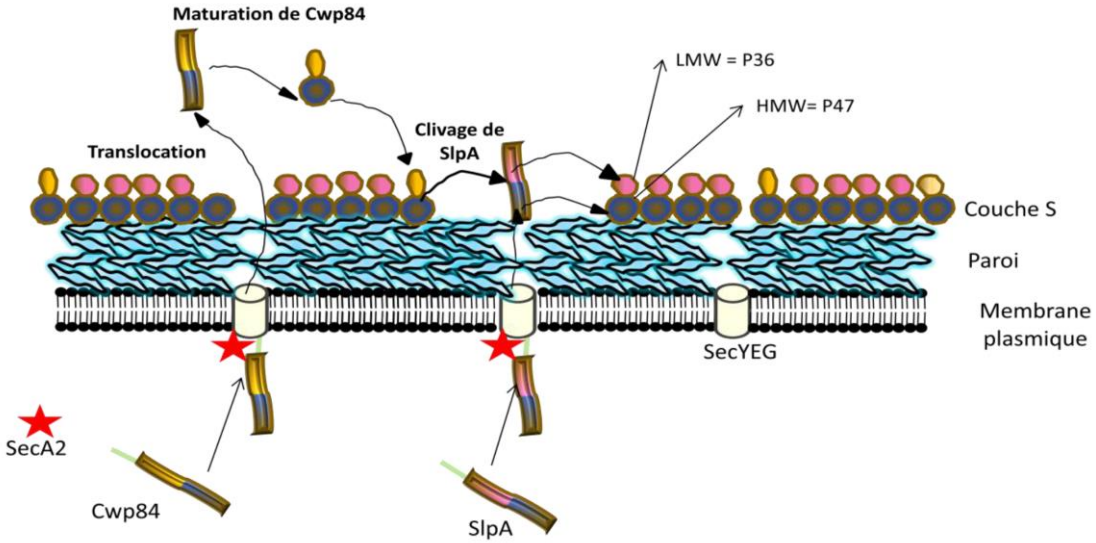


LMW-SLP (Low Molecular Weight Suface Layer Protein), HMW-SLP (High Molecular Weight Suface Layer Protein)

Fagan R, Nature Reviews, 2014

Protéines de la couche « S »

- 1 : le précurseur est exporté par le système de sécrétion SecA. Lors de la translocation, le peptide signal de SlpA est clivé par une peptidase encore inconnue
- 2 : après translocation, la protéine SlpA est clivé par la cystéine protéase Cwp84
  - HMW et LMW : issues de ce clivage et forment la couche S
- Cwp13 : clivage et maturation de Cwp84



Protéines de la couche « S »

A : sans traitement chimique

B : traitement chimique (perte des protéines de la couche « S » : diminution de l'adhésion de la bactéries aux cellules HeLa

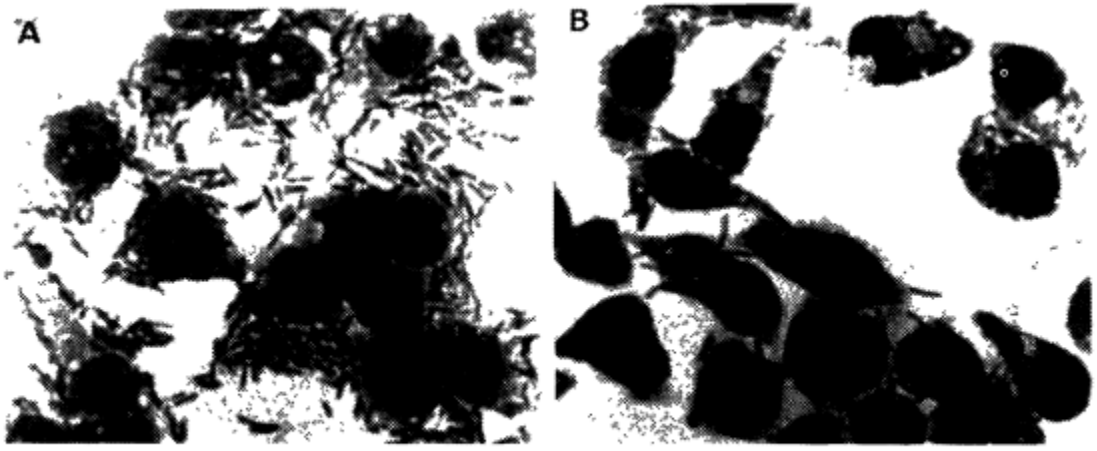
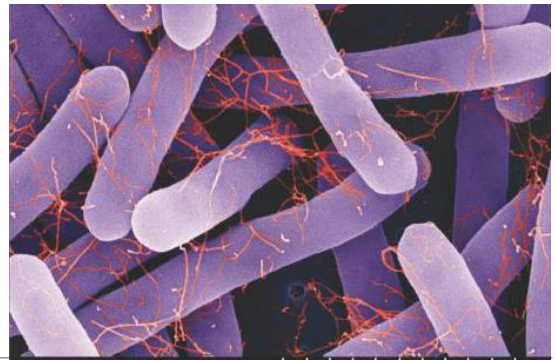


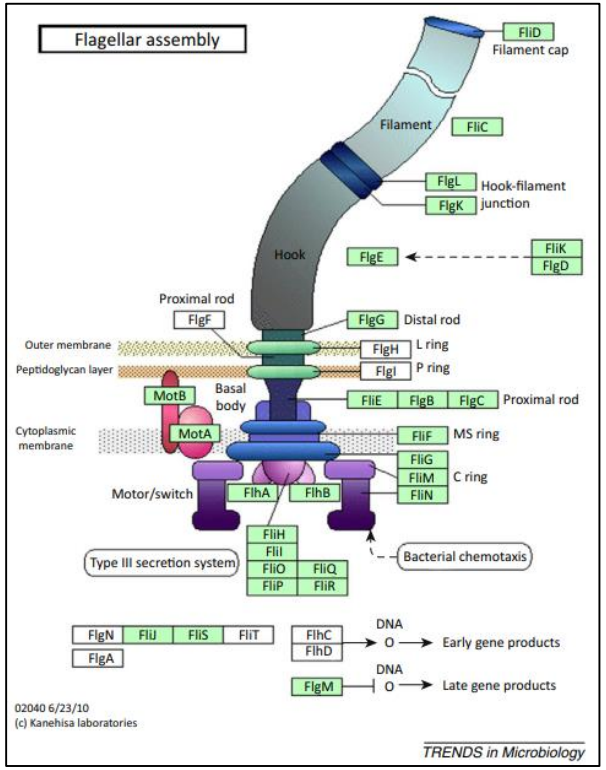
Fig. 6. Adherence of *C. difficile* GAI0714 viable cells (A) and GA-fixed cells B) to HeLa cells.

Takumi K et al., J. Gen. Appli. Microbiol 1991

Flagelles



- Appendice filamenteux ancré dans la membrane bactériennes autour de la bactérie
- Disposition péritriche
- Rôles :
  - Mobilité des bactéries au sein du mucus , première barrière rencontrée lors de la colonisation
  - Rôle dans l'adhésion
  - La formation du biofilm



Organisation structurelle représentative d'un flagelle chez une bactérie Gram-négative, Les gènes flagellaires (surlignés en vert) indiquent ceux qui ont été identifiés et/ou caractérisés chez Clostridioides difficile

Vedentam et al., Gut Microbes, 2012; Stevenson et al., Trends in Mircobiology, 2015

Flagelles

- 4 souches :
  - ATCC 43593 (ToxA−B−Fla+)
  - EX560 (ToxA−B−Fla−)
  - ATCC 43598 (ToxA−B+Fla+)
  - 6058 (ToxA−B+Fla−)

- Souches non flagellées adhérent 10 fois moins au tissus caecal murin que les souches flagellées

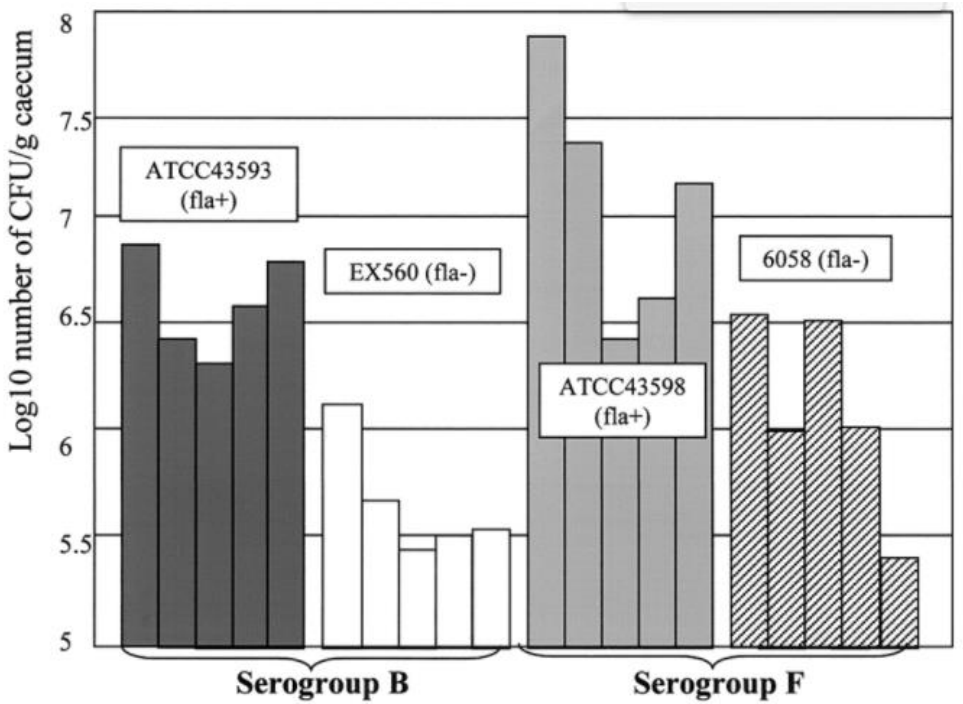
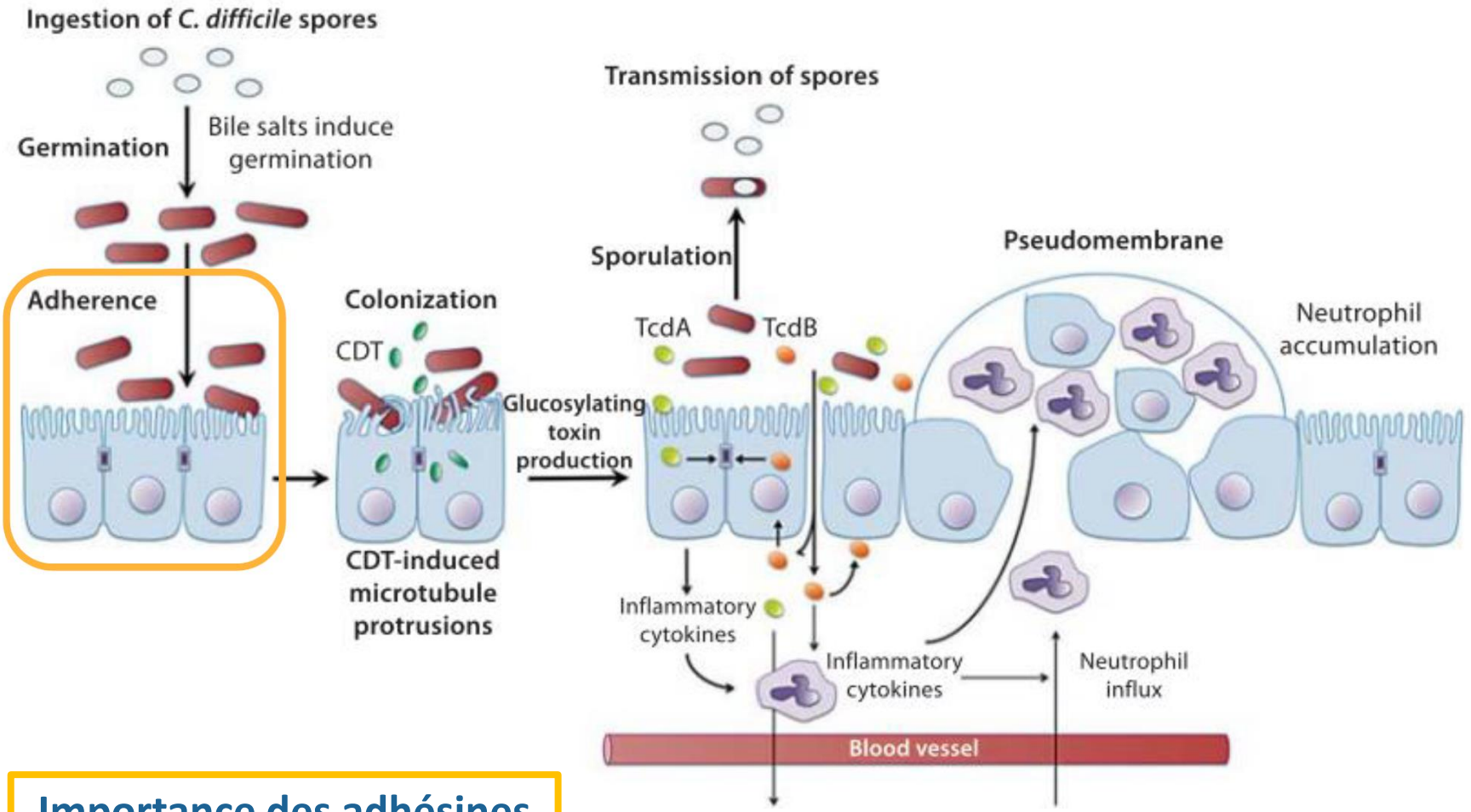


Fig. 2. Adherence of flagellated and nonflagellated *C. difficile* strains to axenic mouse cecum. The adherence of flagellated and nonflagellated strains belonging to the same serogroup is expressed as $\log_{10}$ number of bacteria per gram of cecum from five mice. Strains belonging to serogroup B are toxin A negative, whereas strains belonging to serogroup F are toxin A and B negative.

Tasteyre A et al., Infect. Immun. 2001

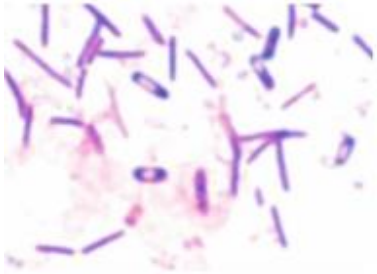


Importance des adhésines et flagelle pour la colonisation

Shenn Journal of Innate Immunity, 2012

4. Les toxines

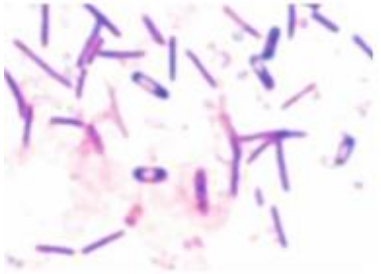
Toxines



- Toxine A : entérotoxine
- Toxine B : cytotoxine

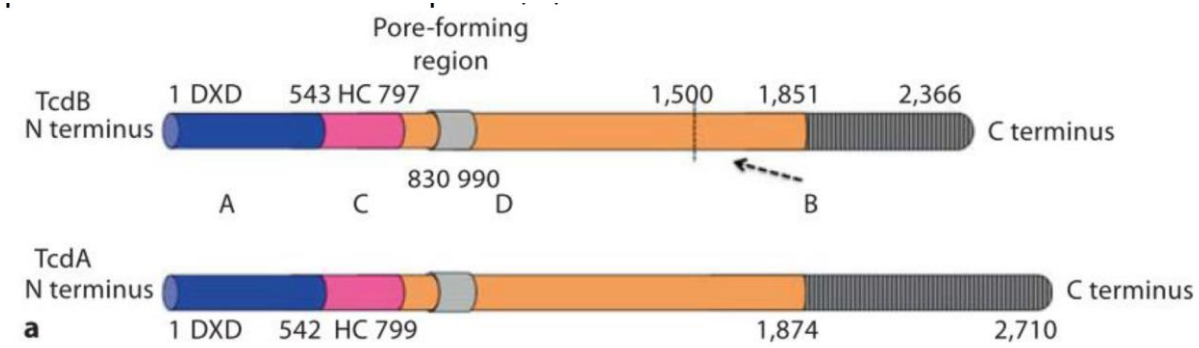
- Toxine binaire

Toxines A et B (TcdA et TcdB)



Structure

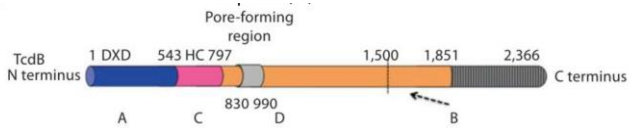
- Polypeptides de grande taille
- Structure primaire similaire - 4 domaines :
  - Domaine N-terminal : activité enzymatique toxique (A)
  - Domaine C-terminal : liaison cellules cibles (B)
  - Domaine à activité cystéine protéase (C)
  - Domaine hydrophobe, responsable de la formation d'un pore (D)



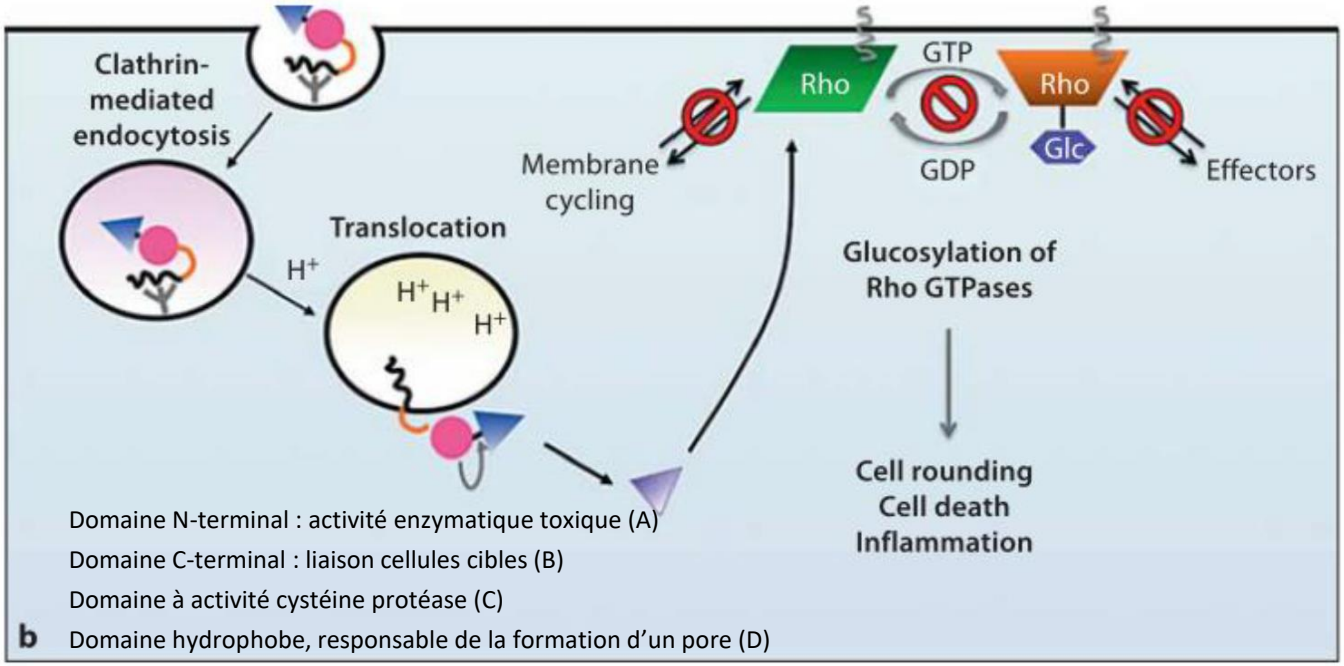
Shenn Journal of Innate Immunity, 2012

Toxines A et B (TcdA et TcdB)

Mécanisme d'action direct



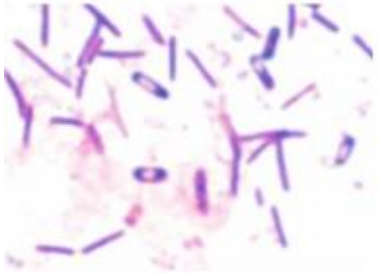
Rho GTPases : protéines de signalisation ayant un rôle fondamental : croissance cellulaire, formation cytosquelette, jonction intercellulaire



Désorganisation du cytosquelette, arrondissement des cellules et mort cellulaire

Shenn Journal of Innate Immunity, 2012

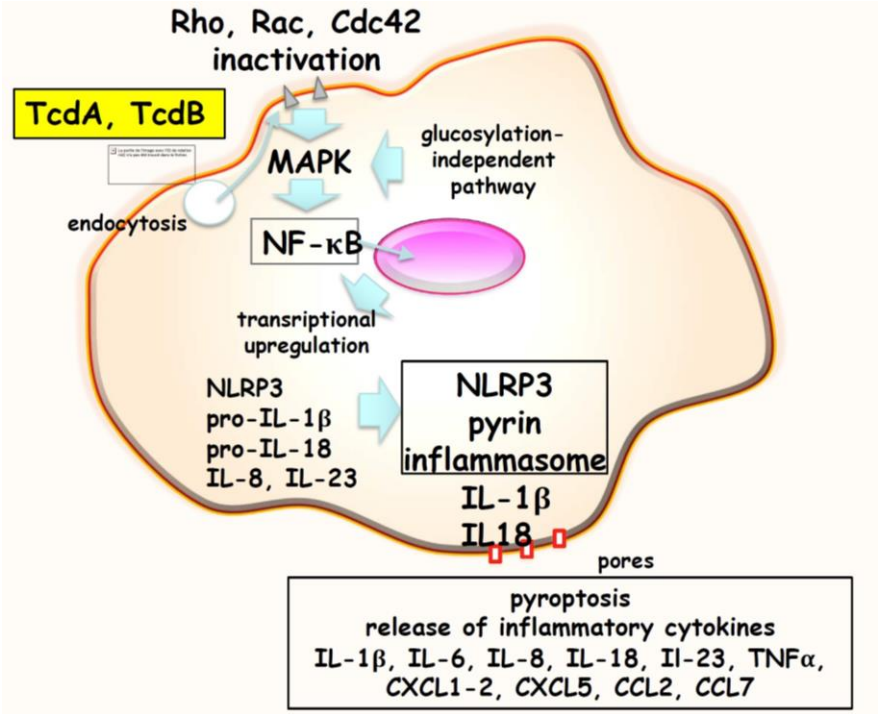
Toxines A et B (TcdA et TcdB)



Mécanisme d'action indirect

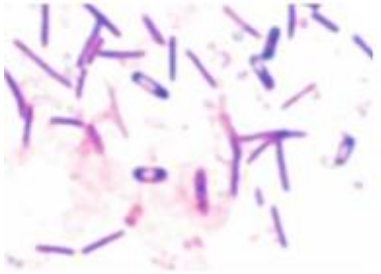
Production de cytokines pro inflammatoires, afflux de PNN → nécrose cellules coliques

Formation de pseudomembranes



Inflammation, nécrose cellules coliques

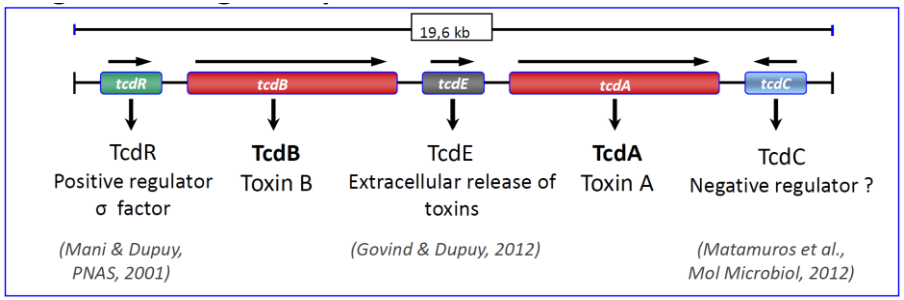
Toxines A et B (TcdA et TcdB)



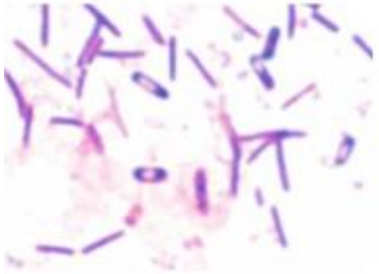
Support génétique

- Locus de pathogénicité PaLoc de 19,6 kb

- Gène *tcd*A : code pour TcdA
- Gène tcdB : code pour TcdB
- Gène *tcd*C : code pour un répresseur de la transcription
- Gène *tcdE* : favorise l'excrétion des toxines
- *Gène tcdR :* régulation transcriptionnelle positive
- Influence de l'environnement sur la transcription (température, glucose, sources de carbone)



Toxines binaire CDT

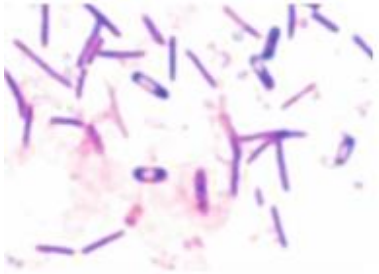


Généralités

- 22% des souches : toxine binaire CDT
- Pourrait potentialiser les effets cytotoxiques des toxines A et B et serait plus souvent associée à des formes sévères d'infections liées à *C. difficile*

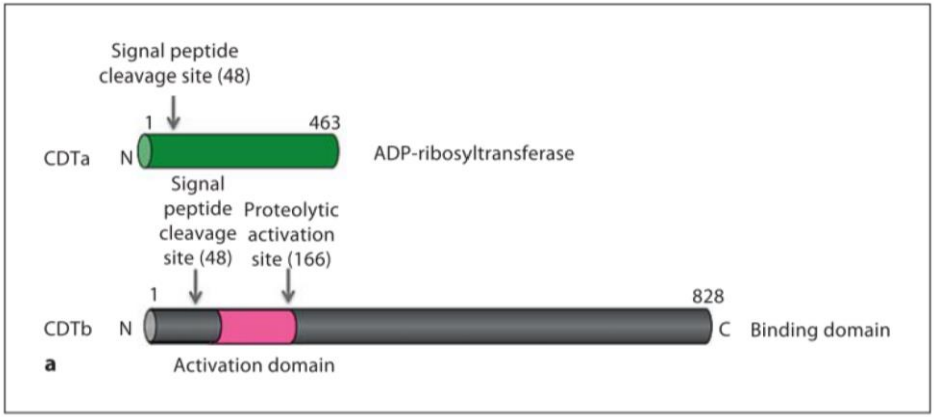
Eckert, Med Sci 2010

Toxines binaire CDT



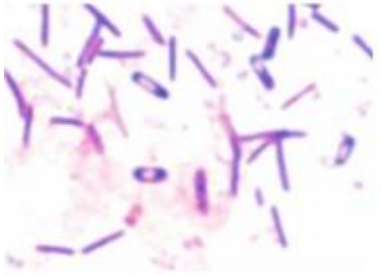
Structure

- 2 sous unités :
  - CDTa (partie enzymatique)
  - CDTb (partie ligand: rôle de récepteur de CDTa et translocation)
- 3 gènes :
  - cdtA, cdtB et *cdtR*
  - *cdtR* code pour une protéine régulatrice de la famille LytTR nécessaire à l'expression optimale de CDT



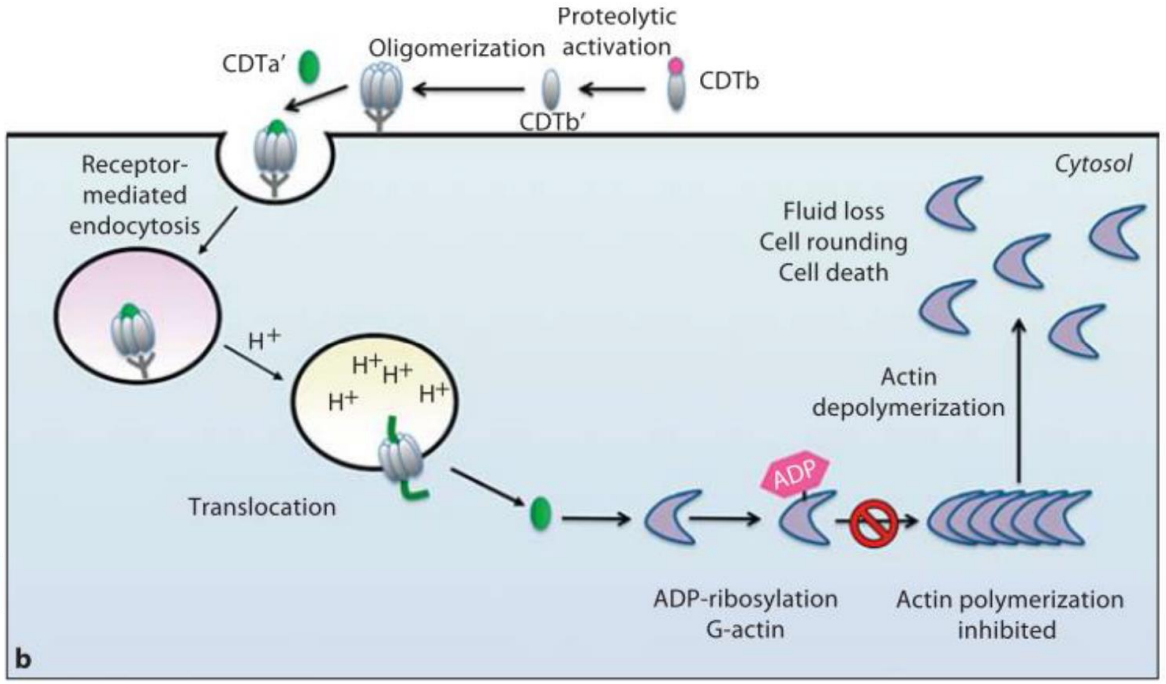
Rupnik M, Nature Reviews, 2009; Shen A, Journal of Innate Immunity, 2012

Toxines binaire CDT



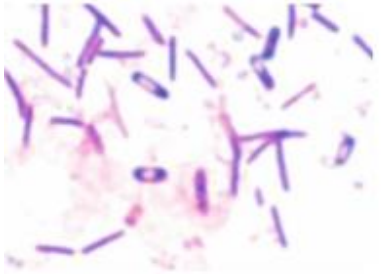
Mécanisme d'action

- Activité ADP ribosyl transférase destruction du cytosquelette, ballonisation, mort cellulaire



Shenn Journal of Innate Immunity, 2012

Toxines



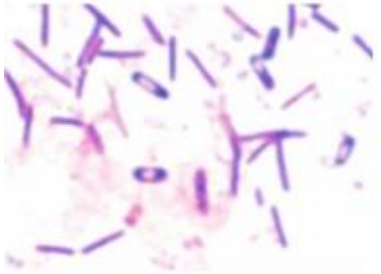
Importance des toxines

Lyerly et al, 1985: Modèle hamster (modèle de virulence) administration intragastrique de toxines purifiés

- TcdA : symptômes de l'ICD mais légers
- TcdB : pas de toxicité sans administration de TcdA
- TcdA + TcdB : symptomatologie plus sévère

Les deux toxines agissent de manière synergique la toxine A est responsable des lésions initiales qui vont permettre l'effet de la toxine B (cytotoxicité)

Toxines

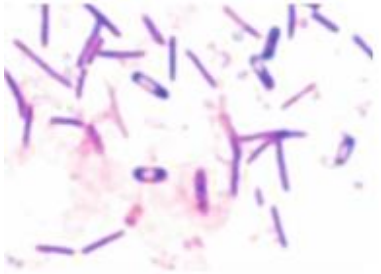


Importance des toxines

Study	Genetic background	Method	Genes		Hamster model	
			tcdA	*tcdB*	Protocol	Virulence
Lyras et al., Nature, 2009	JIR8094	Recombination	+	+	Antibiotic: clindamycin D-5	++
			+	-		-
			-	+	Challenge: 10^5 spores	++
Kuehne et al., Nature, 2010	630Δerm	Clostron	+	+	Antibiotic: clindamycin D-5	++
			+	-		+
			-	+	Challenge: 10^2 spores	++
			-	-		-

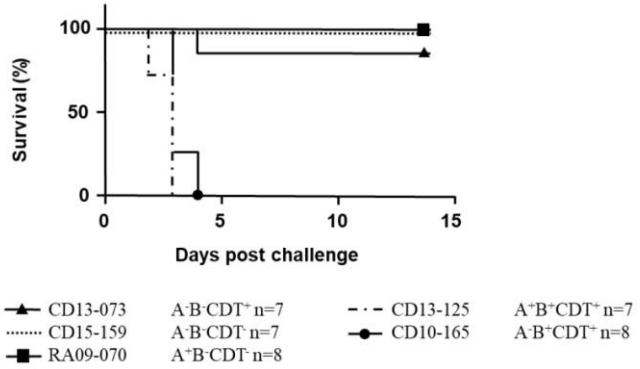
Study	Genetic background	Genes			Virulence in hamster model
		tcdA	*tcdB*	*cdtA*	
Kuehne et al., JID, 2014	R20291	+	+	+	++
		-	-	-	-
		-	+	-	++
		+	-	-	+
		+	-	+	++
		-	+	+	++

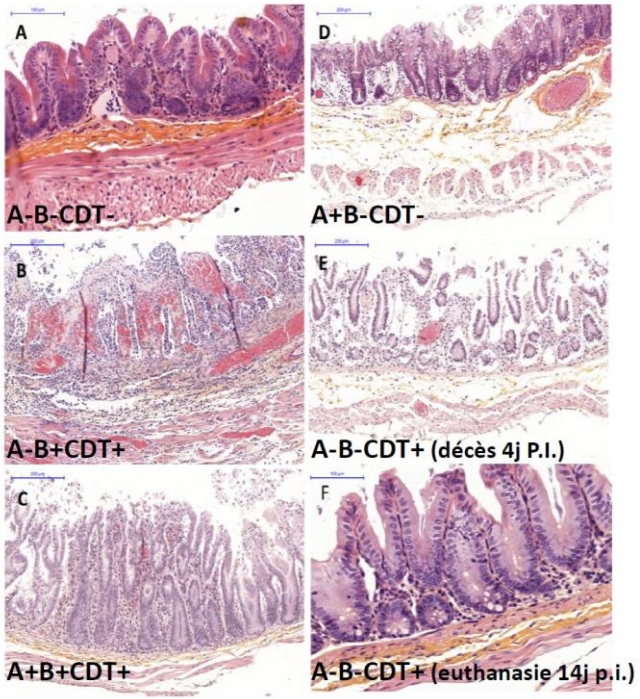
Toxines



Importance des toxines

Modèle hamster : clindamycine 5 jrs avant infection 10^4 spores

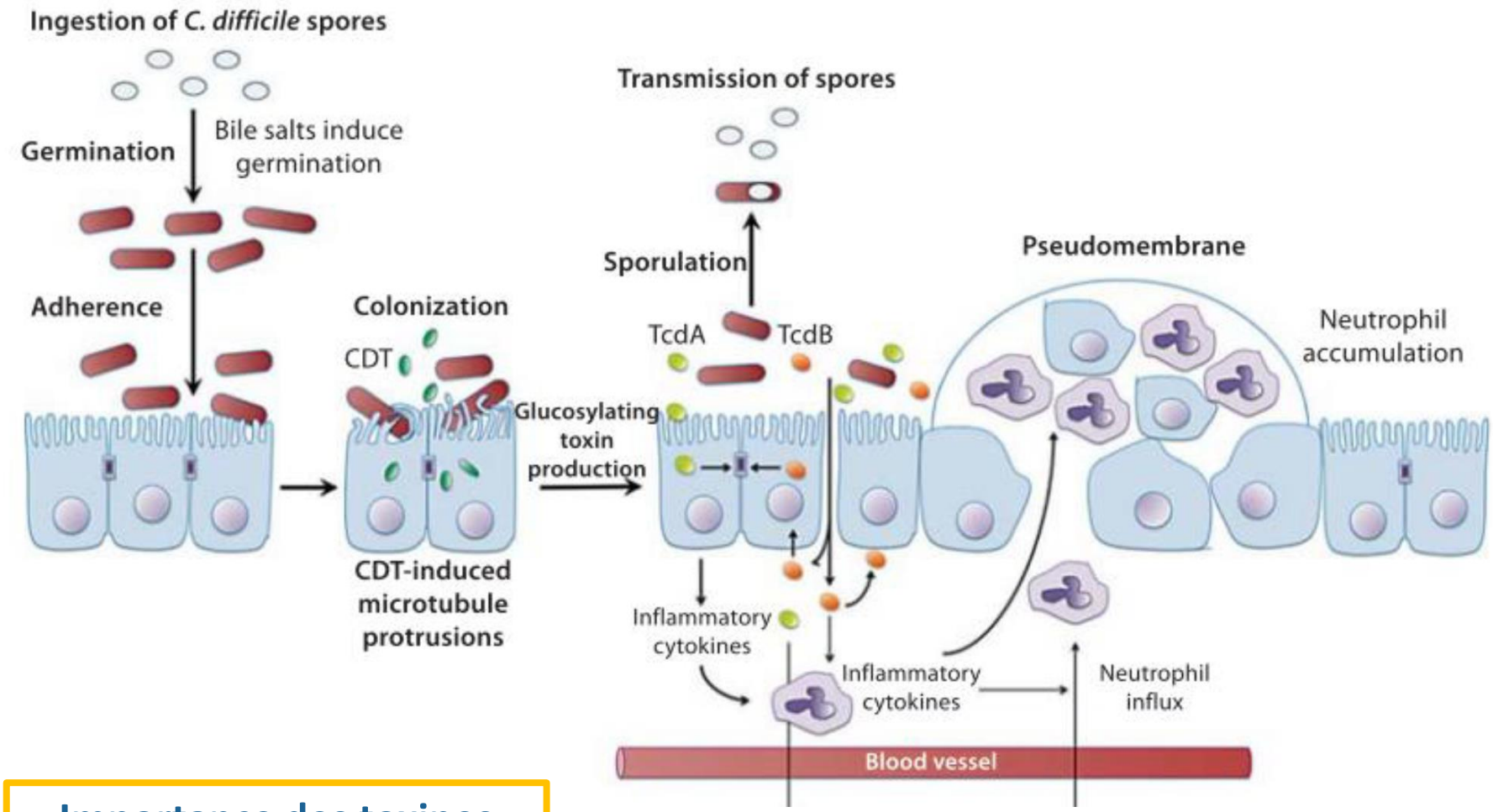




Analyse histologique des caeca de hamsters infectés par les différentes souches (coloration hématoxyline/éosine)

CD13-073 ($A^-B^-CDT^+$)
CD15-159 ($A^-B^-CDT^-$)
CD10-165 ($A^-B^+CDT^+$)
CD13-125 ($A^+B^+CDT^+$)
RA09-070 ($A^+B^-CDT^-$)

Marvaud et al., NMNI, 2019



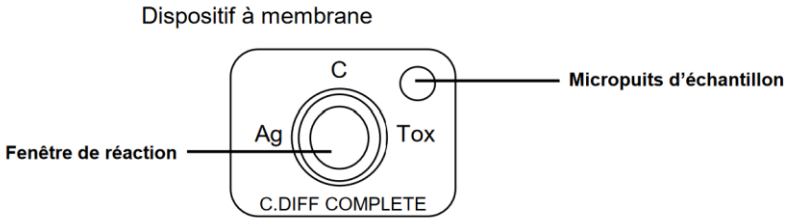
Importance des toxines dans le processus inflammatoires et dans la mort cellulaire

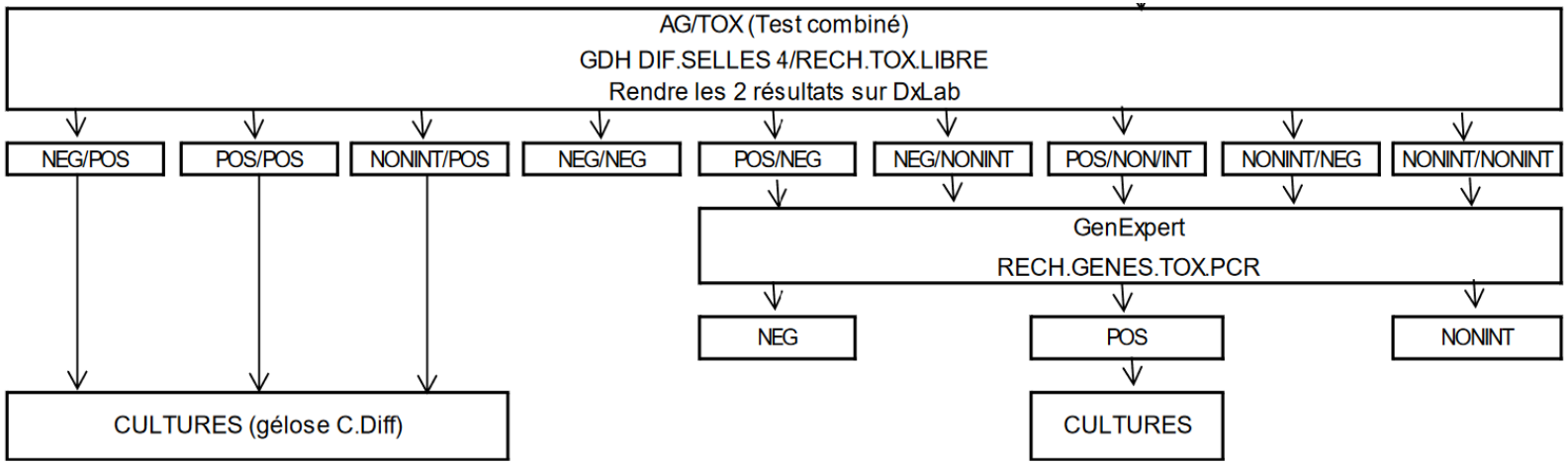
Shenn Journal of Innate Immunity, 2012

5. Diagnostic microbiologique

Au CHU de Nantes

1. Test Rapide Immunochromatographique
   - Échantillon de selle
   - GDH + Toxine A et B





Au CHU de Nantes

2. Test Xpert si GDH POS et Toxine : NEG

- Toxine B (*tcdB*)
- Toxine binaire(cdtA)
- *Délétion du gène tcdc* → diagnostic présomptif de *C. difficile* de ribotype O27

6. Traitement

Arrêt de l'ATBthérapie

Traitement recommandé	Niveau de preuve
Métronidazole 500 mg/8h PO pendant 10 jours	A-I
Vancomycine 125 mg/6h PO pendant 10 jours	B-I
Fidaxomicine 200 mg/12h PO pendant 10 jours	B-I
Vancomycine 500 mg/6h PO pendant 10 jours	C-I
Arrêt des antibiotiques et surveillance avec ré-évaluation à 48h	C-II
Si voie orale impossible : métronidazole IV 500 mg / 8h pendant 10 jours	A-II

ESCMID

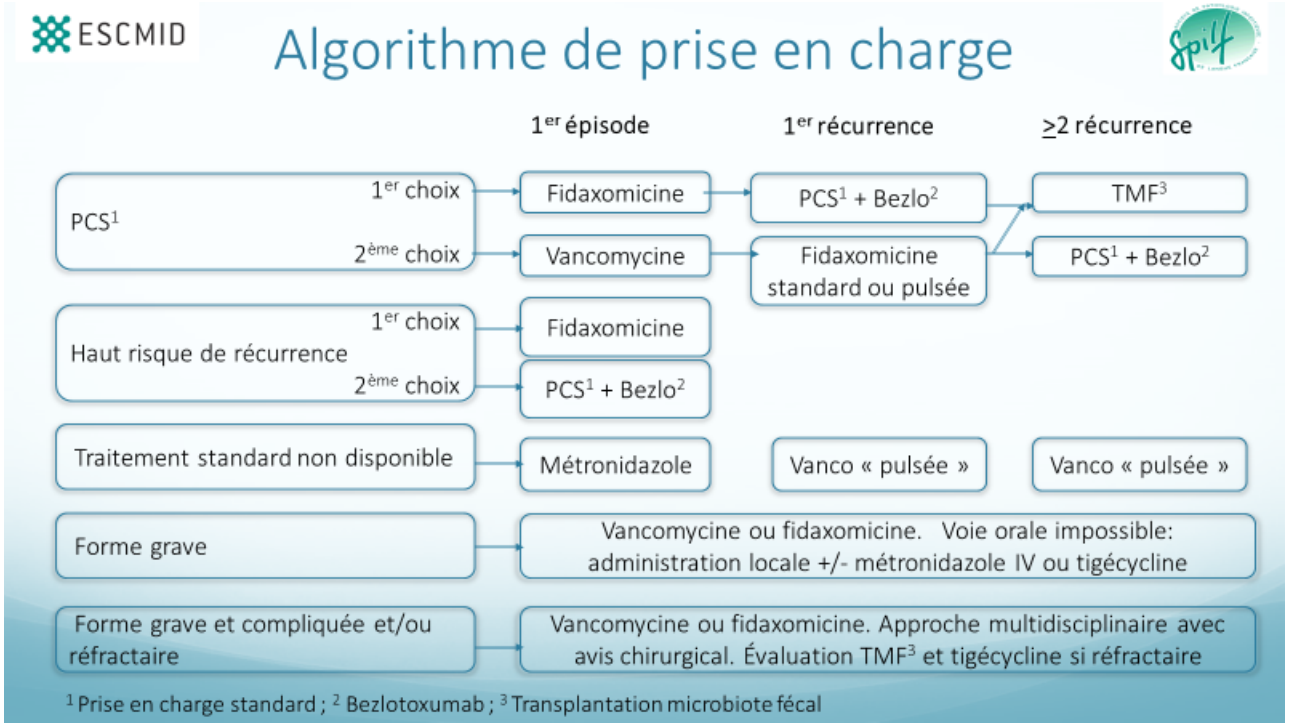
Table 1. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Adults

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment[a]	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of ≤15 000 cells/mL and a serum creatinine level <1.5 mg/dL	• VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR	Strong/High
		• FDX 200 mg given twice daily for 10 days	Strong/High
		• Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days	Weak/High
Initial episode, severe[b]	Leukocytosis with a white blood cell count of ≥15 000 cells/mL or a serum creatinine level >1.5 mg/dL	• VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR	Strong/High
		• FDX 200 mg given twice daily for 10 days	Strong/High
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	• VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present.	Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)
First recurrence	…	• VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR	Weak/Low
		• Use a prolonged tapered and pulsed VAN regimen if a standard regimen was used for the initial episode (eg, 125 mg 4 times per day for 10–14 days, 2 times per day for a week, once per day for a week, and then every 2 or 3 days for 2–8 weeks), OR	Weak/Low
		• FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode	Weak/Moderate
Second or subsequent recurrence	…	• VAN in a tapered and pulsed regimen, OR	Weak/Low
		• VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR	Weak/Low
		• FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR	Weak/Low
		• Fecal microbiota transplantation[c]	Strong/Moderate

IDSA 2018

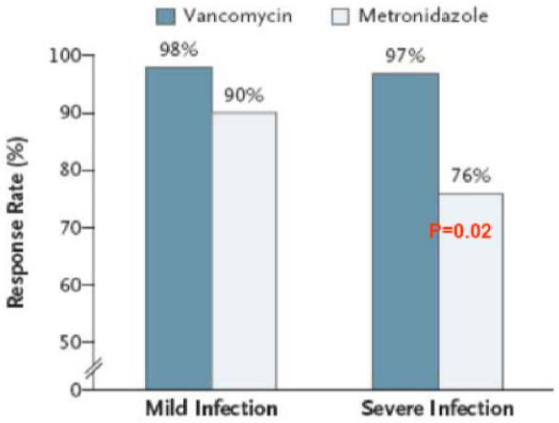
IDSA 2018 : mise en retrait du métronidazole . Uniquement si pas d'accès à la Vancomycine ou à la Fidaxomicine.

Arrêt de l'ATBthérapie



- Traitement : Vancomycine *vs* Métronidazole

- Prospective randomized, double blind, placebo-controlled study on 150 patients (1994-2002)
- Follow up for 21 days
- Cure : resolution of symptoms D6 and negative test for toxin A at D6 and D10
- Definition of severity: ≥2 points
  - Age>60 ans : 1 pt
  - T>38°3 : 1 pt
  - Alb. <2.5 mg/dl 1 pt
  - WBC > 15000/mm³ 1pt
  - PMC : 2 pts
  - ICU 2 pts

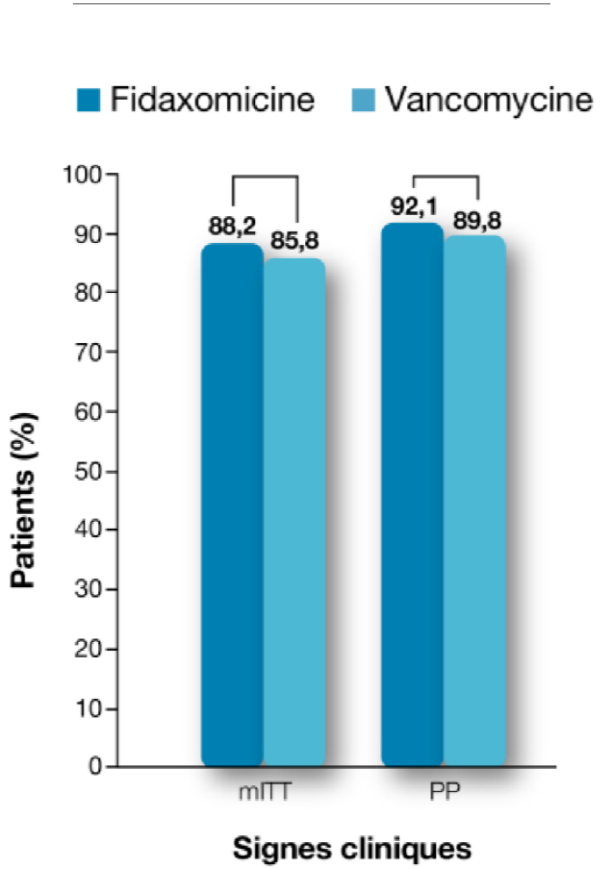


Moins d'efficacité du métronidazole par rapport à la Vancomycine

Zar et al., CID 2007

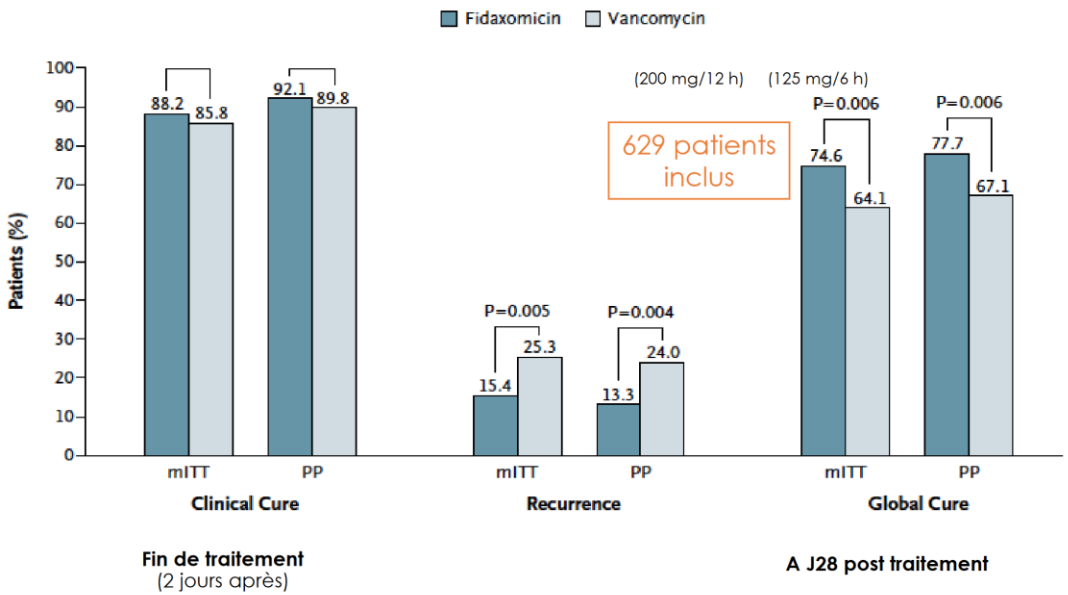
- Traitement : Fidaxomicine *vs* Vancomycine

Fidaxomicine aussi efficace que la Vancomycine .



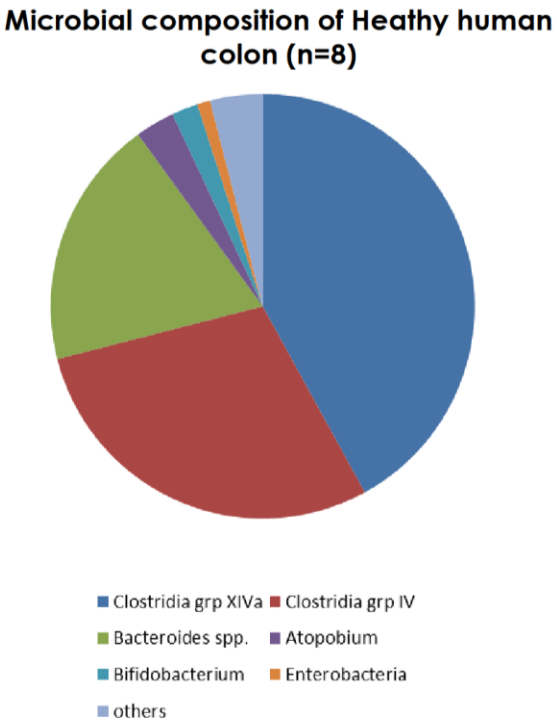
Zar *et al.*, CID 2007

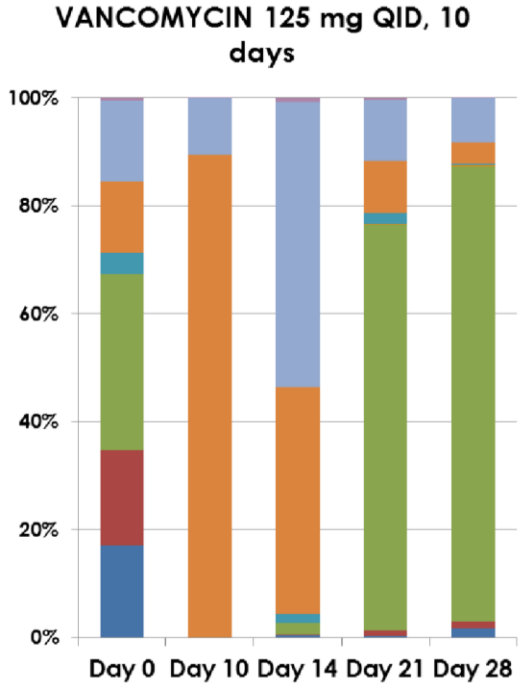
- Traitement : Fidaxomicine *vs* Vancomycine

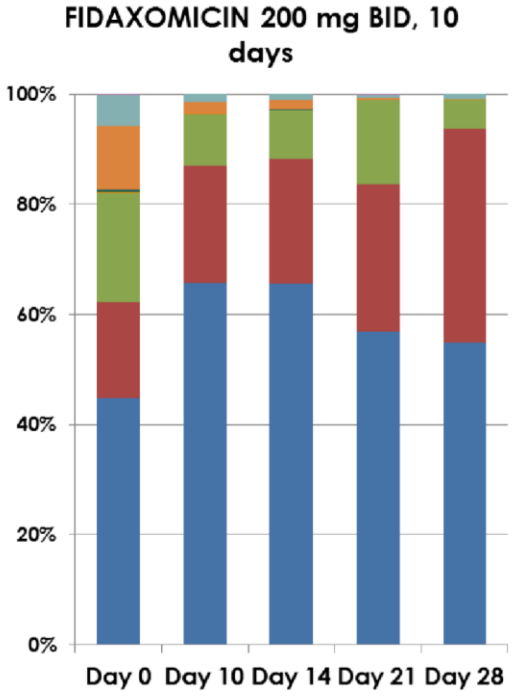


2 fois moins de récidive avec la fidaxomicine

- Traitement : Fidaxomicine *vs* Vancomycine





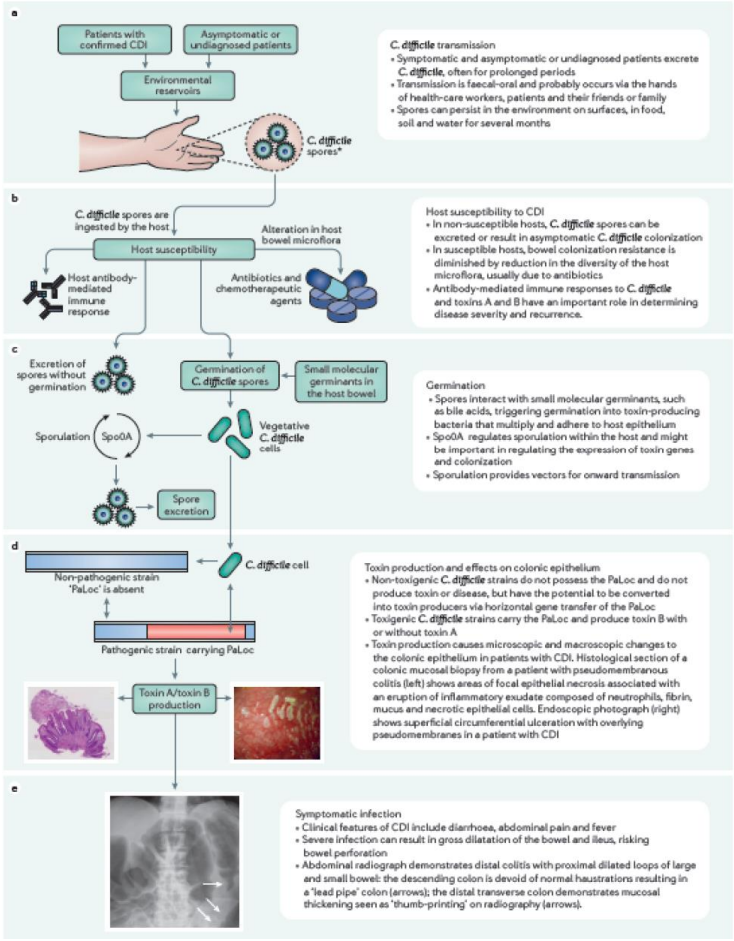


Moins d'impact de la fidaxomicine sur le microbiote fécal *vs* vancomycine

Louie *et al.*, CID 2012

Traitement

Clostridioides difficile

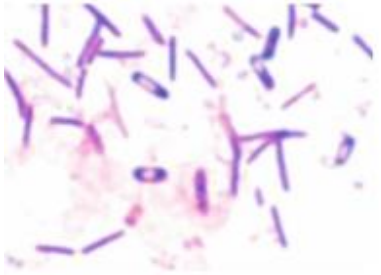


- Conjonction entre : germe /dysbiose/ hôte
- Métronidazole : anti anaérobie (suppression *B. fragilis*) → rôle sur le microbiote
- Vancomycine → risque ERV

- Antibiothérapie pour répondre à une antibiothérapie …

Diapo Dr BENEZIT

Take homme messages



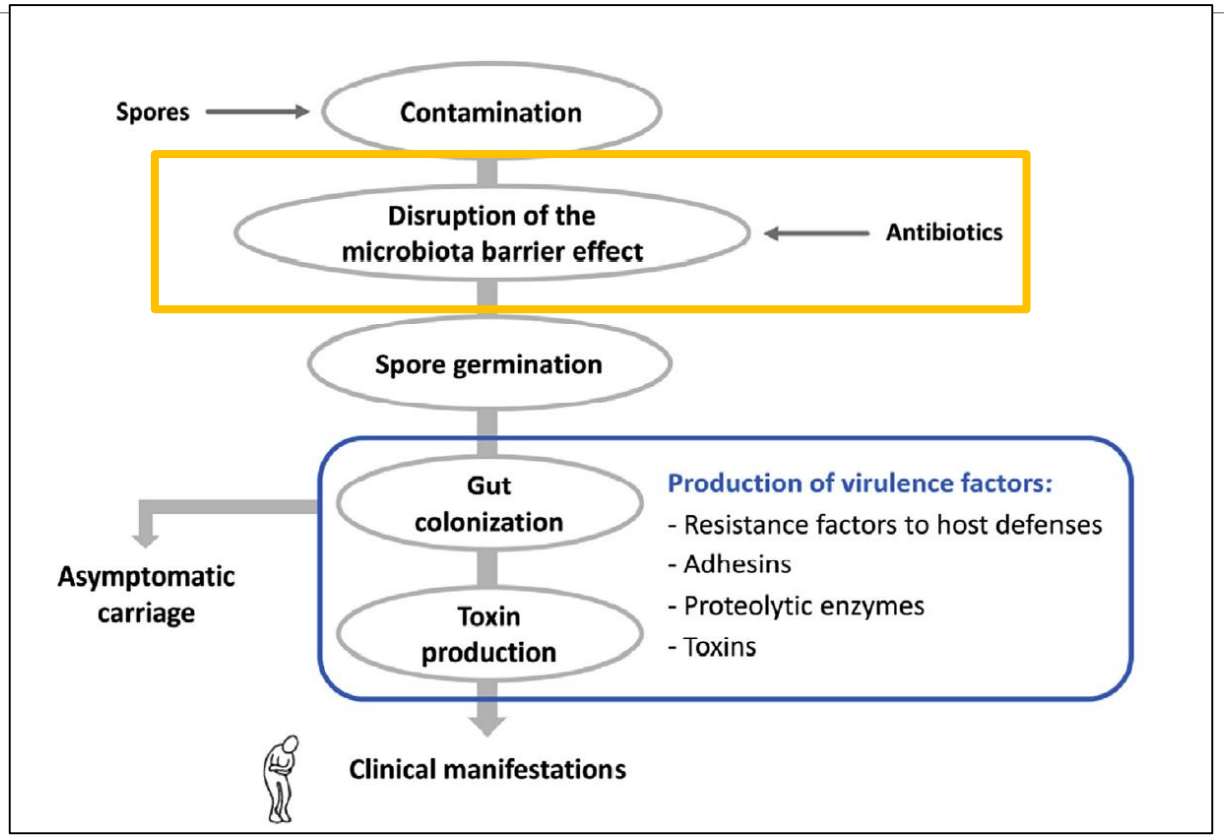
Rôle primordial du microbiote dans la lutte contre les ICD

Etape de colonisation impliquant des adhésives bactériennes spécifiques

Des lésions liées au toxines

Une capacité de virulence supérieure pour certaines lignées (dont la 027)

Résumé



Janoir, Anaerobe, 2015