

Infectiologie: Lorsqu'une bactérie s'enfuit ...

Diarrhées associées à *Clostridium difficile* (CDAD): une négligence qui se fait sentir

Katia Boggian

Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen

Introduction

On connaît depuis 1978 le rôle d'agent pathogène que joue *Clostridium difficile* dans la colite pseudo-membraneuse. D'emblée, les diarrhées associées à *Clostridium difficile* (CDAD) ont été traitées par le métronidazole ou la vancomycine et rien n'a changé au cours des 28 années écoulées, même si les taux de récurrences atteignent 25%. Les CDAD ont été considérées comme une maladie simplement gênante et n'ont dès lors pas véritablement retenu l'attention de l'industrie pharmaceutique et des milieux scientifiques. Un changement drastique s'est néanmoins produit il y a trois dernières années et les spécialistes ont enfin commencé à se préoccuper de ce problème. Qu'est-ce qui s'est passé?

Foyers épidémiques d'une souche hypervirulente de *Clostridium difficile*

Depuis mars 2003, on a noté l'apparition de foyers épidémiques de CDAD dus à une souche hypervirulente, d'abord au Canada et aux Etats-Unis, puis en Grande-Bretagne, aux Pays-Bas, en Belgique et en France [1].

La virulence de *Clostridium difficile* est déterminée par sa production de toxines. La souche hypervirulente se distingue de la souche classique de *Clostridium difficile* par trois caractéristiques:

1. D'abord, elle produit des quantités beaucoup plus importantes de toxines A et B, en fait 16 fois plus de toxine A et 23 fois plus de toxine B que le *Clostridium difficile* entéro-pathogène classique [2].
2. En outre, cette souche synthétise une troisième toxine, dite binaire, dont le degré de virulence n'est cependant pas encore complètement élucidé.
3. Enfin, la souche hypervirulente est résistante à la fluoroquinolone.

Souche épidémique: un effet indésirable dû aux nouvelles recommandations?

La nomenclature de cette souche hypervirulente est quelque peu confuse: aux Etats-Unis, on l'appelle «NAP1» (North American Pulsed Field 1), conformément à la technique d'identification utilisée dans ce pays, alors qu'en Europe, on parle plutôt de «ribotype 027», car on utilise la technique du «ribotyping» par PCR pour son identifica-

tion. Quoi qu'il en soit, il semble bel et bien s'agir de souches identiques.

Cette souche épidémique se distingue cliniquement par une dissémination plus rapide, une mortalité plus élevée et un taux de récurrence plus important [3]. Les causes de son apparition sont très certainement multifactorielles, mais elles font actuellement l'objet de spéculations diverses. La présence d'une résistance à la fluoroquinolone suscite notamment la question suivante: une utilisation accrue des nouvelles fluoroquinolones favorise-t-elle l'apparition de cette nouvelle souche épidémique? En effet, elle se rencontre surtout dans des pays ayant modifié leurs guidelines pour le traitement de la pneumonie acquise en milieu communautaire et qui recommandent le recours aux fluoroquinolones en première ligne? Cette constatation suggère la possibilité d'une relation avec l'utilisation accrue des fluoroquinolones [3].

Clostridium difficile ne pose pas seulement problème en milieu hospitalier

L'entrée en scène de la souche épidémique a donc rappelé au souvenir des spécialistes l'existence des CDAD, ce qui était absolument indispensable au vu des observations épidémiologiques récentes.

Au cours de ces dernières années, l'augmentation des CDAD ne s'est en effet pas limitée au seul milieu hospitalier. Les CDAD acquises en milieu ambulatoire sont elles aussi en augmentation.

Une étude épidémiologique britannique montre que l'incidence de la CDAD dans les cabinets de médecine générale a passé de 1:100 000 à 22:100 000 entre 1994 et 2004 [4]. Dans ce recensement épidémiologique, seuls 37% des patients avaient reçu un traitement d'antibiotique au cours des trois mois précédents. Cela signifie que nous devons toujours penser à *Clostridium difficile* chez nos patients ambulatoires devant une clinique suggestive, même sans antibiothérapie préalable.

Une statistique américaine a bien montré l'augmentation des CDAD dans le domaine hospitalier: s'il n'y avait en 1996 que 31 cas de CDAD pour 100 000 sorties, ils ont passé à 61 pour 100 000 en 2003. La répartition dans les différentes classes d'âge révèle que les sujets de plus de 65 ans sont de loin le plus à risque avec une incidence de 228:100 000 [5].

Un âge supérieur à 65 ans constitue donc l'un des principaux facteurs de risque de CDAD, avec la prise d'antibiotiques et l'hospitalisation de longue

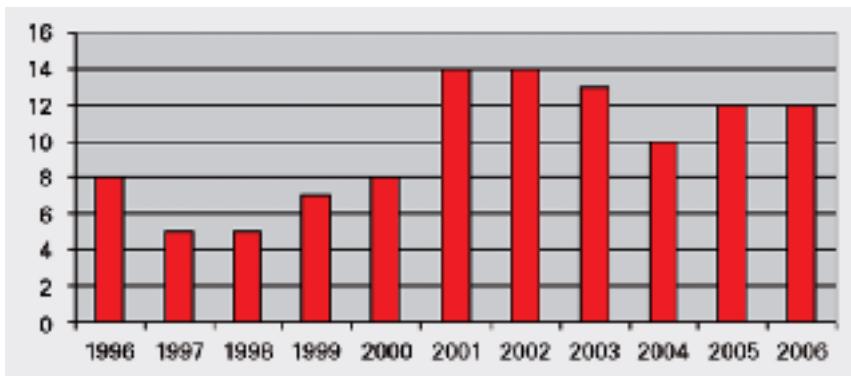



Figure 1
Détection de toxine de *Clostridium difficile* à l'Hôpital cantonal de Saint-Gall de 1996 jusqu'au mois d'octobre 2006. Pourcentage des prélèvements de selles positifs en fonction du nombre total d'échantillons examinés.

durée. Compte tenu de l'augmentation de la population âgée, nous serons de toute manière confrontés à une recrudescence du nombre de cas, même sans compter avec la souche épidémique. Les chiffres de l'Institut de microbiologie et d'immunologie clinique de Saint-Gall confirment cette tendance (fig.1 .

Les gros titres incitent à la controverse

L'apparition de la souche épidémique a suscité un intérêt grandissant pour la bactérie *Clostridium difficile*. De nouvelles approches thérapeutiques sont à l'étude. Cette année a ainsi vu la publication de nouvelles études sur des médicaments dans le traitement des CDAD. L'une des substances testées est le nitazoxanide, un antibiotique à large spectre ayant une action antiparasitaire, autorisé aux États-Unis pour le traitement de *Giardia lamblia* et de *Cryptosporidium*. Dans les CDAD, le nitoxanide n'apporte encore aucun bénéfice significatif par rapport au métronidazole. L'avantage espéré du nitazoxanide est l'absence de déclenchement de CDAD par lui-même, mais il n'a jusqu'ici été démontré que lors d'essais chez l'animal [6]. Une autre substance en cours de développement, le tolevamer, est comparée à la vancomycine. Le tolevamer est un polymère non antibiotique non anionique, censé lier les toxines A et B. La vancomycine entraîne une amélioration plus rapide des symptômes que le tolevamer, tandis que ce dernier se dé-

marque par un taux de récurrences plus faible [7]. La question de savoir si une augmentation des doses de tolevamer améliore la réponse tout en maintenant le taux de rechutes à un niveau faible fait l'objet d'une étude en cours de planification. D'autres médicaments potentiellement efficaces dans les CDAD sont également à l'étude. On citera à titre d'exemple la ramoplanine, un antibiotique de type glycolipopeptide, comparable à la vancomycine, le rifalazil, proche de la rifampicine, et le tinidazole, comparable au métronidazole. Les résultats de ces substances comparés de métronidazole ou de la vancomycine sont encore à paraître.

Aucune de ces molécules n'ouvre cependant la voie à une classe de substances réellement nouvelles.

Réflexions sur l'avenir

Même si 37% seulement des patients de l'étude épidémiologique britannique avaient reçu une antibiothérapie au préalable, les antibiotiques restent l'un des principaux facteurs de risque. Au-delà des aminoglycosides, tous les antibiotiques peuvent entraîner une CDAD. Dans les anciennes études, les céphalosporines et la clindamycine étaient citées en premier lieu, alors que ce sont les fluoroquinolones qui figurent au premier plan dans les études plus récentes [2].

On ne peut savoir à l'heure actuelle si la souche hypervirulente ribotype 027 constituera à l'avenir un problème sérieux, ni même si de nouvelles souches épidémiques vont encore faire leur apparition. Mais ces questions-là sont à mon sens secondaires. Deux points sont en fait beaucoup plus importants: d'abord le fait que nous prenions conscience à cette occasion de l'augmentation progressive d'une affection autrefois considérée comme simplement gênante et ensuite le fait que la nature nous enseigne, une fois de plus, que nous devons utiliser nos ressources en matière d'antibiotiques de manière extrêmement ciblée et poser les indications avec la plus grande retenue. Avec la prescription d'antibiotiques nous intervenons dans un équilibre fragile et nous ne pouvons pas prévoir si et dans quelle mesure nous allons perturber cet équilibre.

Le cas de *Clostridium difficile* est là pour nous rappeler ce qui peut se passer lorsque des microorganismes en apparence banaux échappent à notre vigilance.

Références

- 1 Kuijper EJ, Coignard B, Tull P; the ESCMID Study Group for *Clostridium difficile* (ESGCD); EU Member States and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(6):2-18.
- 2 Warny M, Pepin J, Aïqi F, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile*-associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet.* 2005;366:1079-84.
- 3 Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1254-60.
- 4 Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired CDAD. *JAMA.* 2005;294:2989-95.
- 5 McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(3):409-15.
- 6 Musher DM, Logan N, Hamill J, DuPont HL, Lentnek A, Gupta A, et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:421-7.
- 7 Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2006;43(4):411-20.