

**DIARRHÉES ASSOCIÉES AU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* : TRENTE ANS PLUS TARD**

Paul Bayardelle, M.D., FRCP

Microbiologiste-infectiologue  
Hôpital Notre-Dame du CHUM  
1560 Sherbrooke Est  
Montréal, Qc, Canada H2L 4M1  
Professeur agrégé de clinique  
Département de Microbiologie et Immunologie  
Université de Montréal

**INTRODUCTION**

Le *Clostridium difficile* est un bacille Gram positif anaérobie sporulé qui a été décrit en 1935 comme faisant partie de la flore intestinale normale du nouveau-né (1). Il est maintenant reconnu comme l'agent causal de 20 à 25 % des cas de diarrhées associées aux antibiotiques et de plus de 90 % des cas de colites pseudomembraneuses (CPM) (2). La CPM est une pathologie sévère dont l'étiologie a été précisée par Larson et ses collaborateurs en 1977, qui ont décrit pour la première fois la présence d'une toxine responsable de cette entité (3). Par la suite, plusieurs auteurs ont confirmé la présence de cette toxine chez de tels patients et ont pu mettre en évidence qu'il s'agissait de la toxine d'un *Clostridium* qui s'est avéré être le *C. difficile* (4,5). Dans cette revue succincte, nous ferons le point sur nos connaissances actuelles concernant l'épidémiologie, la pathogenèse, les manifestations cliniques et le diagnostic, en insistant davantage sur le diagnostic de laboratoire, et nous discuterons des modalités thérapeutiques et de la prévention des diarrhées associées au *C. difficile* (DACD).

**ÉPIDÉMIOLOGIE**

L'incidence des DACD est très variable et dépend, entre autres, des pays, des établissements hospitaliers, de la période de l'année, des antibiotiques utilisés et de l'âge des patients. Au Canada, le taux d'incidence observé lors d'une étude était de 5,9 cas par 1000 patients hospitalisés (6). Le taux d'incidence a augmenté de façon significative au Québec pour atteindre 22,5 par 1000 admissions lors d'une étude récente impliquant plusieurs centres hospitaliers (7). Cette incidence était plus élevée chez les patients plus âgés. La mortalité causée par DACD était de 117 (6,9%) patients sur 1703 alors qu'elle a contribué à 127 (7,5%) autres cas de décès sans être toutefois directement en cause (7). Cette incidence contraste fortement avec le nombre de cas identifiés, il y a quelques années, avec les critères cliniques et la recherche de toxine sur culture cellulaire avec les fibroblastes WI38 (8). Pendant une période de 18 mois, nous avons relevé uniquement 16 cas de diarrhées sévères associées aux antibiotiques dans notre centre hospitalier qui avait à l'époque plus de mille lits d'hospitalisation.

Les antibiotiques jouent un rôle important dans les DACD et dans la très grande majorité des cas, une prise d'antibiotiques précède l'apparition des symptômes. Presque tous les antibiotiques sont en cause comme facteur préalable nécessaire à l'apparition de DACD. Il y a plusieurs années, la clindamycine était particulière-

ment impliquée. L'ampicilline était également rencontrée fréquemment comme agent associé à la maladie. Par la suite, les céphalosporines à large spectre ont pris le relais, en particulier la céfuroxime, la céfotaxime, la ceftriaxone et la ceftazidime. Plus récemment, l'apparition des quinolones (ciprofloxacine, moxifloxacine) et leur fréquente utilisation en ont fait des antibiotiques de plus en plus incriminés (7,9).

En ce qui concerne l'âge, la fréquence de DACD est 20 fois supérieure chez les patients âgés de plus de 65 ans en comparaison avec une population plus jeune (10). Au Québec, le taux d'incidence de cette infection chez les personnes âgées de plus de 65 ans est passé de 102 à 866/100 000 de population de 1991 à 2003 (11).

Les réservoirs du *C. difficile* sont constitués aussi bien de sources endogènes qu'environnementales. Les sources exogènes jouent un rôle important dans la transmission de la maladie. En milieu hospitalier, la prévalence des cultures positives pour la souche toxigène de *C. difficile* chez les patients hospitalisés depuis plus d'une semaine est de 20 % ou plus, alors qu'elle est de 1 à 3 % chez les personnes dans la communauté (9). Les nouveaux-nés sont des porteurs asymptomatiques du *C. difficile* dans plus de 50 % des cas dans les premiers 6 mois de vie et le demeurent même avec des souches toxigènes. Il y a également des patients porteurs de souches non toxigènes. La présence de la souche toxigène dans l'environnement hospitalier est un facteur déterminant dans l'acquisition de cette bactérie par les patients. La survie de ces souches dans l'environnement peut durer des mois en raison de la présence de spores. L'acquisition du *C. difficile* se fait par voie oro-fécale et la transmission de personne à personne se fait à partir de l'environnement contaminé ou par manuportage (12,13). Les mains des travailleurs de la santé peuvent en effet se contaminer à partir des patients ou de l'environnement et être impliquées dans la transmission de l'infection. Depuis quelques années, il est apparu une souche de *C. difficile* très virulente qui a été caractérisée par électrophorèse en champ pulsé (PFGE) et ribotypage par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) comme étant respectivement la souche NAP1 (North America PFGE type 1) et 027 (NAP1/027) (14). Les concentrations des toxines A et B sont respectivement 16 et 23 fois plus élevées que chez les autres souches caractérisées par PFGE.

D'autres facteurs de risque ont été identifiés pour le développement de DACD et comprennent les chirurgies gastro-intestinales, la durée d'hospitalisation, la sévérité des maladies sous-jacentes, le gavage et les traitements anti-acides (9).

## PATHOGENÈSE

Alors que les formes végétatives du *C. difficile*, une fois ingérées, seront pratiquement toutes détruites par l'acidité gastrique, il n'en sera pas de même des spores qui résisteront à cette acidité et parviendront au niveau du petit intestin. Après l'exposition aux acides biliaires, il y aura germination et par la suite, une fois arrivées au niveau du colon, celui-ci sera colonisé par le *C. difficile*. La multiplication bactérienne se fera essentiellement à ce niveau, qu'il s'agisse de souches toxigènes ou non. Les souches toxigènes produisent la toxine A ou *tcdA* et la toxine B ou *tcdB* (9,12). Il s'agit de protéines qui sont des exotoxines. La toxine A est une entérotoxine avec un poids moléculaire de 308 kDa alors que la toxine B est une cytotoxine avec un poids moléculaire de 270 kDa (13,15). Ces toxines sont codées respectivement par les gènes *tcdA* et *tcdB*. L'expression de ces deux gènes est régulée par le gène *tcdC* (7).

Ces deux toxines agissent de façon synergique en détruisant les jonctions serrées des entérocytes entraînant la dépolymérisation des filaments d'actine du cytosquelette, l'arrondissement des cellules et la mort cellulaire. Il s'ensuit une réaction inflammatoire importante avec présence de nombreux polynucléaires au niveau de la *lamina propria* (12,13). Les deux toxines induisent la production de facteur de nécrose tumorale alpha et des interleukines pro-inflammatoires qui contribuent à la réponse inflammatoire et à la formation de pseudomembranes. Ces dernières ont une apparence caractéristique avec une muqueuse enflammée parsemée de plaques adhérentes, surélevées, blanches et jaunes. À l'histologie, ces plaques sont formées de polynucléaires neutrophiles, de fibrine, de mucine et de débris cellulaires (9,12).

La toxine A produit chez l'animal de la sécrétion de fluide intestinal, une altération de la muqueuse et de l'inflammation. De plus, la toxine A stimule la migration des neutrophiles, ce que ne fait pas la toxine B qui a un effet cytopathogène important et est toutefois beaucoup plus puissante que la toxine A au niveau des cellules de la muqueuse du colon. L'action des deux toxines est habituellement nécessaire pour avoir des dommages importants. Étant donné, toutefois, que des DACD de souches de *C. difficile* ayant seulement la toxine B et pas la toxine A ont été décrites, il est clair que la présence de la toxine A n'est pas essentielle à la virulence de la bactérie (12,15).

Il y a donc plusieurs étapes dans la pathogenèse des DACD : la perturbation de la flore intestinale par les antibiotiques, la colonisation avec une souche toxigène de *C. difficile*, la production des toxines A et B et les dommages à la muqueuse colique accompagnés de phénomènes inflammatoires. Dans de rares cas, il n'y aura pas de toxine A mais seulement la toxine B.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

La présentation clinique usuelle consiste en une diarrhée aqueuse qui parfois s'accompagne d'une odeur caractéristique de paracrésol (crottin de cheval) et la notion de prise d'antibiotiques. La fréquence des diarrhées peut varier de 3 à plus de 20 selles par jour, s'accompagnant parfois de crampes abdominales (9,10). Cette symptomatologie peut survenir n'importe quand pendant la prise d'antibiotiques et des cas ont été rapportés jusqu'à 10 semaines après l'arrêt de ceux-ci (16). Il peut y avoir un saignement digestif occulte mais la présence de selles s'accompagnant

d'hémorragie franche est rare. Les symptômes précédents peuvent également s'accompagner de fièvre et de leucocytose. La leucocytose est habituellement de l'ordre de 15 000 à 16 000 globules blancs (GB) par mL. Il peut toutefois y avoir une réaction leucémoïde avec plus de 35 000 GB par mL (17). La présence d'une telle leucocytose en l'absence de pathologies infectieuses ou hématologiques évidentes doit faire suspecter un cas de DACD. On doit rechercher immédiatement cette pathologie en mettant en évidence la présence de toxines dans les selles ou, selon la présentation clinique, faire une colonoscopie ou une tomographie à l'ordinateur de l'abdomen.

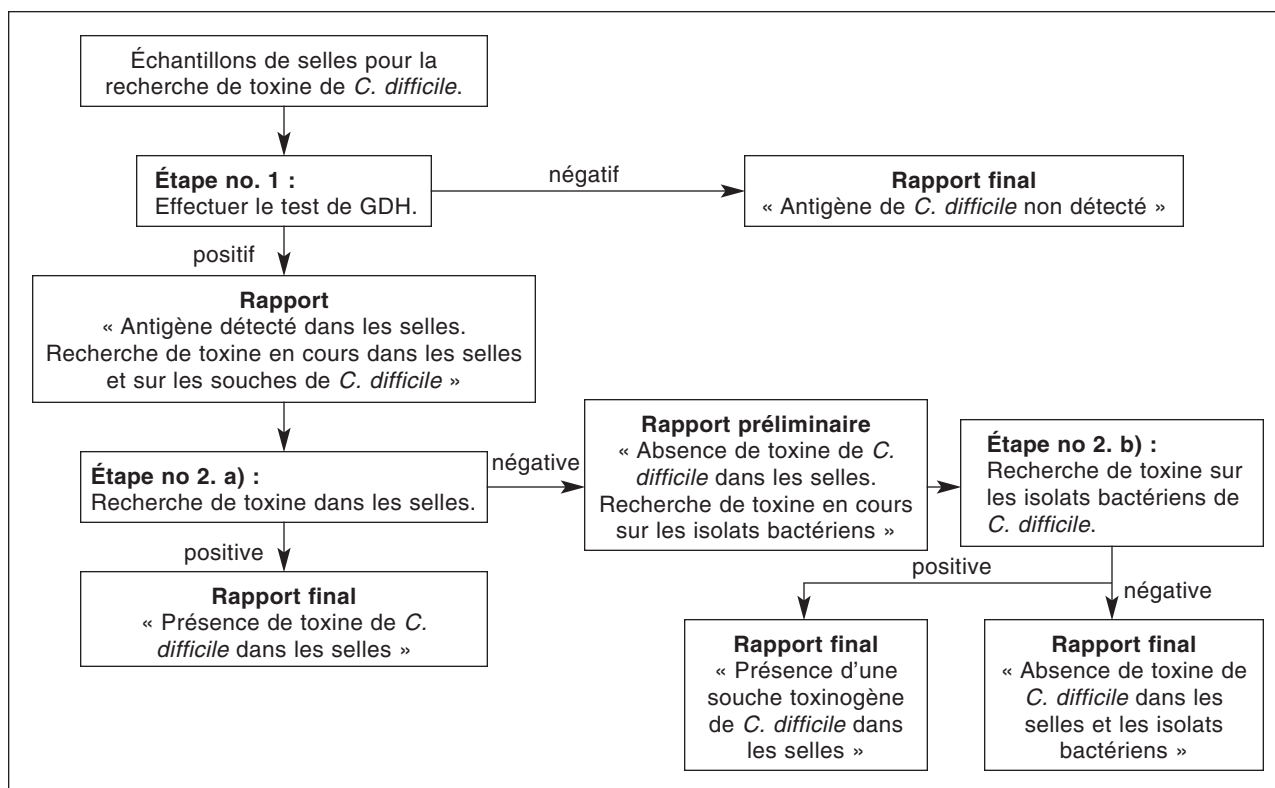
Occasionnellement il peut ne pas y avoir de diarrhées mais un iléus, un tableau abdominal aigu qui peut s'accompagner de perforation intestinale et de péritonite. Un mégacolon toxique avec dilatation importante du colon et des signes systémiques de toxicité, sans qu'il y ait d'obstruction mécanique, représente une forme sévère de la maladie. La mortalité dans ces cas peut atteindre 64 % (18).

La récurrence de DACD survient chez environ 20 % à 25 % des patients. Il peut s'agir d'une rechute avec la même souche de *C. difficile*, mais dans près de 50 % des cas, il s'agit d'une réinfection avec une autre souche bactérienne (9). La réapparition des symptômes de la maladie traduit probablement un manque de production d'anticorps contre la toxine A (19).

## DIAGNOSTIC

Les DACD devraient être soupçonnées chez les patients avec diarrhées et qui ont pris des antibiotiques dans les deux mois précédents (20). Les diarrhées sont définies par l'émission de trois selles non formées par jour pendant un minimum de deux jours (9). En l'absence d'autres causes de diarrhées, le diagnostic se confirmera le plus souvent par la présence de la toxine A ou de la toxine B dans les selles. La présence de pseudomembranes à la colonoscopie dans les cas de CPM confirme également le diagnostic dans l'éventualité où on a eu recours à cet examen en raison d'un iléus, par exemple. L'apport du laboratoire de microbiologie est particulièrement important pour le diagnostic de DACD et le choix de la technique pour mettre en évidence les toxines est crucial. Il faut garder en mémoire que seulement 15 à 25 % des selles soumises au laboratoire pour recherche de toxine de *C. difficile* seront positives (21). Les autres causes de diarrhées peuvent être : médicaments, laxatifs, nutrition entérale, maladies inflammatoires, etc. D'autres infections virales ou bactériennes peuvent être objectivées, particulièrement dans les cas acquis dans la communauté.

En Amérique du Nord, les tests les plus souvent utilisés sont les tests immunoenzymatiques pour la détection de la toxine A ou des toxines A et B. Ces tests ont la faveur des laboratoires aux États-Unis en raison de leur rapidité, de leur facilité de réalisation et de leur coût relativement faible (21). Ils manquent toutefois de sensibilité et de spécificité. Leur sensibilité varie de 65 % à 85 % (12) mais peut être aussi basse que 38 % (22). Le test le plus fiable et le plus spécifique demeure la recherche de la toxine B sur culture cellulaire qui est le test de référence et considéré comme l'étalon-or avec une sensibilité de 80 à 90 % et une spécificité de 99 à 100 % (12). Alors que la mise en évidence de l'effet cytopathogène sur culture cellulaire permet de détecter aussi peu que 10 pg de toxine, les tests immunoenzymatiques détectent

**Figure 1**Algorithme pour la détection de la souche toxigène de *C. difficile*.

entre 100 et 1000 pg de la toxine A ou de la toxine B (15). Certains auteurs ont jugé que la sensibilité du test immunoenzymatique qu'ils employaient était inacceptable, ce qui les a amenés à changer de stratégie (22). D'autres auteurs ont récemment confirmé, lors d'un récent congrès de la *American Society for Microbiology* à Toronto, qu'une sensibilité de 65 à 75 % était inacceptable et que seule une sensibilité d'au moins 90 %, telle qu'obtenue avec les cultures cellulaires, était acceptable comme test diagnostique de DACD.

Pour avoir une meilleure sensibilité par rapport aux tests immunoenzymatiques ou à la culture cellulaire, plusieurs auteurs préconisent la culture bactérienne du *C. difficile* suivie de la mise en évidence de la toxine. Sur le nombre total de selles examinées, cette approche a permis de diagnostiquer 355 (3,4 %) échantillons de selles positives pour la toxine, qui auraient été manqués par la culture cellulaire (23). D'autres auteurs ont montré que cette approche permettait de détecter 15 % de souches de *C. difficile* supplémentaires qui n'auraient pas été objectivées autrement (24). Cette méthode de culture bactérienne est toutefois une procédure lourde exigeant une expertise.

L'apparition sur le marché d'une méthode enzymatique qui permet de détecter la glutamate déshydrogénase (GDH) avec une sensibilité de 84,9 à 93,5 % et une valeur prédictive négative de 98,5 à 99,6 % s'est avérée précieuse et plus simple pour détecter le *C. difficile* (25). Elle ne permet pas toutefois de différencier les souches toxigènes et non toxigènes. L'emploi de la GDH (*C. DIFF CHEK*-60; TechLab/Wampole) dans un algorithme a été utilisé avec succès pour détecter, dans un premier temps, l'antigène et, dans un deuxième temps, la toxine avec la culture cellulaire dans les cas où le test de GDH est positif. Ceci permet

d'émettre un rapport définitif dans les cas où le test est négatif, étant donné que sa valeur prédictive négative est de 99,7 % (22). Cet algorithme a toutefois été comparé à la culture bactérienne suivie de la recherche de toxine sur les souches de *C. difficile*. Cette dernière méthode a permis de retrouver 23 % de souches toxigènes supplémentaires qui auraient été manquées par la recherche directe de toxine sur culture cellulaire à partir des filtrats de selles. Il y a eu également davantage de souches toxigènes objectivées par la culture bactérienne qu'avec l'algorithme (26).

Plus récemment un algorithme à trois niveaux a été décrit où la GDH est détectée en première étape, suivie dans une deuxième étape de la détection des toxines A et B par méthode immunoenzymatique. Lors de la troisième et dernière étape, la recherche de la toxine de *C. difficile* se fait sur culture cellulaire à partir des spécimens de selles, et également, une culture bactérienne est effectuée pour la recherche de souches toxigènes (27). Cette approche a permis d'émettre un rapport final dans environ 85 % des cas le jour même de la réception des spécimens. Seulement 15 % des spécimens ont nécessité 2 à 4 jours additionnels pour l'exécution de l'étape 3 de l'algorithme. Insistant sur la nécessité d'avoir de façon urgente un test qui permet de diagnostiquer les DACD, des auteurs du *Johns Hopkins Hospital* ont comparé un nouveau test rapide pour la détection de la GDH (*C. DIFF QUIK CHEK*™, TECHLAB, Inc.) et de la toxine (*TOX A/B QUIK CHEK*™, TECHLAB, Inc.) au test qu'ils utilisent actuellement pour la détection de la GDH (*C. DIFF CHEK*™) et à la culture cellulaire. Des 600 spécimens de selles étudiés, 46 (7,7 %) se sont avérés positifs par culture cellulaire. La sensibilité et la spécificité du nouveau test pour la détection de l'antigène étaient de 100 % et 82,7 % respectivement et celles de l'antigène qu'ils emploient

dans leur laboratoire étaient de 91,3 % et 89,9 % respectivement. La sensibilité du test rapide de détection de la toxine était toutefois seulement de 61 % avec une spécificité de 99,3 %. Pour les auteurs, les tests de détection de la GDH sont tous les deux de bons tests de dépistage, mais le test rapide de détection de la toxine a une sensibilité trop faible pour le dépistage ou la confirmation de la présence de toxine. Ils proposent également un algorithme en trois étapes : le dépistage de la GDH, la détection rapide des toxines A/B et la culture cellulaire pour les cas de GDH positifs et toxine négative (28).

Parmi les inconvénients que l'on attribue à la culture cellulaire, il y a la nécessité d'une infrastructure pour cultiver ces cellules et le fait que les résultats ne soient disponibles qu'après 24 à 48 h (12). Actuellement, des cultures cellulaires commercialisées facilitent l'utilisation de cette méthode pour ceux qui n'ont pas l'infrastructure nécessaire pour cultiver ces cellules (26,29). Étant donné la virulence de la souche épidémique et la production plus élevée de toxine, nous avons voulu évaluer la capacité de détecter la toxine de DACD en 4 h, comme ceci avait été décrit dans les cas de CPM il y a plus de 25 ans, peu de temps après la description de la toxine (30). Les cellules utilisées dans notre laboratoire sont des fibroblastes pulmonaires MRC-5. En utilisant ces cellules, nous avons pu mettre en évidence la présence de toxine après seulement 4 h d'incubation dans 24/52 cas (46,1 %). Ainsi près de la moitié des cas positifs peuvent être détectés le jour même de la réception du spécimen, ce qui est un avantage considérable par rapport aux données de la littérature. Les autres cas sont révélés après 24 h ou 48 h. Ces résultats sont comparables à ceux décrits dans l'une des rares études publiées qui aient étudié la sensibilité de la détection de la toxine de *C. difficile* en fonction de l'âge des cellules utilisées pour la détection et l'examen des tapis cellulaires après 4 h, 24 h et 48 h post inoculation (31). Alors que le pourcentage de cas positifs est sensiblement le même dans notre étude que celui obtenu avec les cellules fibroblastes WI38, il est nettement plus élevé avec des cellules de prépuce utilisées 5 jours après leur préparation. Dans ces conditions, après 4 h d'incubation, la sensibilité de la détection de la toxine de *C. difficile* obtenue avec un filtrat de selles ayant un titre de toxine de 1:160 est de 76 % alors qu'elle est de 100 % si le titre de la toxine est de 1:320 (31).

À la lumière de nos données et de celles de la littérature, nous pensons qu'un algorithme en deux étapes demeure probablement la meilleure approche. Cet algorithme devrait combiner l'utilisation de la GDH comme test de dépistage et la culture cellulaire. La culture bactérienne s'ajoute dans les cas où le test de GDH est positif et la recherche de toxine négative, suivie du test de la recherche de toxine sur les isolats bactériens de *C. difficile* (Figure 1). Une lecture de la culture cellulaire après 4 h devrait également être effectuée. Cet algorithme a l'avantage de donner une réponse définitive le jour même de la réception des spécimens pour tous les tests négatifs et également pour les tests positifs avec la lecture après 4 h. Près de 50 % des spécimens positifs seront ainsi déclarés le même jour si les cellules MRC-5 sont employées et entre 76 % et 100 % des cas si les cellules de prépuce sont utilisées. Cette approche, surtout avec l'utilisation des cellules de prépuce, constitue un progrès énorme par rapport aux tests immunoenzymatiques. Elle permet d'augmenter le nombre de cas de détection de souches toxigènes de *C. difficile* par rapport aux tests enzymatiques et également par rapport à la méthode de culture cellulaire. Les réponses sont disponibles le jour même pour tous les cas négatifs et pour un nombre de cas

positifs qui dépasse la sensibilité de la grande majorité des tests immunoenzymatiques. De plus, la lecture rapide après 4 h permet également une réponse après 24 h et 48 h même dans les cas de culture du *C. difficile*. Cette approche est d'autant plus intéressante que les cellules de prépuce peuvent être préparées localement ou être achetées puisqu'elles sont actuellement commercialisées (26,29). De plus, avec cette méthode, les souches de *C. difficile* sont disponibles pour des finalités épidémiologiques.

## TRAITEMENT

Le premier geste à poser dans un cas de DACD est la cessation de l'antibiothérapie en cours, quand c'est possible, et le remplacement des pertes hydro-électrolytiques. Cette simple action peut parfois, à elle seule, être suffisante pour régler le problème, particulièrement si la symptomatologie est légère. Il faut également éviter les opiacés et tout traitement inhibiteur de la motricité intestinale. Dans les cas de DACD légères ou modérées, une antibiothérapie par voie orale avec vancomycine 125 mg quatre fois par jour ou métronidazole 500 mg trois fois par jour doit être administrée alors que, dans les cas sévères, la vancomycine est préférée à dose plus élevée. Si la suspicion clinique est forte et que les diarrhées sont modérées ou sévères, cette antibiothérapie doit être instituée, de façon empirique, même avant que le résultat de la recherche de toxine de *C. difficile* ne soit disponible (15). La vancomycine est le seul antibiotique accepté par l'administration américaine des denrées alimentaires et médicaments (FDA : *Food and Drug Administration*). Elle a l'avantage de ne pas être absorbée et d'avoir une concentration dans le colon qui est plus de 100 fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice du *C. difficile*. À l'opposé, le métronidazole est presque complètement absorbé et la concentration dans le colon est très faible, sauf dans les cas de diarrhées où elle est plus élevée (21).

Les études comparant l'administration du métronidazole donné à raison de 500 mg 3 fois par jour ou 250 mg quatre fois par jour avec la vancomycine à raison de 500 mg quatre fois par jour pendant 10 jours ont montré que ces thérapies avaient une efficacité égale dans la résolution des symptômes et dans les risques de récurrences (32,33). En raison du coût moindre du métronidazole et le risque potentiel d'apparition de souches bactériennes résistantes à la vancomycine, en particulier l'entérocoque, la thérapie initiale la plus couramment utilisée est le métronidazole (15). Toutefois, plusieurs auteurs favorisent l'emploi de la vancomycine chez les patients très malades ou chez les femmes enceintes (34,35). La vancomycine est aussi préférée pour les patients qui ne répondent pas rapidement au métronidazole, particulièrement avec la souche virulente actuelle (21). Des échecs au métronidazole ont été rapportés. La durée du traitement est de 10 à 14 jours (15). Dans les cas très sévères où les patients ne répondent pas au traitement, ont un iléus ou un mégacolon toxique, la vancomycine est donnée à dose maximale et le métronidazole est ajouté par voie intraveineuse (21). L'utilisation des immunoglobulines comme forme d'immunothérapie passive a eu des succès dans certains cas (36,37). Parfois une colectomie s'avère nécessaire (9). L'incidence des cas fulminants de DACD nécessitant une colectomie semble en augmentation et la mortalité chez les patients nécessitant une chirurgie varie de 38 à 80 % (38), d'où la nécessité d'un diagnostic rapide de ces cas et une approche diagnostique et thérapeutique plus efficace (9).

L'autre complication importante des DACD est la récurrence qui survient dans 20 % à 25 % des cas. La symptomatologie est la

même et survient quelques jours après l'arrêt du traitement. La plupart des patients répondent au traitement standard avec le métronidazole ou la vancomycine (21). Certains patients ont des récurrences multiples. Dans ces cas, une thérapie avec des doses décroissantes de vancomycine échelonnées sur six semaines a donné de bons résultats (39). En ce qui concerne l'utilisation des probiotiques, l'ajout d'une levure, le *Saccharomyces boulardii*, en association avec de la vancomycine a été utilisé avec succès pour prévenir les récurrences (40).

D'autres antibiotiques ont été utilisés dans le traitement des DACD tels que la bacitracine, la teicoplanine et l'acide fusidique. Leur rôle exact reste à être déterminé, surtout dans le contexte de la souche virulente actuelle. Il en est de même avec la prévention primaire, en particulier des DACD, où le rôle des probiotiques reste à être précisé par des études randomisées à double insu et avec un nombre significatif de cas. Il convient de garder également en mémoire que les probiotiques peuvent donner des infections chez les patients ayant une immunodéficience.

## PRÉVENTION

La prévention des DACD est un aspect majeur qui a fait l'objet de plusieurs revues dans la littérature. Des lignes directrices ont été publiées pour les établissements de soins et ont décrit de façon extensive les mesures de prévention et de contrôle optimales des DACD nosocomiales (41). Mentionnons l'importance du lavage des mains et de l'utilisation des gants pour empêcher la transmission du *C. difficile*. Ce lavage doit surtout se faire avec du savon étant donné que l'action mécanique et détergente du lavage et du rinçage des mains est un facteur déterminant pour se débarrasser des spores du *C. difficile*. L'utilisation des gels alcoolisés antiseptiques est sous-optimale contre les formes sporulées (41). L'utilisation de chambres privées avec port de gants, blouses et précautions de contact a été montrée efficace pour éviter la transmission du *C. difficile* (12). La restriction d'utilisation des antibiotiques et la désinfection des surfaces contaminées avec de l'hypochlorite de sodium (eau de javel) sont également des mesures importantes.

## CONCLUSION

Le *C. difficile* est la cause la plus fréquente de diarrhées nosocomiales et, avec la souche virulente actuelle, la morbidité et la mortalité sont particulièrement élevées (7). La plupart des antibiotiques peuvent être en cause et l'administration d'antibiotiques ne doit se faire que lorsqu'elle est nécessaire. La présentation clinique peut être classique avec l'apparition de diarrhées après la prise d'antibiotiques. Dans ces cas, l'importance du laboratoire de microbiologie est cruciale pour confirmer le diagnostic et prendre ou maintenir les mesures thérapeutiques et préventives nécessaires. La présentation peut aussi être sévère avec une colite pseudomembraneuse, une leucocytose importante, un tableau d'iléus ou encore un mégacolon toxique. Le tableau peut être particulièrement grave chez les patients âgés ou ceux avec déficience immunitaire. La suspicion clinique doit être forte quand les éléments cliniques ou paracliniques sont présents. Les mesures thérapeutiques avec le métronidazole, si la symptomatologie est légère, et la vancomycine, si la présentation clinique est sévère, doivent être instituées rapidement, et un suivi étroit de ces patients doit être fait. Dans les cas de non-réponse au métronidazole au bout de trois jours, cette thérapie doit être réévaluée

et la vancomycine considérée fortement étant donné les échecs rapportés avec le métronidazole. Les mesures d'hygiène doivent être renforcées avec en particulier le port de gants et le lavage des mains ainsi que la désinfection des chambres et des toilettes. Le laboratoire de microbiologie médicale joue un rôle pivot dans le diagnostic et la prévention des DACD. Les tests de détection des toxines de *C. difficile* doivent offrir une sensibilité optimale et une réponse rapide de sorte que les résultats soient disponibles le jour même dans la majorité des cas. Ces efforts concertés devraient contribuer à diminuer les réservoirs exogènes du *C. difficile* ainsi que la morbidité et la mortalité qui sont causées par cette bactérie.

## RÉFÉRENCES

1. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants: with a description of a new pathogenic anaerobe *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Childhood* 1935;49:390-402.
2. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257-62.
3. Larson HE, Parry JV, Price AB, Davies DR, Dolby J, Tyrrell DA. Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1977;1:1246-8.
4. Larson HE, Price AB. Pseudomembranous colitis: Presence of clostridial toxin. *Lancet* 1977; 2:1312-4.
5. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-4.
6. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:137-40.
7. 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;353:2442-9.
8. Beaudoin M, Bayardelle P, Jarry M, Baillargeon J, Caussignac Y, Emond M. Diarrhée sévère associée aux antibiotiques. *Union Med Can* 1981;110:914-9.
9. Gerding DN, Johnson S. Antibiotic-associated Colitis/Diarrhea. Cohen & Powderly: Infectious Diseases, 2<sup>nd</sup> ed. (MD Consult) New York (NY): Elsevier; 2004.
10. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43-50.
11. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-72.
12. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004;171:51-8.
13. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales. Conduite à tenir: diagnostic, investigation, surveillance et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile*. Institut de veille sanitaire en France, 2006: [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/guide%5Fraisin/conduite\\_clostridium\\_difficile](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/guide%5Fraisin/conduite_clostridium_difficile).
14. Warny M, Pepin J, Fang A, 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.

15. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A review. *Arch Intern Med* 2001;161:525-33.
16. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982;66:655-64.
17. Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM. Conditions associated with leukocytosis in a tertiary care hospital, with particular attention to the role of infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002;34:1585-92.
18. Trudel JL, Deschenes M, Mayrand S, Barkun AN. Toxic megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1033-8.
19. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-93.
20. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739-50.
21. Bartlett JG. *Clostridium difficile*: Old and new observations. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:S24-9.
22. 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;44:1145-9.
23. Delmee M, Van Broeck J, Simon A, Janssens M, Avesani V. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a plea for culture. *J Med Microbiol* 2005;54:187-91.
24. Bouza E, Peláez R, Alonso R, Catalán P, Muñoz P, Créixems MR. "Second-look" cytotoxicity: an evaluation of culture plus cytotoxin assay of *Clostridium difficile* isolates in the laboratory diagnosis of CDAD. *J Hosp Infect* 2001;48:233-7.
25. Snell H, Ramos M, Longo S, John M, Hussain Z. Performance of the TechLab C. DIFF CHEK-60 enzyme immunoassay (EIA) in combination with the *C. difficile* Tox A/B II EIA kit, the Triage C. difficile panel immunoassay, and a cytotoxin assay for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2004;42:4863-5.
26. Reller ME, Lema CA, Perl TM, Cai M, Ross TL, Speck KA, et al. Yield of stool culture with isolate toxin testing versus a two-step algorithm including stool toxin testing for the detection of toxigenic *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 2007;45:3601-5.
27. Lineback PL, Reynolds JK, Allen SD. Three-Step algorithm to detect toxigenic *Clostridium difficile* in fecal samples using an enzyme immunoassay for glutamate dehydrogenase an enzyme immunoassay for toxins A and B, and a third step using a cytotoxin neutralisation assay, and culture for toxigenic *C. difficile*. In: American Society for Microbiology General 107<sup>th</sup> Meeting; Toronto, Canada 2007 May 21-25. p.166.
28. Alcabasa RC, Lema C, Reller ME, Carroll KC. Comparison of rapid assays for *C. difficile* antigen (*C. DIFF QUIK CHEK*™ and *C. DIFF CHEK*™) and *C. difficile* toxin detection (*TOX A/B QUICK CHECK*™) to a cell neutralisation assay. In: American Society for Microbiology General 107<sup>th</sup> Meeting; Toronto, Canada 2007 May 21-25. p.166.
29. Musher DM, Manhas A, Jain P, Nuila F, Wagar A, Logan N et al. Detection of *Clostridium difficile* toxin: comparison of enzyme immunoassay results with results obtained by cytotoxin assay. *J Clin Microbiol* 2007;45:2737-9.
30. Chang TW, Lauerma M, Bartlett JG. Cytotoxicity assay in antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 1979;140:765-70.
31. Tichota-Lee J, Jaqua-Stewart MJ, Benfield D, Simmons JL, Jaqua RA. Effect of age on the sensitivity of cell cultures to *Clostridium difficile* toxin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987;8:203-14.
32. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
33. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-8.
34. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American college of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739-50.
35. Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA* 1993;269:71-5.
36. 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;49:640-5.
37. Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:882-4.
38. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002;235:363-72.
39. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985;80:867-8.
40. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-8.
41. Comité sur les infections nosocomiales du Québec. Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au *Clostridium difficile* au Québec. Lignes directrices pour les établissements de soins, 3<sup>ème</sup> édition. Institut national de santé publique du Québec, 2005: <http://www.inspq.qc.ca>

## ABRÉVIATIONS

<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CPM	colite pseudomembraneuse
DACD	diarrhées associées au <i>C. difficile</i>
FDA	Food and Drug Administration
GB	globules blancs
GDH	glutamate déshydrogénase
NAP-1	North America PFGE type 1
PCR	réaction de polymérisation en chaîne (polymerase chain reaction)
PFGE	électrophorèse en champ pulsé (pulsed-field gel electrophoresis)