

JEFFERY M. VENNER

MD



Le Dr Jeffery Venner est actuellement chercheur en gastro-entérologie (PGY-5) à l'Université du Manitoba (Winnipeg, Canada). Il a terminé sa formation de base en médecine interne à l'Université du Manitoba en 2022 et a obtenu son doctorat en médecine (2018) à l'Université du Queensland (Brisbane, Australie). Le Dr Venner est également titulaire d'une maîtrise (2011) en médecine expérimentale avec une spécialisation en immunologie moléculaire et d'une licence (obtenue avec distinction en immunologie et infection, 2008) de l'Université de l'Alberta (Edmonton, Canada). À l'issue de sa formation en gastro-entérologie, le Dr Venner entreprendra un stage de recherche postdoctorale et bénéficiera d'une bourse de recherche postdoctorale sur les maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Les travaux de recherche du Dr Venner portent sur la combinaison de divers essais moléculaires de criblage à haut débit (p. ex. biopuces, transcriptomique spatiale) avec des variables cliniques (p. ex. endoscopie et histologie) afin d'améliorer notre compréhension des phénotypes et des mécanismes de la maladie, en particulier dans les MII. Le Dr Venner a reçu plusieurs prix, notamment de la part des IRSC, et il est en passe de devenir un clinicien-chercheur reconnu, qui a déjà publié des articles dans *Circulation*, *Gastroenterology Report*, *JCI Insight* et *l'American Journal of Transplantation*.

Affiliations :

Section de gastro-entérologie
Départements de médecine interne
Collège de médecine Max Rady, Faculté des sciences de la santé Rady
Université du Manitoba

HARMINDER SINGH

MD



Le Dr Singh est un clinicien-chercheur qui s'intéresse à l'évaluation et à l'amélioration des résultats des soins de santé dans les MII et les cancers gastro-intestinaux (en particulier le cancer colorectal, CCR). Il est directeur de recherche du Consortium canadien pour la recherche sur les MII (CCRM), membre du Canadian Gastrointestinal Epidemiology Consortium (CanGIEC, Consortium canadien d'épidémiologie gastro-intestinale) et coauteur des rapports sur le fardeau des MII pour Crohn et Colite Canada. Il a supervisé plusieurs études portant sur différents aspects des résultats des soins de santé chez les patients atteints de MII, notamment les cancers de la peau, les précurseurs du cancer du col de l'utérus, le cancer colorectal, le dépistage des cancers, le risque d'infections à *Clostridium difficile*, les résultats éducatifs des personnes atteintes de MII et les soins aux personnes âgées atteintes de MII. Il bénéficie d'une grande pratique clinique des personnes atteintes de MII.

Affiliations :

Professeur agrégé de médecine
Départements de médecine interne, biochimie et génétique médicale, et département des sciences de la santé communautaire
Collège de médecine Max Rady,
Collège des sciences de la réadaptation
Faculté des sciences de la santé Rady
Université du Manitoba
Scientifique adjoint, Institut de recherche Paul Albrechtsen CancerCare Manitoba, Winnipeg (Manitoba), Canada

PRISE EN CHARGE DE CLOSTRIDIODES DIFFICILE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MII

Introduction

Clostridioides difficile (*C. difficile*) est une bactérie anaérobie, à Gram positif, formant des spores. *C. difficile* est l'agent pathogène nosocomial le plus fréquemment signalé.¹ *C. difficile* est également l'agent pathogène le plus couramment associé aux diarrhées induites par les antibiotiques, dont près de 30 % sont causées par cette bactérie.² Les spores sont transmises par voie fécale-orale, et l'infection à *C. difficile* dans l'environnement médical survient généralement par l'intermédiaire de mains ou de surfaces contaminées. *C. difficile* possède deux facteurs de virulence à activité monoglycosyltransférase qui sont responsables des lésions de la muqueuse intestinale, l'entérotoxine A (TcdA) et la cytotoxine B (TcdB). Ces deux enzymes pénètrent dans l'épithélium intestinal par endocytose médiée par des récepteurs et provoquent l'inactivation irréversible des Rho GTPases. Finalement, ce processus cause une perturbation du cytosquelette et des

jonctions serrées qui entraîne une perte de polarité parenchymateuse et l'apoptose.

Une étude menée dans la population du Manitoba a signalé que les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) sont exposées à un risque 4,8 fois plus élevé d'infection à *C. difficile* (ICD) confirmée par des analyses de laboratoire que les personnes non atteintes de MII, sans différence de taux entre celles atteintes de rectocolite hémorragique (RCH) et de maladie de Crohn (MC).³ Chez les personnes atteintes d'une MII, l'exposition aux corticostéroïdes, l'utilisation d'agents anti-TNF, l'utilisation de métronidazole, les hospitalisations, les nombreuses visites en soins ambulatoires, la durée plus courte de la MII et les nombreuses affections concomitantes sont associées à un risque accru d'ICD.³ Le risque d'ICD est plus élevé dans toutes les tranches d'âge des personnes atteintes d'une MII.

Le taux d'incidence des hospitalisations pour ICD dans une cohorte d'enfants atteints de MII provenant de plusieurs provinces canadiennes s'élevait à 49,06 (IC à 95 % 39,40 à 61,08) pour 10 000 années-personnes, et était près de 70 fois supérieur à celui des enfants non atteints de MII de même âge et de même sexe⁴. Les raisons pour lesquelles les patients atteints d'une MII sont plus sensibles à l'ICD ne sont pas entièrement comprises, mais certains facteurs possibles sont notamment l'utilisation fréquente d'antibiotiques et d'immunosuppresseurs, l'exposition accrue aux environnements médicaux où *C. difficile* est souvent présent, l'altération du microbiote intestinal, la fonction de barrière perturbée de la muqueuse due à l'inflammation et la sensibilité génétique.

Chez les patients atteints d'une MII, l'ICD est associée à des issues cliniques plus défavorables par rapport aux personnes non atteintes, notamment à une augmentation des visites aux urgences, à des durées d'hospitalisation plus longues, à des taux plus élevés de colectomie et à des taux accrus de mortalité.^{3,5-7} L'ICD peut ressembler à une exacerbation de la MII et peut en précipiter la survenue. Étant donné le chevauchement clinique entre l'ICD et les exacerbations des MII (par exemple, fréquence accrue de selles molles, douleurs abdominales), il est difficile de différencier l'ICD de la colonisation colique chez les patients atteints d'une MII évolutive dont le dépistage est positif pour *C. difficile*.⁸ Une colonisation par *C. difficile* concerne jusqu'à 15 % des adultes en bonne santé et plus de 20 % des adultes hospitalisés⁹. Dans une étude prospective, la colonisation par *C. difficile* était plus importante chez les patients atteints d'une MII (8,2 %) en rémission, sans hospitalisation récente ni exposition récente à des corticostéroïdes, des immunomodulateurs ou des antibiotiques par rapport aux témoins en bonne santé (1,0 %).¹⁰

Diagnostic de l'infection à *Clostridioides difficile*

Le dépistage et le traitement de la colonisation par *C. difficile* ne sont pas recommandés. Le dépistage de *C. difficile* doit plutôt être effectué chez les patients chez qui il existe une suspicion clinique d'ICD (par exemple, selles fréquentes et molles, douleurs abdominales, leucocytose). Toute personne atteinte d'une MII présentant une exacerbation aiguë associée à une diarrhée devrait donc faire l'objet d'un dépistage de *C. difficile*.¹¹ Tous les tests de diagnostic n'ont été validés que pour des selles non formées; par conséquent, la plupart des laboratoires ne procèdent pas à l'analyse de selles formées.

L'IDSA (Infectious Disease Society of America) et l'ACG (American College of Gastroenterology) préconisent des algorithmes de dépistage en plusieurs étapes pour le diagnostic de l'ICD.^{11,12} Toutefois, l'utilisation de ces algorithmes risque de pas faire la distinction entre une ICD symptomatique et une colonisation asymptomatique chez les personnes atteintes d'une MII dont les symptômes sont causés par la maladie.¹³

Les tests disponibles sur le marché sont notamment les tests d'amplification d'acides nucléiques (TAAN), les

essais immunoenzymatiques (EIE), la culture toxigénique et le séquençage de nouvelle génération (SNG). Un TAAN est une PCR destinée à détecter la présence des gènes des toxines A et B. La sensibilité du TAAN est considérée comme excellente (jusqu'à 100 %), mais la spécificité est de 87 % avec une valeur prédictive positive de 45 %, ¹⁴ et il existe donc un risque de surdiagnostic dans le contexte d'une colonisation. Les EIE permettent d'évaluer la présence de toxines dans les selles. La sensibilité des EIE est considérée comme plus faible que celle des TAAN, mais la spécificité est meilleure. Des analyses ultrasensibles des selles reposant sur le dosage de protéines ont été mises au point et ont permis d'améliorer la précision du diagnostic d'ICD cependant, elles ne sont pas encore disponibles dans le commerce.¹⁵ Certains laboratoires peuvent utiliser un EIE pour détecter la glutamate déshydrogénase (GDH) dans les selles. Cette enzyme est toutefois produite tant par des souches toxigènes et non toxigènes de *C. difficile*, ce qui nécessite la réalisation d'un second test de confirmation.

En raison des difficultés à différencier une ICD d'une colonisation, l'ACG préconise un algorithme en plusieurs étapes,¹¹ consistant à d'abord réaliser un TAAN ou un test GDH très sensible, puis un EIE plus spécifique de la toxine si le premier test s'avère positif. Si les deux tests sont positifs, le diagnostic d'ICD est fiable. Le problème se pose lorsqu'il y a discordance entre deux tests. Étant donné qu'un EIE de détection de la toxine est moins sensible, un résultat positif pour la GDH et négatif pour la toxine peut mener à un faux négatif, alors qu'une ICD est bien présente. La ligne directrice de l'ACG fait remarquer que « aucun test n'étant parfait, le diagnostic et la décision de traitement sont d'ordre clinique. En cas de forte suspicion clinique, le traitement ne doit pas être différé sur la base des analyses de laboratoire uniquement ». Par conséquent, dans certains cas, un résultat positif pour la GDH associé à un test EIE négatif pour la toxine nécessite un traitement en présence de symptômes graves et d'un niveau de suspicion élevé d'ICD chez les patients atteints d'une MII.

Traitement de l'infection à *Clostridioides difficile*

Après le diagnostic d'une ICD chez une personne atteinte d'une MII, il est nécessaire de traiter l'infection par des antibiotiques et d'optimiser la prise en charge de l'immunosuppression du patient.⁷ L'IDSA et l'ACG considèrent la vancomycine ou la fidaxomicine comme des antibiotiques de première intention dans les cas d'infection non grave ou grave (numération leucocytaire $\geq 15\ 000$ cellules/mL, ou créatinine sérique $> 1,5$ x la valeur initiale).^{11,12} La posologie de la vancomycine est de 125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 10 jours, et celle de la fidaxomicine est de 200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours. La vancomycine est généralement privilégiée comme antibiotique de première intention, car le prix de la fidaxomicine est beaucoup plus élevé. Toutefois, la fidaxomicine est associée à de plus faibles taux de récurrence de l'ICD et certaines analyses coût-efficacité favorisent la

fidaxomicine par rapport à la vancomycine.^{16,17} On dispose de peu de données et d'études contrôlées à répartition aléatoire sur les schémas thérapeutiques spécifiques de l'ICD chez les personnes atteintes d'une MII. En général, le métronidazole n'est pas recommandé en monothérapie et un traitement prolongé par la vancomycine (14 jours au lieu de 10 jours) est privilégié.¹¹ La fidaxomicine est également considérée comme une option raisonnable. En présence d'une suspicion ou d'une confirmation d'exacerbation de MII avec ICD concomitante, un traitement immunosuppresseur ne doit pas être différé; par contre, une intensification de l'immunothérapie doit être envisagée chez les personnes qui ne présentent aucune amélioration symptomatique après trois jours de traitement de l'ICD.

En cas d'ICD fulminante, définie par la présence d'une hypotension ou d'un état de choc, d'une occlusion intestinale ou d'un mégacôlon, il est recommandé d'administrer de la vancomycine à raison de 500 mg quatre fois par jour (par voie orale ou par sonde nasogastrique). La vancomycine peut être administrée par voie rectale sous forme de lavement si l'administration entérale est contre-indiquée et, dans ce cas, il est nécessaire de procéder à l'administration concomitante de métronidazole par voie intraveineuse, à raison de 500 mg toutes les huit heures.^{11,12}

La récurrence de l'infection à *C. difficile* est définie comme un épisode d'ICD survenant dans les 12 semaines qui suivent l'ICD précédente. Lors de la première

récidive de l'ICD, il est recommandé d'apporter une modification au premier schéma thérapeutique et d'administrer le deuxième traitement comme suit : (1) vancomycine à 125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 10 jours si du métronidazole a été utilisé pour le premier épisode; (2) vancomycine selon un schéma pulsé et dégressif (125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 10 à 14 jours, puis deux fois par jour pendant une semaine, puis une fois par jour pendant une semaine, puis tous les deux ou trois jours pendant deux à huit semaines) si la posologie standard de vancomycine a été utilisée pour la première ICD; ou (3) fidaxomicine à 200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours si la posologie standard de vancomycine a été utilisée pour la première ICD.^{11,12} En cas de deuxième récurrence ou de toute récurrence ultérieure, il est recommandé d'administrer la vancomycine selon un schéma pulsé et dégressif ou la fidaxomicine selon le schéma standard, comme indiqué ci-dessus. L'administration de vancomycine selon le schéma standard de 10 jours suivie de rifaximine à 400 mg trois fois par jour pendant 20 jours est également une possibilité. Néanmoins, tous ces traitements pour la deuxième ICD et les récurrences suivantes sont fondés sur des données probantes de faible qualité et sont donc soutenus par une faible force de recommandation (**Tableau 1**).¹²

Les autres options pour le traitement des récurrences d'ICD sont notamment le bezlotoxumab, un anticorps monoclonal ciblant la cytotoxine B (TcdB), et la transplantation de microbiote fécal (TMF). L'ACG

Traitement	Schéma posologique
Premier épisode d'ICD	
1. Vancomycine	125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours
2. Fidaxomicin	200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours
Première récurrence d'ICD (épisode d'ICD survenant dans les 12 semaines suivant l'ICD précédente)	
1. Vancomycine	Schéma pulsé et dégressif (125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours, puis deux fois par jour pendant une semaine, puis une fois par jour pendant une semaine, puis tous les deux ou trois jours pendant deux à huit semaines si la posologie standard de vancomycine a été utilisée pour la première ICD)
2. Fidaxomicine	200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours
Deuxième récurrence de l'ICD (ou toute récurrence ultérieure)*	
1. Vancomycine	Schéma pulsé et dégressif (125 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours, puis deux fois par jour pendant une semaine, puis une fois par jour pendant une semaine, puis tous les deux ou trois jours pendant deux à huit semaines)
2. Fidaxomicine	200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours
3. Vancomycin + rifaximin	Administration selon le schéma standard de 14 jours (vancomycine) puis 400 mg trois fois par jour pendant 20 jours (rifaximine)

Tableau 1. Schémas thérapeutiques de première intention pour la prise en charge de l'ICD dans les MII ; avec l'aimable autorisation de Harinder Singh, MD et de Jeffery M. Venner, MD

* Faible force des données probantes pour ces traitements

recommande de réserver le bezlotoxumab aux personnes subissant au moins leur deuxième épisode d'ICD au cours des six derniers mois, aux personnes âgées de 65 ans ou plus, avec un facteur de risque supplémentaire, c'est-à-dire une immunodépression ou une ICD grave.¹¹

La TMF s'est avérée bénéfique pour prévenir une récurrence de l'ICD chez les patients atteints de MII.¹¹ L'ACG recommande d'envisager la TMF chez les patients atteints d'ICD grave ou fulminante réfractaire aux antibiotiques, ou chez les patients subissant leur deuxième récurrence d'ICD ou une récurrence ultérieure. La TMF peut être envisagée chez les patients atteints d'une MII subissant leur première récurrence d'ICD.¹¹ La TMF est réalisée par coloscopie et doit être associée à une antibiothérapie, comme décrit plus haut. Le mégacôlon toxique n'est pas considéré comme une contre-indication absolue à la réalisation d'une TMF¹¹. Le coloscope doit être délicatement avancé au-delà de

sont des entités rarement signalées; toutefois, le dépistage de *C. difficile* peut être envisagé chez les patients atteints d'une MII ayant subi une colectomie et ne répondant pas au traitement classique de leur MII sous-jacente.

Coordonnées :

Dr. Harminder Singh

Courriel : Harminder.Singh@umanitoba.ca

Divulgence de renseignements financiers :

H.S. : le Dr Singh a été membre de conseils consultatifs ou conseiller pour Abbvie Canada, Amgen Canada, Roche Canada, Sandoz Canada, Organon Canada, Eli Lilly Canada, Takeda Canada, Pendopharm Inc. et Guardant Health, Inc. et a reçu des fonds de Pfizer pour une étude entreprise à l'initiative d'un chercheur

C.R.: aucune déclaration

References

1. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med*. Jul 16 2015;373(3):287-8. doi:10.1056/NEJMc1506004
2. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect*. Aug 2001;7(8):405-10. doi:10.1046/j.1198-743x.2001.00289.x
3. Singh H, Nugent Z, Yu BN, L et al. Higher incidence of Clostridium difficile infection among Individuals With inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. Aug 2017;153(2):430-438 e2. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.044
4. Kuenzig ME, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Hospitalization With Clostridioides difficile in pediatric inflammatory bowel disease: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Aug 1 2022;75(2):173-180. doi:10.1097/MPG.0000000000003489
5. Navaneethan U, Mukewar S, Venkatesh PG, et al. Clostridium difficile infection is associated with worse long term outcome in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. Apr 2012;6(3):330-6. doi:10.1016/j.crohns.2011.09.005
6. Tariq R, Law CCY, Khanna S, et al. The Impact of Clostridium difficile Infection on mortality in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. Feb 2019;53(2):127-133. doi:10.1097/MCG.0000000000000968
7. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflamm Bowel Dis*. Jan 2013;19(1):194-204. doi:10.1002/ibd.22964
8. Beniwal-Patel P, Stein DJ, Munoz-Price LS. The juncture between Clostridioides difficile infection and inflammatory bowel diseases. *Clin Infect Dis*. Jul 2 2019;69(2):366-372. doi:10.1093/cid/ciz061
9. Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, et al. Understanding Clostridium difficile colonization. *Clin Microbiol Rev*. Apr 2018;31(2):doi:10.1128/CMR.00021-17
10. Clayton EM, Rea MC, Shanahan F, et al. The vexed relationship between Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. *Am J Gastroenterol*. May 2009;104(5):1162-9. doi:10.1038/ajg.2009.4
11. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. *Am J Gastroenterol*. Jun 1 2021;116(6):1124-1147. doi:10.14309/ajg.0000000000001278
12. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. Mar 19 2018;66(7):e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085
13. Parnell JM, Fazili I, Bloch SC, et al. Two-step testing for Clostridioides difficile is inadequate in differentiating infection from colonization in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Mar 1 2021;72(3):378-383. doi:10.1097/MPG.0000000000002944
14. Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, et al. Overdiagnosis of Clostridium difficile infection in the molecular test era. *JAMA Intern Med*. Nov 2015;175(11):1792-801. doi:10.1001/jamainternmed.2015.4114
15. Sandlund J, Estis J, Katzenbach P, et al. Increased clinical specificity with ultrasensitive detection of Clostridioides difficile toxins: reduction of overdiagnosis compared to nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol*. Nov 2019;57(11)doi:10.1128/JCM.00945-19
16. Jiang Y, Sarpong EM, Sears P, et al. Budget impact analysis of fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of Clostridioides difficile infection in the United States. *Infect Dis Ther*. Feb 2022;11(1):111-126. doi:10.1007/s40121-021-00480-0
17. Stranges PM, Hutton DW, Collins CD. Cost-effectiveness analysis evaluating fidaxomicin versus oral vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection in the United States. *Value Health*. Mar-Apr 2013;16(2):297-304. doi:10.1016/j.jval.2012.11.004
18. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent Clostridioides difficile infection. *N Engl J Med*. Jan 20 2022;386(3):220-229. doi:10.1056/NEJMoa2106516

Perles cliniques

- ✓ *C. difficile* est beaucoup plus fréquent chez les personnes atteintes d'une MII.
- ✓ L'infection à *C. difficile* est associée à des résultats plus défavorables parmi les personnes atteintes d'une MII.
- ✓ Les personnes atteintes d'une MII colique et présentant des symptômes de poussée doivent faire l'objet d'un dépistage de l'infection à *C. difficile*
- ✓ Le métronidazole ne doit plus être utilisé pour traiter les infections à *C. difficile* chez les personnes atteintes d'une MII.
- ✓ Des algorithmes de test en plusieurs étapes (c'est-à-dire comprenant un test extrêmement sensible et un test extrêmement spécifique) doivent être utilisés pour diagnostiquer une ICD. Toutefois, comme le souligne l'ACG, les cliniciens doivent également tenir compte du fait que « Aucun test n'étant parfait, le diagnostic et la décision de traitement sont d'ordre clinique. En cas de forte suspicion clinique, le traitement ne doit pas être différé sur la base des analyses de laboratoire uniquement ».

l'angle splénique et la TMF répétée tous les 3 à 5 jours jusqu'à la résolution de la pseudomembrane ou le congé de l'hôpital. Vowst est un produit de microbiote fécal administré par voie orale approuvé par la FDA, mais n'est pas encore disponible au Canada. Il est présenté sous forme de gélules contenant des spores purifiées de firmicutes provenant de donneurs sains, et est approuvé pour les récurrences d'ICD qui ne répondent pas aux antibiotiques.¹⁸

Autres considérations

Les probiotiques ne sont pas recommandés pour la prévention de l'ICD ou de sa récurrence en raison du manque de données probantes concluantes; ce point a déjà été examiné en détail.¹¹ Les tests de suivi ou les tests dits de « contrôle de guérison » ne doivent pas être réalisés lorsqu'un traitement adéquat a été réalisé et que les symptômes ont disparu, car une excrétion de toxines cliniquement non pertinente peut se produire jusqu'à quatre semaines après l'infection. De plus, les données sont insuffisantes pour suggérer que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) devraient être interrompus à titre de mesure de prévention de l'ICD.^{11,12} L'entérite et la pochite associées à *C. difficile*