



Physiopathologie de l'infection à *Clostridium difficile*

Claire Janoir

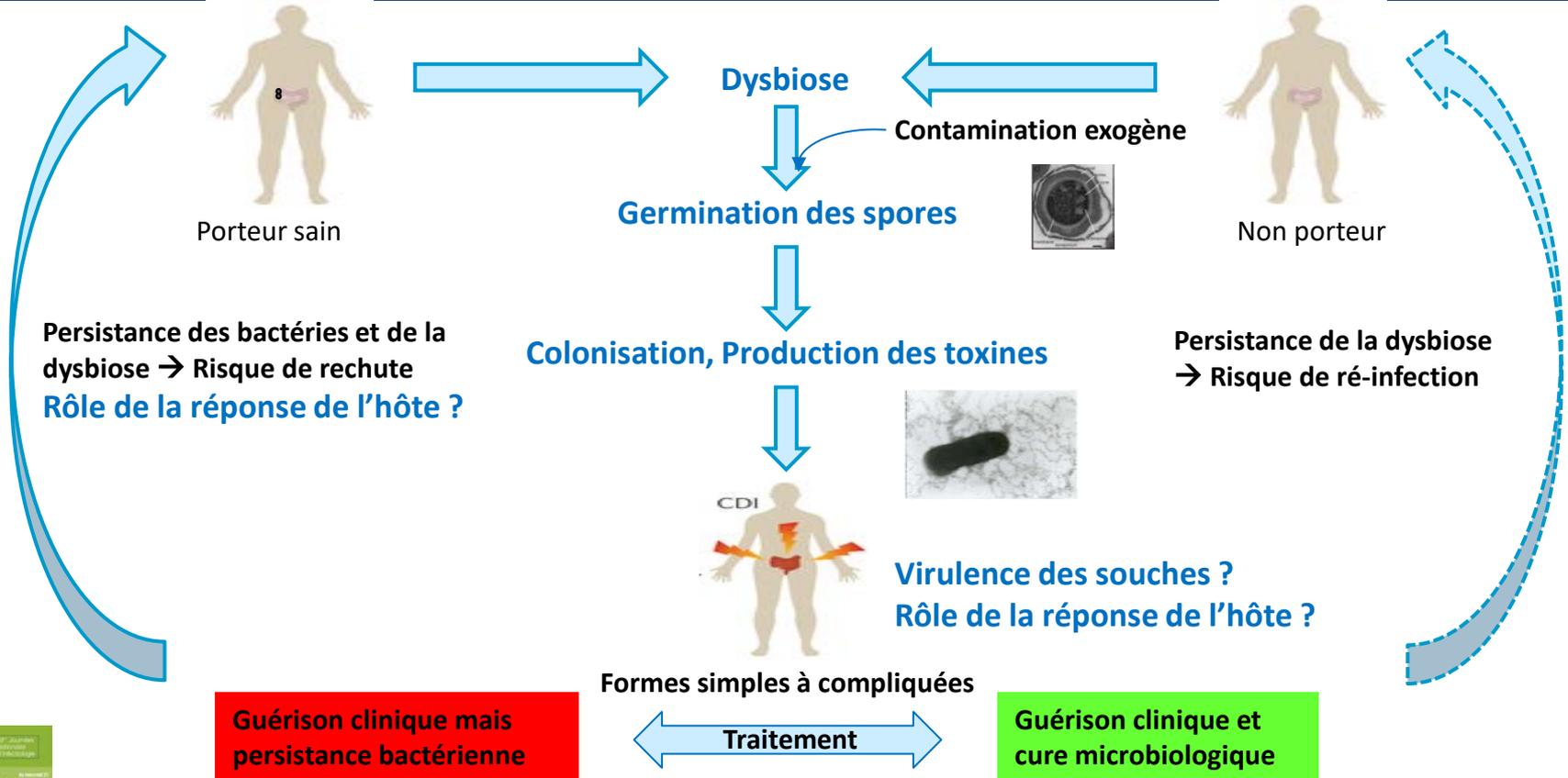
Unité Bactéries pathogènes et Santé (EA 4043)
Université de Paris-Sud - Faculté de Pharmacie



Déclaration de lien d'intérêts de 2013 à 2017

- Grants scientifiques : Biocodex, Deinobiotics
- Liens durables ou permanents : Aucun
- Intervention ponctuelle : MSD
- Invitation à des congrès : MSD, Biocodex

Le modèle de pathogenèse des ICD



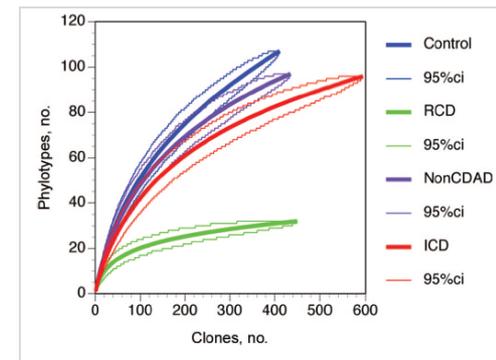
Dysbiose et infection à *C. difficile*

- Sources de dysbiose

- Les antibiotiques : clindamycine, amox/ac. clavulanique, CIIG, FQ
- Les inhibiteurs de pompe à proton
- Les régimes sans fibres et l'alimentation par voie parentérale

- Nombreuses études cliniques sur ICD et dysbiose

- Résultats consensuels :
 - Diminution de la diversité microbienne
 - Modification des équilibres
 - ↘ *Bacteroides*, *Bifidobacterium*
 - ↗ Entérobactéries, *Enterococcus*



Richesse « moyenne » du microbiote de patients contrôles, diarrhéiques non ICD, atteints d'ICD (premier épisode) et de patients atteints de récives

Effet de barrière du microbiote normal vis-à-vis de *C. difficile*

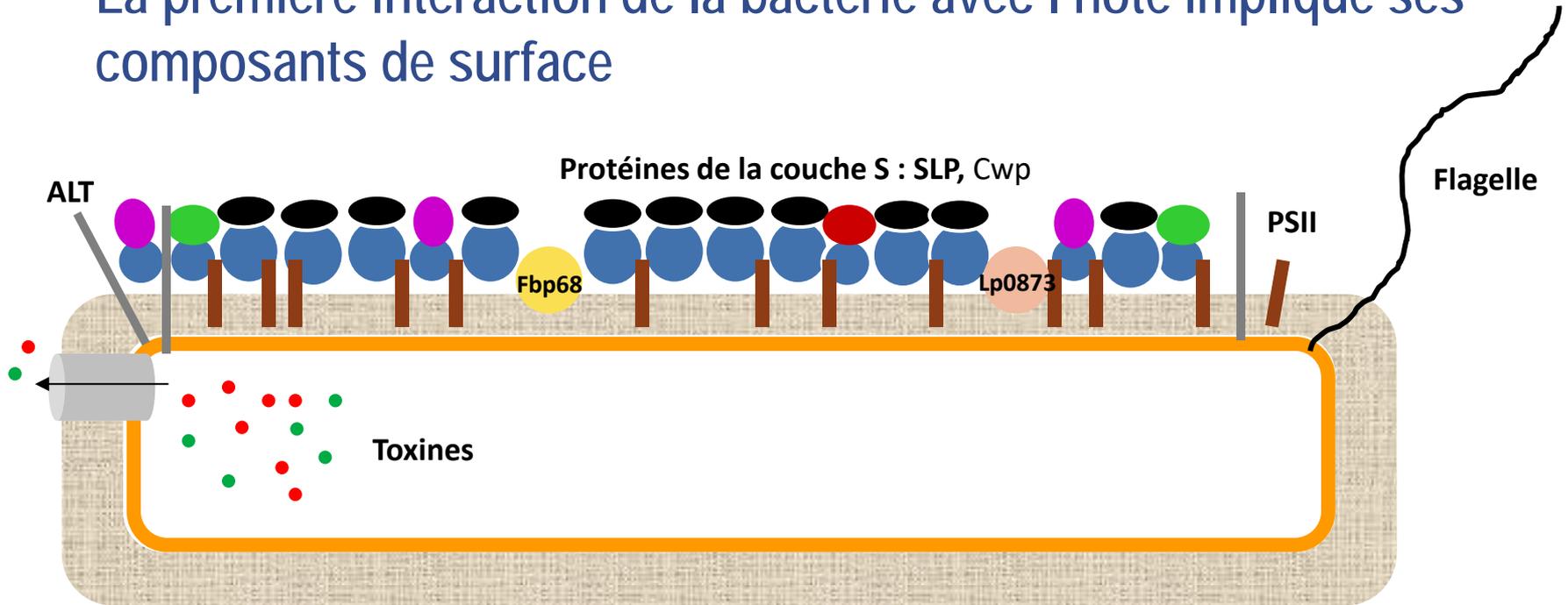
- Maintien de l'homéostasie intestinale
- Compétition spatiale et nutritive
- Métabolisme des sels biliaires :

| | Acides biliaires | Effet sur la germination | Effet sur les formes végétatives |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Bactéries du microbiote colique | I Cholates et conjugués | Germinant ++ | Neutre |
| | II Déoxycholate | Germinant +/- | Inhibiteur |

Colonisation de l'hôte

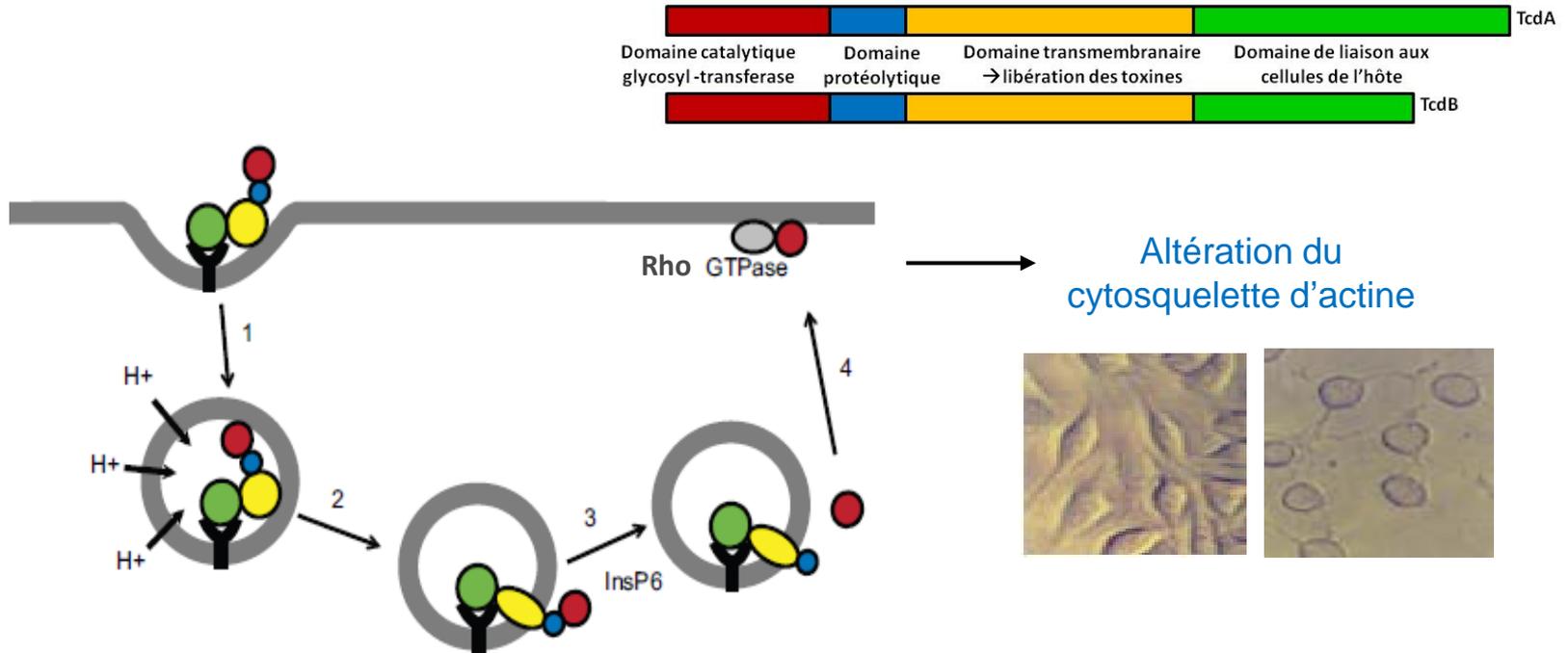


- La première interaction de la bactérie avec l'hôte implique ses composants de surface



Les toxines

- Structure et mécanisme d'action des toxines A et B



Les toxines

- Fonctions des toxines A et B
 - En modèle cellulaire :
 - Effet **cytopathique** : ballonnisation des cellules, ouvertures des jonctions serrées de l'épithélium intestinal (TcdB 100 à 10 000 fois plus puissante que TcdA)
 - Effet **cytotoxique** : induisent la mort cellulaire par apoptose ou nécrose
 - Effets pro-inflammatoires

Les toxines

- **Rôle respectif des toxines A et B :**
 - **En modèle hamster** : description historique du rôle des toxines
 - Gavage intragastrique des hamsters par TcdA : induit la mort des animaux
 - **Données cliniques**
 - Souches TcdA-, TcdB+ : pathogènes pour l'homme et pour l'animal ; décrites fréquemment
 - Souches TcdA+, TcdB- : 1 seule description à ce jour
- **Études de souches manipulées génétiquement**

Les toxines

- Rôle respectif des toxines A et B : études des mutants



| Fond génétique | Toxines produites | | Modèle hamster | |
|-----------------|-------------------|------|--------------------------------------|-----------|
| | | | Protocole | Virulence |
| JIR8094 | - | TcdB | Antibiotique : clindamycine J-5 | ++ |
| | TcdA | - | | - |
| | TcdA | TcdB | Infection par 10 ³ spores | ++ |
| 630Δ <i>erm</i> | - | TcdB | Antibiotique : clindamycine J-5 | ++ |
| | TcdA | - | | + |
| | TcdA | TcdB | | ++ |
| | - | - | Infection par 10 ² spores | - |

TcdB responsable de la virulence

TcdB ET TcdA responsables de la virulence

Les toxines

- Rôle respectif des toxines A et B

| Fond génétique | Toxines produites | | | Modèle animal | |
|----------------|-------------------|------|-----|--------------------------------------|-----------|
| | TcdA | TcdB | CDT | Protocole | Virulence |
| R20291 (027) | - | - | - | Modèle hamster | ++ |
| | - | - | - | Antibiotique : clindamycine J-7 | - |
| | - | TcdB | - | Infection par 10 ⁴ spores | ++ |
| | TcdA | - | - | | + |
| M7404 (027) | - | - | - | Modèle souris | ++ |
| | - | - | - | Cocktail antibiotique | - |
| | - | TcdB | - | Infection par 10 ⁶ spores | ++ |
| | TcdA | - | - | | +/- |
| M7404 (027) | - | - | - | Modèle hamster | ++ |
| | - | - | - | Antibiotique : clindamycine J0 | - |
| | - | TcdB | - | Infection par 10 ³ spores | ++ |
| | TcdA | - | - | | - |

Role majeur de TcdB dans la virulence de *C. difficile* en modèle animal

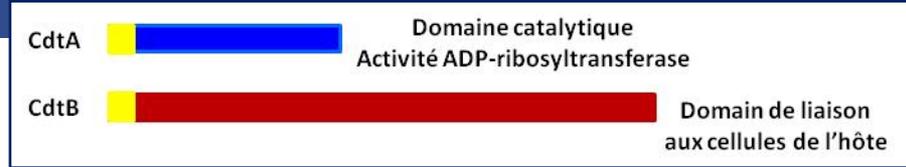
Les toxines

- **Toxine binaire CDT**

- Présente chez plusieurs lignées épidémiques (PCR-ribotypes 027 et 078)
- Retrouvée dans 20% des cas d'ICD sporadiques
- Mécanisme d'action : ADP-ribosyltransferase, destruction du cytosquelette d'actine

- **Rôle ?**

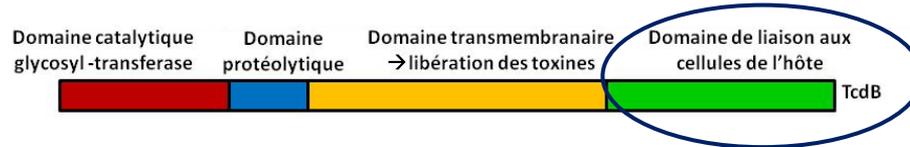
- Études cliniques parfois contradictoires mais consensus émergent : CDT aurait un rôle adjuvant dans la virulence de *C. difficile*



| Étude | Taux de mortalité à 30 jours | | |
|---|------------------------------|--------------|---------------|
| | CDT-027 | CDT-non 027 | Non CDT |
| Bacci <i>et al.</i> , Emerg. Infect. Dis., 2011 | 28,0% (n=193) | 27,8% (n=72) | 17,0% (n=212) |

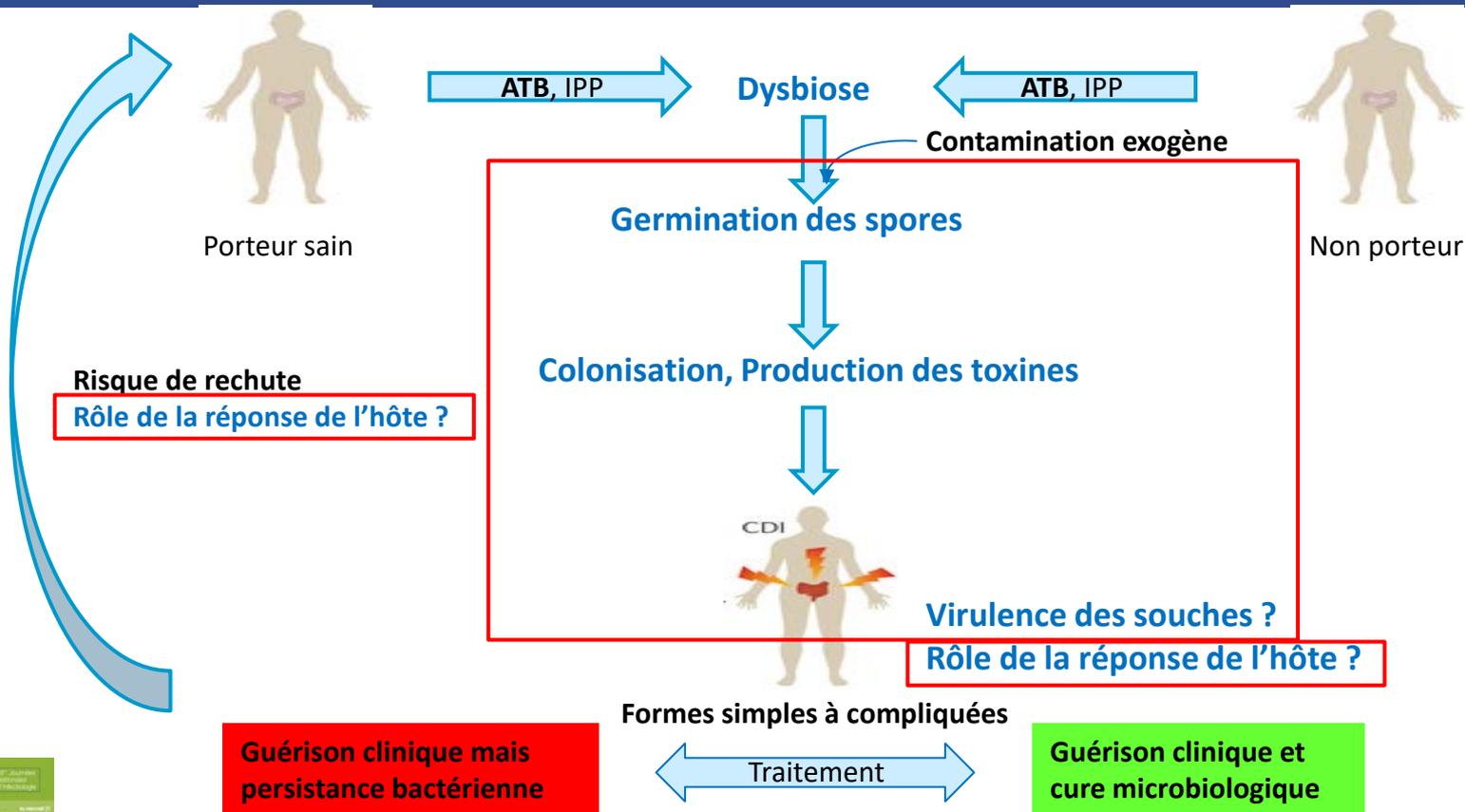
Les raisons de « l'hypervirulence » des souches 027 ?

- Présence de la toxine binaire
- Taux de production des toxines ?
 - Premières études : environ 20 fois plus de toxines A et B produites
 - Données non confirmées pour toutes les souches
- Particularités de la toxine TcdB₀₂₇
 - Domaine de liaison différent par rapport aux souches classiques



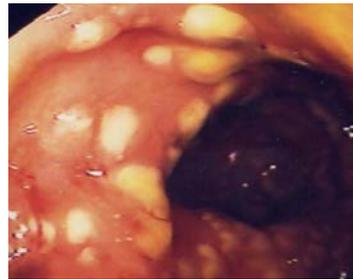
- Effet cytopathique accru sur lignées cellulaires

Le modèle de pathogenèse des ICD



Les différentes formes d'ICD

- L'ICD se traduit par des symptômes cliniques très variés
- L'ICD est caractérisée par un afflux de neutrophiles dans la muqueuse, particulièrement important dans le cas des CPM

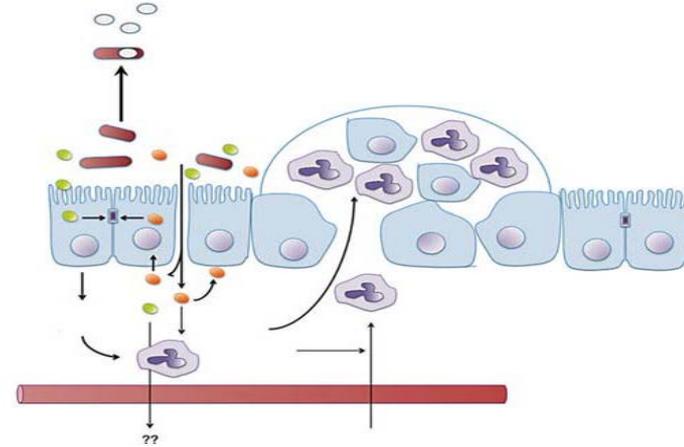
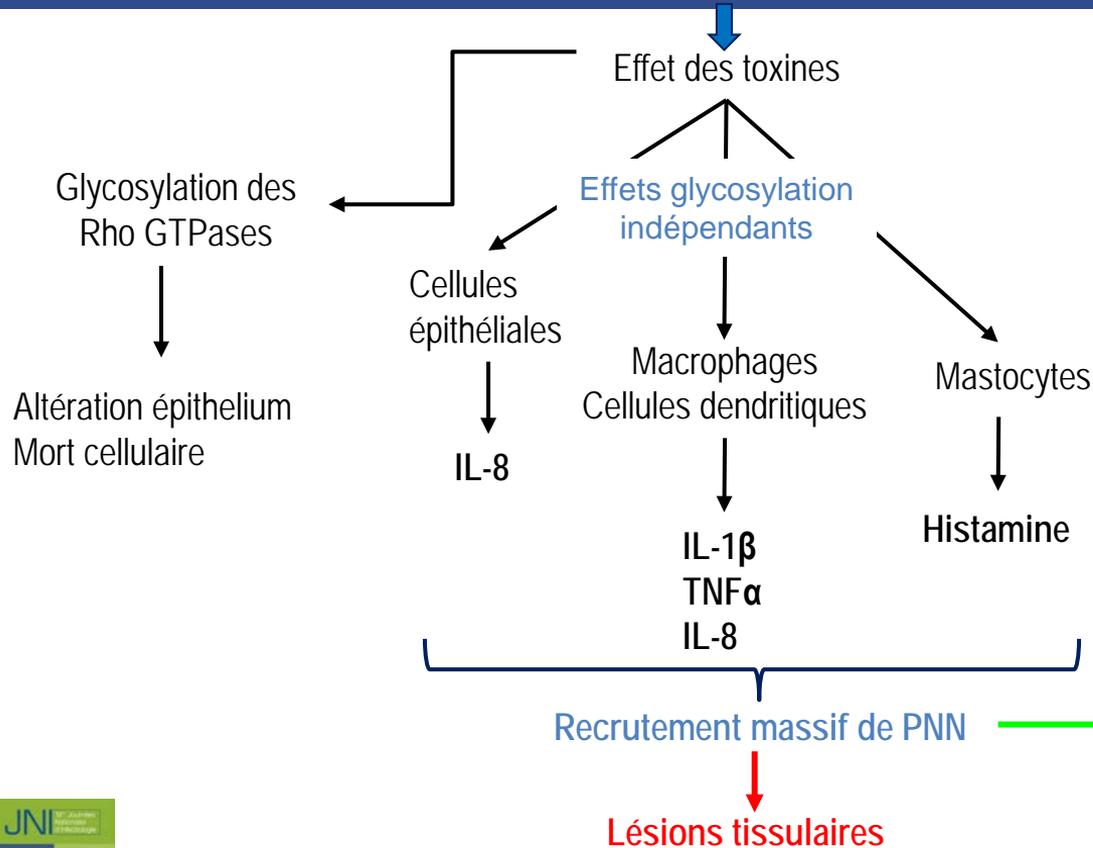


CPM : les pseudomembranes sont constituées de fibrine, mucus, débris cellulaires et PNN

- Une forte inflammation (marqueurs d'inflammation intestinale) est prédictive d'une évolution délétère de l'ICD

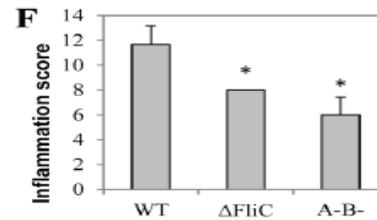
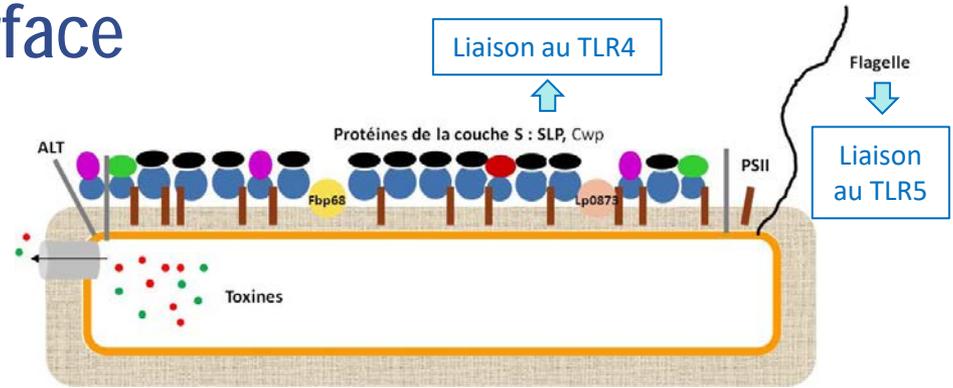
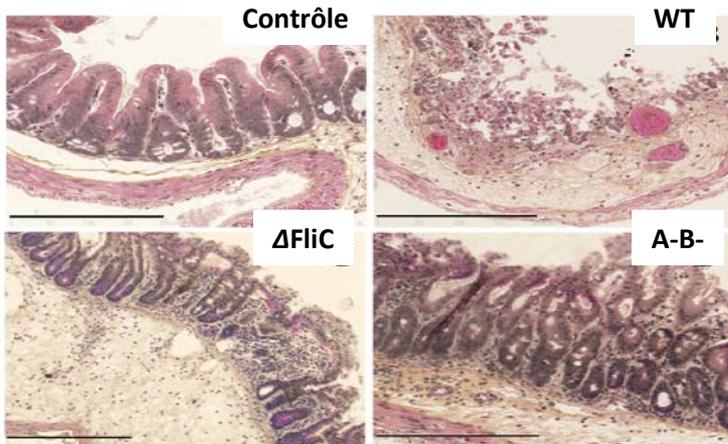
Inflammation et ICD

Implantation de *C. difficile* dans sa niche colique



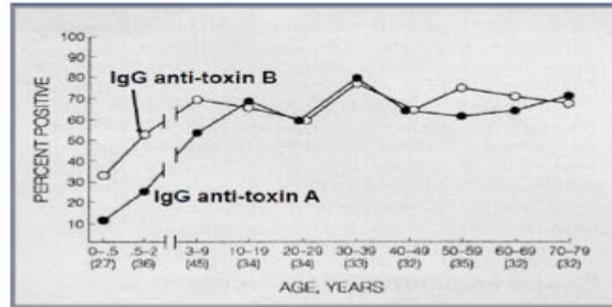
Inflammation et ICD

- Les composants de surface



Inflammation et ICD

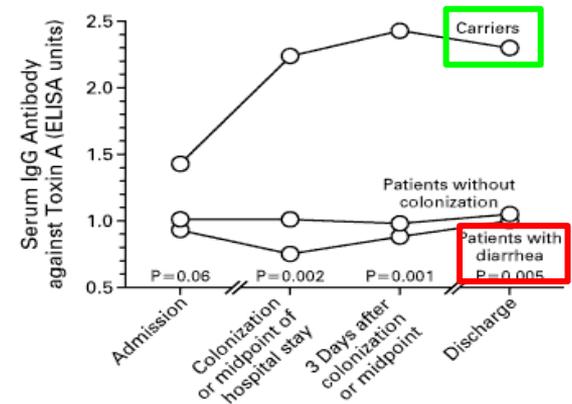
- Également production de cytokines anti-inflammatoires qui vont promouvoir l'activation des lymphocytes B à l'origine de la réponse anticorps protectrice.
- 50-70% des adultes sains ont des taux détectables d'anticorps dirigés contre les toxines et certaines protéines de surface



Sanchez-Hurtado *et al.*, J Med Microbiol, 2008; Viscidi *et al.*, J Infect Dis, 1983 ; Warny *et al.*, Infect Immun, 1994

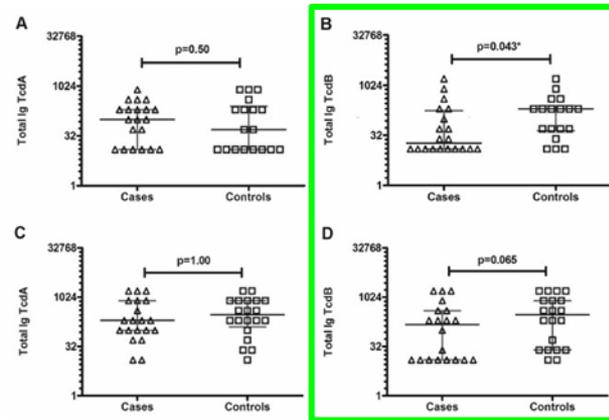
Rôle de la réponse immunitaire adaptative

- Réponse de l'hôte vis-à-vis de TcdA
 - Pas d'immunité croisée entre TcdA et TcdB
 - Taux sérique d'Ac anti-TcdA corrélé à l'évolution de l'infection après contamination
 - Porteurs sains vs. patients ICD
 - Premier épisode vs. récursive
 - Observation similaire avec les IgA mucosales



Rôle de la réponse immunitaire adaptative

- Et vis à vis de TcdB ?
 - Taux sériques d'anticorps anti-TcdB supérieurs chez les patients en convalescence après une ICD que chez les sujets contrôles
 - Guérison et absence de récurrence corrélée au taux sérique d'IgG/IgA anti-TcdB et à leur **pouvoir neutralisant**

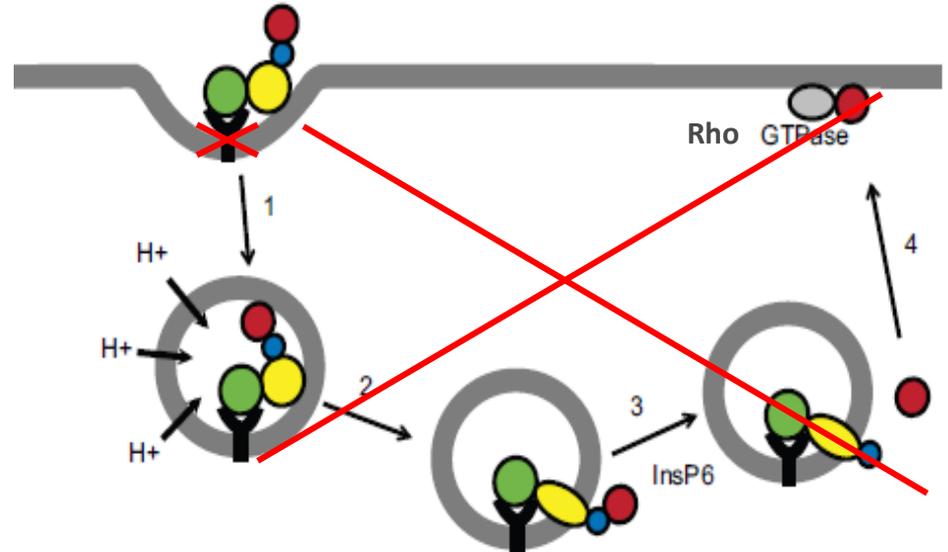
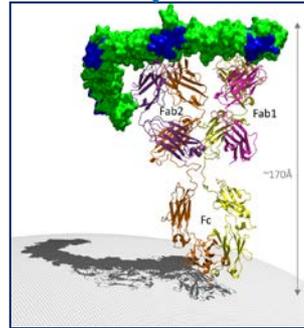


Pouvoir neutralisant des anticorps

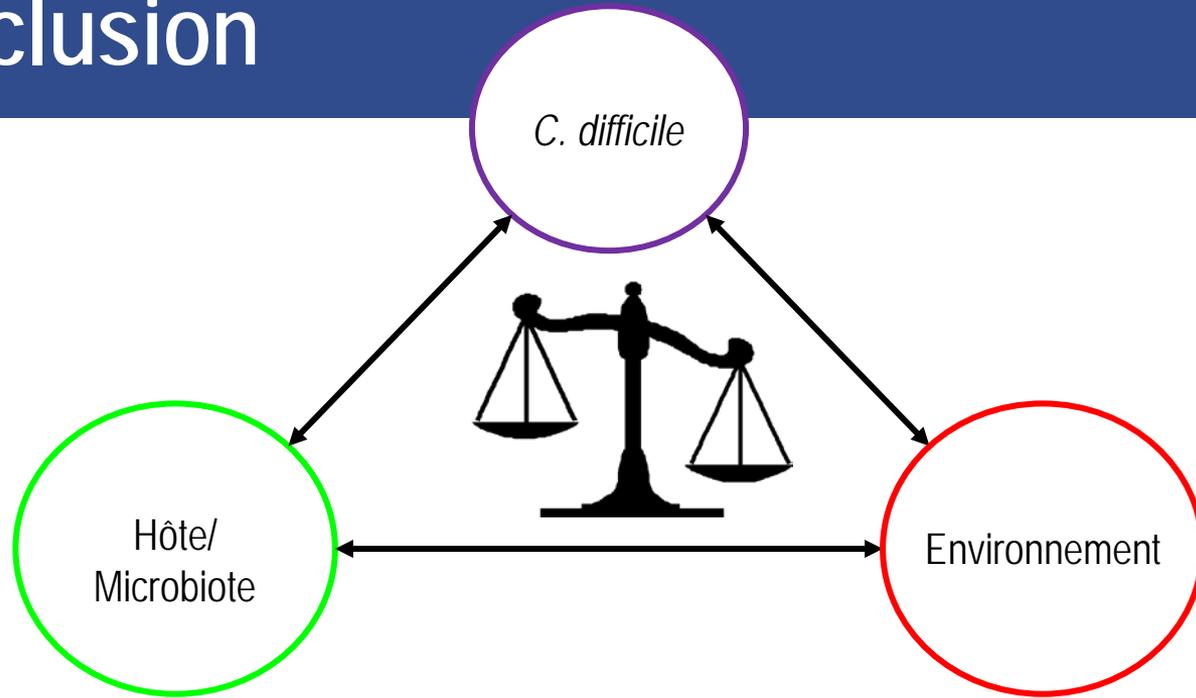
- Exemple du bezlotoxumab



Liaison TcdB-Ac



En conclusion



Merci pour votre attention