

DES PROGRÈS DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA COLITE À CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Pierre Etienne Leblanc

Service Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex – Email : pierre-etienne.leblanc@aphp.fr

INTRODUCTION

On sait depuis 40 ans que l'infection à *Clostridium difficile* (ICD) est la principale cause de diarrhée nosocomiale associée à la prise d'antibiotiques. Alors que l'incidence de la maladie était plutôt stable jusque dans les années 2000, elle a doublé dans la décennie suivante avec une estimation pour les États-Unis de 450 000 cas par an et 30 000 décès attribuables [1]. De plus, l'apparition d'un clone hypervirulent (NAP 027) a été à l'origine d'une augmentation non seulement du nombre de cas mais aussi de la gravité des tableaux cliniques [2]. Les études épidémiologiques en Europe et en France montrent également une augmentation de l'incidence des ICD (Tableau I), avec un taux néanmoins plus faible qu'aux États-Unis [3, 4]. Il faut noter qu'il est difficile de comparer les incidences entre les pays et les établissements de soins puisqu'elles dépendent directement du nombre de tests effectués pour rechercher la maladie : une étude française a montré que plus de la moitié des selles positives à *C. difficile* en culture était un diagnostic de laboratoire et non pas de clinicien [5]. Le coût humain et financier de cette pathologie est considérable avec un doublement de la mortalité et un triplement des coûts hospitaliers en cas d'ICD.

Tableau I

Incidence des ICD en nombre pour 10 000 patients-jours d'hospitalisation

	États-Unis	Europe	France
2005 [6]	12		
2008 [3]		4,1	2,1
2011-2012 [4]		6,6	3,9
2012-2013 [4, 5]		7,3	3,3

1. TRANSMISSION ET COLONISATION

On pourrait penser qu'une ICD est une maladie nosocomiale apparaissant comme un effet secondaire plus ou moins inévitable de la prescription antibiotique. En effet l'administration d'un antibiotique (toutes les classes sont concernées, même le métronidazole et la vancomycine), ou de toute molécule altérant le microbiote, diminue la capacité de résistance de l'intestin à la colonisation par des pathogènes (acquis ou déjà présents). La clindamycine, les pénicillines, et les céphalosporines sont les antibiotiques les plus fréquemment responsables de l'apparition de l'ICD [7]. Il faut également noter qu'une injection unique d'antibiotique (type antibioprofylaxie) peut suffire.

Les sources de *C. difficile* sont cependant multiples. Une étude américaine a évalué la répartition des ICD : 1/3 d'origine communautaire et 2/3 nosocomiale (soit d'origine hospitalière, soit liée à des soins à domicile, ou soit chez un patient sorti depuis moins de 4 semaines d'une structure hospitalière) [1].

Ce ne sont pas les mêmes profils de patients qui vont contracter une ICD d'origine communautaire ou une ICD d'origine nosocomiale. Les ICD d'origine communautaire apparaissent chez des patients plus jeunes, sans exposition évidente aux antibiotiques, avec une morbi-mortalité moins élevée et avec un mode de contamination moins évidente que pour une origine nosocomiale [8]. On considère qu'environ 5% de la population générale est porteuse asymptomatique de *C. difficile* et constitue un réservoir pour l'infection. Les autres réservoirs possibles de *C. difficile* sont les animaux domestiques, les animaux de ferme, les selles des enfants en bas âge, les surfaces hospitalières, les mains des soignants... Il faut noter qu'on peut retrouver le germe jusqu'à 6 semaines après résolution des symptômes d'une ICD, au niveau des selles, de la peau ou de l'environnement d'un patient [9].

2. Le microbiote

Le microbiote intestinal humain est abondant avec une estimation de 10^{12} bactéries par gramme de selles. Il est composé de milliers d'espèces, la plupart non identifiées, avec une composition variable selon les individus, leurs co-morbidités, leurs traitements etc... Cet écosystème permet au tube digestif (et à l'organisme) de se défendre contre une colonisation par un pathogène extérieur ou contre la prolifération d'un pathogène déjà présent. Plusieurs mécanismes permettent cette résistance à la colonisation :

- Déplétion des nutriments : il existe une compétition entre les germes pour « consommer » les nutriments disponibles. Cette consommation par les germes « normaux » du microbiote évite la prolifération de germes pathogènes.
- Saturation des récepteurs présents dans la lumière intestinale par le microbiote, empêchant ainsi les pathogènes de se fixer sur la paroi.
- Activité métabolique des germes du microbiote avec synthèse de substances inhibitrices qui bloquent par exemple l'expression de gènes de virulence de certaines entérobactéries.

- Activation du système immunitaire de l'organisme avec information de la présence de pathogènes et stimulation des réactions de défense.

Le simple fait d'être hospitalisé en réanimation induit des modifications du microbiote notamment intestinal. On constate une diminution importante des bactéries habituelles (Firmicutes, Bacteroidetes) au profit des Proteobacteria [10]. Cette surabondance de Proteobactéries pourrait favoriser l'apparition d'entérocolites sévères, même en l'absence d'ICD [11].

3. PHYSIOPATHOLOGIE

C. difficile est un germe anaérobie gram positif, formant des spores et produisant des toxines. Sa nouvelle identité est depuis 2016 *Clostridioides difficile* devant des différences de taxonomie avec les autres germes Clostridium. *C. difficile* n'est pas en soit une bactérie invasive : la colonisation se fait sous la forme d'ingestion de spores, mais l'infection n'apparaît qu'en cas de germination de la spore avec production de toxines.

La germination des spores de *C. difficile* est induite par l'association de certains sels biliaires, d'acides aminés et de calcium au niveau iléal [12, 13]. Arrivé au niveau colique *C. difficile* existe sous sa forme végétative, et déclenche la synthèse de toxines. Les toxines (A, B ou binaire) entraînent des lésions au niveau de l'épithélium de la muqueuse colique en altérant la structure microtubulaire des cellules et les jonctions intercellulaires. Il en résulte une nécrose de la muqueuse colique associée à un relargage de médiateurs de l'inflammation, le tout aboutissant au tableau de diarrhée, voire dans les cas les plus graves à celui de colite pseudo-membraneuse [14].

4. CLINIQUE


Une infection à *C. difficile* est définie par :

- Un tableau clinique d'ICD et la mise en évidence de la présence d'une toxine A et/ou B dans les selles sans autre cause de diarrhée ou
- Une colite pseudo-membraneuse à la coloscopie

On classe les ICD en 4 catégories :

- ICD simple : diarrhée avec plus de 3 selles par jour (type 5 à 7 de l'échelle de Bristol) sans autres signes :

Tableau II
Échelle de Bristol

	Type 1	Petites boules dures et détachées comme des noisettes
	Type 2	Forme d'une saucisse dure et grumeleuse
	Type 3	Comme une saucisse avec des craquelures sur la surface
	Type 4	Comme une saucisse lisse et douce
	Type 5	Petits fragments mous avec des bords nets
	Type 6	Petits fragments duveteux à bords irréguliers, selles détrempées
	Type 7	Entièrement liquides, pas de fragment solide

- ICD sévère : association d'une diarrhée et d'une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$, d'une polynucléose $> 15\ 000$ GB, ou d'une créatininémie $> 1,5$ fois la valeur habituelle.
- ICD compliquée quand il existe des signes de gravité : iléus, péritonite, choc septique, hyperlactatémie, signes scannographiques (distension colique > 6 cm, colite, pneumopéritoine).
- Récurrence : elle est définie par un nouvel épisode diarrhéique avec un test microbiologique positif moins de 8 semaines après résolution d'une ICD [15].

5. DIAGNOSTIC

La confirmation bactériologique d'une ICD ne doit se faire que s'il existe un tableau clinique d'ICD (cf. supra). Il faut envoyer un échantillon de selles fraîches au laboratoire, les écouvillons sont insuffisants sauf s'il existe un iléus.

Les tests détectent soit la bactérie, soit les toxines, soit les gènes des toxines :

- Cell Cytotoxin Assay (CCA ou CTA) : c'est la méthode de référence pour confirmer la présence de toxines (surtout la B). Un extrait de selles est incubé pendant 1 à 2 jour sur une culture cellulaire et on recherche un effet cytopathique. L'examen a une bonne sensibilité et spécificité mais manque de standardisation et demande plusieurs jours avant le résultat.
- Toxigenic culture (TC) : Il s'agit de réaliser une culture de *C. difficile* in vitro et de rechercher la synthèse de toxines. L'examen demande 2 à 5 j pour un personnel entraîné.
- Détection des toxines A et B dans les selles par la méthode ELISA (EIA) : la sensibilité est variable selon les tests disponibles (73 à 87 %) mais avec une bonne spécificité.

- Recherche de la GDH (Glutamate Déshydrogénase) : elle est exprimée par toutes les souches de *C. difficile*, toxigénique et non-toxigénique. Du fait de sa bonne VPN (80-100%), il n’y a pas d’ICD si le test est négatif.
- Nucleic Acid Amplification Testing (NAAT) : c’est une real-time PCR permettant de dépister les gènes des toxines A, B, ou binaire. Le test est très sensible (96 %) et a une bonne VPN. Mais le test ne détecte que les gènes codant pour les toxines : il se positive pour les souches toxigéniques mais pas forcément sécrétrices. On peut l’utiliser comme test de dépistage et utiliser ensuite un test spécifique.

Tableau III

Récapitulatif des tests possibles pour la confirmation microbiologique de l’ICD

Test	Cible	Avantages	Inconvénients
Test de cytotoxicité (CTA)	Présence de toxines dans les selles	Très spécifique	Long, mal standardisé
Elisa pour toxine A et B		Rapide, spécifique	Peu sensible
GDH	Présence du <i>C. difficile</i> dans les selles (ne différencie pas entre toxigénique et non toxigénique)	Très sensible	mauvaise spécificité
Culture toxigénique	Capacité de la souche à synthétiser des toxines (ne différencie pas souches sécrétrices et non sécrétrices)	Bonne sensibilité	Peu spécifique, long
PCR gènes toxines (NAAT)			Peu spécifique, coût

Plusieurs combinaisons de tests ont été essayées [16, 17]. Un algorithme en 2 étapes est désormais recommandé : tout d’abord une méthode sensible (GDH ou NAAT) : si le résultat est négatif, il n’y a pas d’ICD ; si le résultat est positif : il faut faire un second test plus spécifique (Elisa sur toxines A et B). On peut faire les examens successivement ou les combiner (figures 1 et 2).

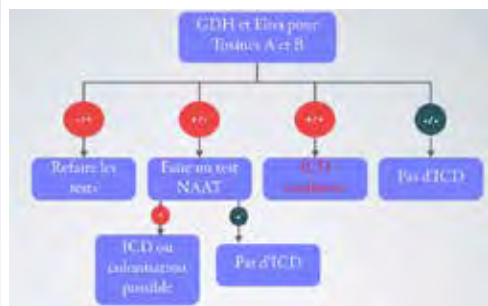
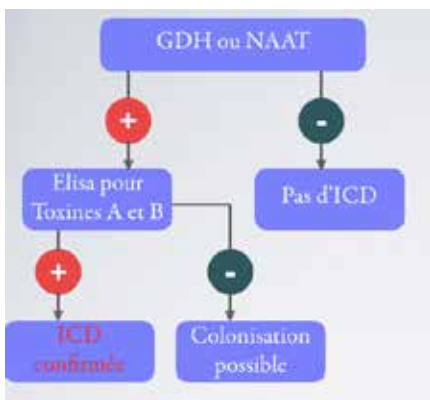


Figure 1 : Tests successifs

Figure 2 : Tests simultanés

Cet algorithme a été testé montrant que c’était le meilleur compromis entre la réalisation des tests et la réalité clinique de l’infection à *C. difficile* [18].

6. PRISE EN CHARGE

6.1. ARRÊT DES MOLÉCULES FAVORISANT L'ICD

L'arrêt de l'antibiotique est bien sûr la pierre d'angle de la prise en charge : on s'aperçoit alors régulièrement que l'antibiothérapie était discutable (indication, durée) et que son arrêt n'est pas si compliqué. Il faut également arrêter les IPP et les AINS.

6.2. TRAITEMENT DU *C. DIFFICILE*

Trois antibiotiques sont à la base du traitement de l'ICD : le métronidazole, la vancomycine et la fidaxomicine. Ils doivent être administrés per os pour leur action locale et seul le métronidazole a une résorption systémique significative.

Les premières études ont comparé le métronidazole versus la vancomycine, et retrouvaient une efficacité identique pour les formes légères à modérées et une supériorité de la vancomycine pour les formes sévères. Cependant une comparaison entre les 2 molécules (2001-2010) rapportait plus d'échec avec le métronidazole versus la vancomycine (22,4 vs 14,2 % $p = 0,02$) bien que le taux de récurrence soit identique [19]. Les facteurs associés à l'échec du métronidazole étaient un âge > 60 ans, une fièvre, une hypoalbuminémie, une hyperleucocytose, la durée de séjour en réanimation, et des anomalies au scanner abdominal.

La fidaxomicine fait partie depuis 2011 de l'arsenal thérapeutique contre l'ICD (il s'agit de sa seule indication) : c'est un antibiotique de la famille des macrolides qui inhibe la synthèse de l'ARN bactérien. Ses avantages seraient une perturbation minime du microbiote, une action anti-toxinique et un blocage de la sporulation des germes. Son intérêt a été validé par deux études de non infériorité par rapport à l'administration de vancomycine, avec une diminution significative du nombre de récurrence. Dans ces 2 études, la récurrence était définie par la réapparition d'une diarrhée associée à la présence de toxines de *C. difficile* dans les 4 semaines après l'arrêt du traitement de la première ICD. Ces deux études étaient assez similaires dans leur design (prospective, randomisée et administration en double aveugle) et dans leurs résultats, avec une non infériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine, des effets secondaires identiques et une diminution du nombre de récurrences (15,4 % versus 25,3 % $p < 0,05$ [20] et 12,7 % versus 26,9 % $p = 0,0002$ [21]). L'usage de la fidaxomicine a cependant été freiné par son coût (1 400 € pour une cure de 10 j) même si des études coûts-efficacités ont été à son avantage via une diminution du nombre de récurrence et de la durée d'hospitalisation.

Dans les situations de récurrence d'ICD, la transplantation de microbiote fécal (TMF) est une alternative intéressante aux schémas antibiotiques. La TMF restaure la diversité du microbiote intestinal via l'instillation de selles de donneur. La procédure de préparation des selles suit une séquence bien codifiée [22] et il existe de multiples voies d'administration (orale sous forme de capsule, par une sonde gastrique ou jéjunale, en lavement ou par coloscopie). Les revues de la littérature rapportent des taux de succès de 87 à 92% en utilisation chez

les patients avec ICD récidivantes [23, 24]. Les études comparatives sont pour l'instant de petites séries : l'administration de vancomycine ou de vancomycine + TMF a été randomisé chez 42 patients. L'étude a été stoppée quand l'analyse intermédiaire a montré un bénéfice net au groupe avec la TMF [25]. Il existe un Groupe Français de Transplantation Fécale qui coordonne des études visant à standardiser la préparation et l'administration de selles de donneur.

Ces données ont été à l'origine des recommandations européennes en 2014 [26] (Tableau IV)

Tableau IV
Recommandations européennes 2014

Forme	Traitement	Durée
Légère à modérée	métronidazole 500 mg x 3 / j PO	10 j
Sévère	vancomycine 125 mg x 4 / j PO	
Compliquée	métronidazole 500 mg x 3 / j PO ou IV + vancomycine 125 mg x 4 / j par voie entérale	
Récurrence	1 ^{ère} : fidaxomicine 200 mg x 2 / j 2 ^{nde} : vancomycine ou fidaxomicine ou TMF	

Par contre les guidelines américaines mises à jour en 2017 [15] font quasi disparaître le métronidazole des molécules à utiliser dans le traitement des ICD. Il faut utiliser la vancomycine ou la fidaxomicine pour les tableaux d'ICD sans état de choc. En cas de forme compliquée (choc, iléus, mégacôlon) la vancomycine est recommandée avec la réalisation éventuelle d'une chirurgie en cas d'iléus pour améliorer son administration. Le métronidazole IV a une place dans cette indication mais jamais en monothérapie. Pour la première récurrence la vancomycine ou la fidaxomicine sont recommandées, et on peut les prescrire en administration prolongée (pulsée) [27] ; en cas de multiples récurrences, il faudra envisager la TMF (Tableau V). Le métronidazole n'aurait plus sa place que chez les enfants, chez l'adulte si la vancomycine ou la fidaxomicine ne sont pas disponibles, ou associé IV à la vancomycine PO s'il s'agit d'une forme compliquée.

Tableau V
Recommandations américaines 2017

Forme	Traitement	Durée
Légère à modérée	vancomycine ou fidaxomicine	10 j
Sévère		
Compliquée	vancomycine 500 mg x 4 / j par voie entérale + métronidazole 500 mg x 3 / j IV si iléus	
Récurrence	1 ^{ère} : vancomycine ou fidaxomicine 2 ^{nde} et plus : vancomycine ou fidaxomicine pulsée, TMF	

La disparition du métronidazole dans les formes légères à modérée a été remise en cause [28], d'abord en critiquant le niveau des études choisies pour élaborer les recommandations, puis en s'appuyant sur une revue de près de 50 000 patients comparant l'efficacité du métronidazole et de la vancomycine [29]. Les auteurs montraient que le nombre de récurrence était identique entre les deux molécules quelle que soit la gravité initiale de la colite, et qu'il

y avait par contre un bénéfice à l'utilisation de vancomycine sur la mortalité à 30 jours pour les formes les plus graves. Cependant une méta-analyse est venue conforter les recommandations américaines [30] : 24 études randomisées évaluant le traitement médicamenteux de l'ICD ont été incluses. Les molécules ont été « classées » suivant leur capacité à traiter l'ICD sans récurrence : la fidaxomicine était la mieux placée sauf pour les formes compliquées où la vancomycine devait être utilisée. Le métronidazole était inférieur à ces 2 antibiotiques dans toutes les situations. Enfin l'analyse de la Cochrane Data Bank [31] concluait à un avantage de la vancomycine sur le métronidazole et de la fidaxomicine sur la vancomycine, mais avec un niveau de preuve modéré. Il semblait difficile aux auteurs de supprimer le métronidazole des possibilités thérapeutiques compte-tenu de son faible coût.

D'autres moyens médicamenteux sont développés pour lutter contre l'ICD mais avec de faibles niveaux de preuve pour l'instant : antibiotiques (ridinidazole, rifaximine, teicoplanine...), vaccination ou administration d'anticorps contre les toxines de *Clostridium*, ingestion de souches de *C. difficile* non toxigéniques qui entrent en compétition avec les souches toxigéniques [32].

6.3. MESURES COMPLÉMENTAIRES, PRÉCAUTIONS D'HYGIÈNE

Il faut avant tout penser prévention : limiter les prescriptions d'antibiotiques et d'IPP, repérer les sujets à risque, dépister le *C. difficile* devant toute diarrhée et isoler rapidement. Tout autre patient de l'unité ayant de manière concomitante une diarrhée devra également être dépisté pour une ICD. Il faudra regrouper les patients dans la même unité en cas d'évolution sur le mode épidémique.

Les mesures de protection sont indispensables pour éviter la transmission du germe :

- Isolement du patient en chambre seule avec signalement
- Isolement des soignants : blouse jetable avec manches longues à laquelle on ajoute un tablier plastique et des gants si contact avec sécrétions
- Désinfection des mains par lavage au savon doux, puis application de soluté hydro-alcoolique
- Matériel à usage unique
- Nettoyage de l'environnement et du bassin avec de l'eau de Javel

CONCLUSION

L'ICD est une maladie dont l'incidence augmente pour des raisons liées au vieillissement de la population, à des pathologies de plus en plus complexes et polymédicamenteuses, et à la prescription antibiotique qui reste à un niveau élevé dans certains pays. On comprend mieux la physiopathologie de l'ICD, de la colonisation à l'infection même si des interrogations demeurent : pourquoi se colonise-t-on à une souche toxigénique ou non toxigénique, qu'est ce qui déclenche la sécrétion de toxines par une souche toxigénique, dans quelle mesure une colonisation protège ou favorise une infection... ? Le diagnostic microbiologique est bien codifié associant un test sensible (dépistage du germe) suivi d'un test spécifique (dépistage des toxines). Enfin le traitement antibiotique

fait l'objet de multiples évaluations et recommandations. Il se dégage une tendance pour utiliser la vancomycine ± la fidaxomicine en première intention au détriment du métronidazole. Il semble quand même important d'attendre les recommandations européennes avant d'être définitif.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):825-34. PMID: 25714160
- [2] Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005. PMID:16322602
- [3] Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):63-73. PMID: 21084111
- [4] Davies KA, Longshaw CM, Davis et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014 Dec;14(12):1208-19. PMID: 25455988
- [5] Barbut F, Ramé L, Petit A et al. [Prevalence of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with diarrhea: results of a French prospective multicenter bi-annual point prevalence study]. *Presse Med*. 2015 Apr;44(4 Pt 1):e75-83. PMID:25737062
- [6] Sohn S, Climo M, Diekema D et al. Varying rates of Clostridium difficile-associated diarrhea at prevention epicenter hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Aug;26(8):676-9. PMID:16156322
- [7] Czepiel J, Drózdź M, Pituch H et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Apr 3. PMID:30945014
- [8] Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1539-48. PMID:25875259
- [9] Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. Persistence of skin contamination and environmental shedding of Clostridium difficile during and after treatment of C. difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Jan;31(1):21-7. PMID:19929371
- [10] McDonald D, Ackermann G, Khalilova et al. Extreme Dysbiosis of the Microbiome in Critical Illness. *mSphere*. 2016 Aug 31;1(4). PMID:27602409
- [11] Wurm P, Spindelboeck W, Krause R et al. Antibiotic-Associated Apoptotic Enterocolitis in the Absence of a Defined Pathogen: The Role of Intestinal Microbiota Depletion. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):e600-e606. PMID:28333760
- [12] Kochan TJ, Foley MH, Shoshiev MSet al. Updates to Clostridium difficile Spore Germination. *J Bacteriol*. 2018 Jul 25;200(16). PMID:29760211
- [13] Cheng S, Zhu L, Faden HS. The interactions of bile acids and the gut microbiota: learning from the differences in Clostridium difficile infection between children and adults. *Physiol Genomics*. 2019 May 10. PMID:31074701
- [14] Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015 Jan 27;313(4):398-408. PMID:25626036
- [15] McDonald LC, Gerding DN, Johnson Set 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*. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48. PMID:29462280
- [16] Crobach MJ, Planche T, Eckert C et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Aug;22 Suppl 4:S63-81. PMID:27460910
- [17] Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F. How to: diagnose infection caused by Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24(5):463-468. PMID: 29269092
- [18] Planche TD, Davies KA, Coen PG et al. Differences in outcome according to Clostridium difficile testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of C difficile infection. *Lancet Infect Dis*. 2013 Nov;13(11):936-45. PMID:24007915

- [19] Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K et al. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Jul;40(1):1-8. PMID:22398198
- [20] Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):422-31. PMID:21288078
- [21] Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012 Apr;12(4):281-9. PMID:22321770
- [22] Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019 Mar;118 Suppl 1:S23-S31. PMID:30181015
- [23] Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):500-8. PMID:23511459
- [24] Gough E1, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Nov;53(10):994-1002. PMID:22002980
- [25] Juul FE, Garborg K, Bretthauer M et al. Fecal Microbiota Transplantation for Primary *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2535-2536. PMID:29860912
- [26] Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26. PMID:24118601
- [27] Guery B, Menichetti F, Anttila VJ et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):296-307. PMID:29273269
- [28] Fabre V, Dzintars K, Avdic E, Cosgrove SE. Role of Metronidazole in Mild *Clostridium difficile* Infections. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 28;67(12):1956-1958. PMID:29860526
- [29] Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. 2017 Apr 1;177(4):546-553. PMID: 28166328
- [30] Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH et al. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Sep;18(9):1035-1044. PMID:30025913
- [31] Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 3;3:CD004610. PMID:28257555
- [32] Martin J, Wilcox M. New and emerging therapies for *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Dec;29(6):546-554. PMID:27753689