



Infections à *Clostridium difficile* : étude rétrospective réalisée au CHU de Rouen

Amna Sabri

► To cite this version:

Amna Sabri. Infections à *Clostridium difficile* : étude rétrospective réalisée au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02445976

HAL Id: dumas-02445976

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02445976>

Submitted on 20 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2018 – 2019

N°

Mémoire du DES de Pharmacie Hospitalière – Pratique et Recherche

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2019

par

SABRI Amna

Née le 16/08/1990

à Tataouine (Tunisie)

***Infections à Clostridium difficile : étude rétrospective
réalisée au CHU de Rouen***

Président du jury :

Monsieur le Professeur VARIN Rémi, Pharmacien, PU-PH

Membres du jury :

Madame le Docteur TIRET ISABELLE, Pharmacien, PH

Monsieur le Docteur LEMEE Ludovic, Pharmacien, PH

Monsieur le Professeur BOURDON Olivier, Pharmacien, PU-PH

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2018 – 2019

N°

Mémoire du DES de Pharmacie Hospitalière – Pratique et Recherche

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2019

par

SABRI Amna

Née le 16/08/1990

à Tataouine (Tunisie)

***Infections à Clostridium difficile : étude rétrospective
réalisée au CHU de Rouen***

Président du jury :

Monsieur le Professeur VARIN Rémi, Pharmacien, PU-PH

Membres du jury :

Madame le Docteur TIRET ISABELLE, Pharmacien, PH

Monsieur le Docteur LEMEE Ludovic, Pharmacien, PH

Monsieur le Professeur BOURDON Olivier, Pharmacien, PU-PH

« La croyance que rien ne change provient soit d'une mauvaise vue, soit d'une mauvaise foi. La première se corrige, la seconde se combat. »

Friedrich Nietzsche

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET gériatrie	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN	Chirurgie orthopédique -
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie

Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (détachement)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (surnombre)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie

Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement) d'urgence	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (disponibilité)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLET (surnombre)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (surnombre)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire

Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER santé	HCN	Epidémiologie, économie de la
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN HCN		Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie
PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE		
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie

Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX – NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIE (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie

Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice MOISAN	Virologie
Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
M. Henri GONDE	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
--------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique

Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG)	UFR Médecine générale
-----------------------------	-----------------------

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG)	UFR Médecine générale
------------------------------	-----------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia BOURDON	UFR Médecine Générale
Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR Médecine Générale
Mme Marianne LAINE	UFR Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) 1079)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

Table des matières

Remerciements.....	4
Table des matières.....	17
Liste des figures	19
Liste des annexes.....	20
Liste des abréviations	21
Introduction.....	22
I. Généralités.....	23
1. Caractéristiques bactériologiques de Clostridium difficile et facteurs de virulence	23
2. Physiopathogénèse et facteurs de risque	25
3. Manifestations cliniques.....	28
4. Les récides.....	32
5. Epidémiologie	33
6. Morbimortalité et enjeux économiques	35
7. Diagnostic	36
<i>Test de cytotoxicité des selles</i>	37
<i>La mise en évidence des toxines libres dans les selles</i>	37
<i>Culture toxigénique</i>	38
<i>Détection de la glutamate deshydrogénase (GDH) dans les selles</i>	38
<i>Technique d'amplification des acides nucléiques de C. difficile(TAAN)</i>	38
8. Traitement	42
<i>Mesures générales</i>	42
<i>Mesures thérapeutiques</i>	43
<i>Traitement d'un premier épisode</i>	44
<i>Traitement de la (des) récidence(s)</i>	47
<i>Prise en charge chirurgicale</i>	49

9. Prévention	49
<i>Prévention passive</i>	49
<i>Prévention active</i>	50
I. Matériel et Méthode	52
1. Objectifs de l'étude	52
2. Méthode	52
3. Matériel	53
4. Analyse statistique.....	64
II. Résultats	65
III. Discussion	82
Conclusion	88
Annexes	89
Bibliographie.....	93

Liste des figures

Figure 1 : *Clostridium difficile* (microscope optique)

Figure 2 : *Clostridium difficile* (microscope électronique)

Figure 3 : représentation du locus de pathogénicité

Figure 4 : pathogénèse de l'ICD

Figure 5 : classification de Bristol

Figure 6 : pseudomembranes visibles à l'endoscopie

Figure 7 : signes de gravité (ESCMID 2014)

Figure 8 : Fréquence des infections récurrentes à *Clostridium difficile* (CDI) après un premier épisode et une première et une deuxième récurrence [41]

Figure 9 : caractéristiques des techniques de diagnostic des infections à *C. difficile*

Figure 10 : algorithme diagnostique en 2 ou 3 étapes

Figure 11 : algorithme diagnostique en 1 étape

Figure 12 : caractéristiques des molécules utilisées dans le traitement des ICD

Figure 13 : résultats des études comparant la vancomycine et le métronidazole

Figure 14 : Taux de guérison sans rechute chez les trois groupes de patients

Figure 15 : score de Charlson

Figure 16 : Diagramme de flux - Study flowchart

Figure 17 : caractéristiques des patients

Figure 18 : facteurs de risque liés à l'ICD

Figure 19 : antibiothérapie préalable

Figure 20: méthodes diagnostiques

Figure 21 : répartition des ICD en fonction de l'origine de l'infection

Figure 22 : sévérité en fonction s'il s'agit d'un 1er épisode ou une récurrence

Figure 23 : diagramme de flux

Figure 24 : Présence et absence de traitement en fonction de la sévérité de l'infection

Figure 25 : Traitement initial prescrit selon la sévérité de l'infection

Figure 26 : antibiothérapie concomitante

Figure 27 : motifs de décès

Figure 28 : probabilité de récurrence d'ICD avec ou sans IPP (courbe ROC)

Figure 29 : probabilité de récurrence d'ICD en fonction de l'âge ($>$ ou $<$ 65 ans) (courbe ROC)

Figure 30 : probabilité de récurrence d'ICD en fonction de la sévérité de l'ICD (courbe ROC)

Figure 31 : probabilité de récurrence d'ICD avec ou sans antibiothérapie concomitante (courbe ROC)

Liste des annexes

Annexe 1 : Recommandations européennes pour le traitement de l'infection à Clostridium difficile chez les adultes (ESCMID 2014)

Annexe 2 : Recommandations pour le traitement de l'infection à Clostridium difficile chez les adultes (SHEA/IDSA 2017)

Annexe 3 : Recommandations pour le traitement de l'infection à Clostridium difficile dans la population pédiatrique (SHEA/IDSA 2017)

Annexe 4 : ordonnance-type de Difclir 200mg (fidaxomicine)

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} génération

CCD : colite à *Clostridium Difficile*

ICD : infection à *Clostridium Difficile*

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IV : Intraveineuse

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PO : Per Os

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

VR : voie rectale

Introduction

Clostridium difficile, est un bacille gram positif, anaérobie stricte, sporulé, décrit pour la première fois en 1935 par Hall et O'Toole [1]. Cette bactérie a été surnommée « *Clostridium difficile* » en raison de sa croissance lente qui rend difficile son isolement. Longtemps considéré comme un commensal du microbiote digestif, il est associé en 1978 à des colites chez l'animal provoquées par l'injection de clindamycine [2, 3]. Principale cause de diarrhée nosocomiale, l'infection à *Clostridium difficile* (ICD) se caractérise par des présentations cliniques variables allant de la colonisation digestive asymptomatique aux diarrhées aqueuses simples sans colite souvent spontanément résolutives, aux formes sévères avec complications comme les colites pseudomembraneuses et les colites fulminantes, le mégacôlon toxique, l'iléus paralytique voire la perforation intestinale ou le choc toxique et/ou septique qui ont un pronostic très sombre. Depuis 20 ans, le nombre de cas n'a cessé de croître favorisé par une utilisation plus libérée des antibiotiques et la dissémination de clones hypervirulents. Impactant également le milieu communautaire, l'augmentation du taux de formes graves ou récidivantes fait des infections à *Clostridium difficile* un problème actuel majeur de santé publique. Le diagnostic reste complexe alliant la symptomatologie à des techniques d'identification biologiques en plusieurs étapes. La prise en charge thérapeutique repose sur des algorithmes décisionnels prenant en compte la sévérité de la colite, le nombre d'épisodes et les facteurs de risques de récurrences. La difficulté à identifier ces critères est souvent un frein à la mise en œuvre du traitement adapté. C'est pourquoi notre établissement a décidé de recourir au logiciel DIFTEC[®] mis à disposition des professionnels de santé pour collecter au niveau national les données sur les infections à *Clostridium difficile* et éditer des rapports. La présente étude consiste à présenter la cohorte de cas implémentés entre le 1er juin 2018 et le 31 mai 2019 et de vérifier l'adéquation de leur prise en charge par rapport aux recommandations locales.

I. Généralités

1. Caractéristiques bactériologiques de *Clostridium difficile* et facteurs de virulence

C. difficile est une bactérie bacille à Gram positif, anaérobie stricte, appartenant à la famille des Clostridiaceae. Il peut se regrouper en chaînettes de 2 à 6 cellules, généralement mobiles grâce à une ciliature péritriche (figures 1, 2).

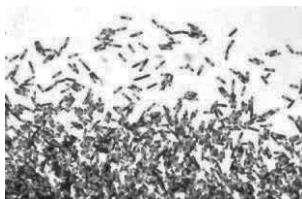


Figure 1 : *Clostridium difficile* (microscope optique) Figure 2 : *Clostridium difficile* (microscope électronique)

Présente dans l'environnement, cette bactérie est capable de sporuler afin de survivre à des conditions qui lui sont défavorables. Les spores sont ainsi résistantes à la chaleur, à l'acidité gastrique et à la plupart des désinfectants. Cette forme sporulée peut donc persister sur un support inerte pendant des mois [4] et être la source de la contamination. Elle explique également les récurrences suite à un premier épisode d'infection à *C. difficile* et la présence des épidémies dans les hôpitaux qui sont parfois difficiles à éradiquer.

La forme végétative est quant à elle capable de produire des toxines à l'origine des manifestations cliniques constituant la forme infectieuse. Cette production varie en fonction de la nature du milieu et de l'alimentation : toutes les souches ne sont pas toxigènes.

Deux toxines différentes dans leur structure et leurs effets ont été décrites et respectivement désignées toxine A (entérotoxine) et toxine B (cytotoxine). Elles font partie de la famille des « Large Clostridial Cytotoxins » et font partie des toxines bactériennes les plus létales [5].

Les toxines A et B sont codées par deux gènes (respectivement *tcdA* et *tcdB*) qui forment avec trois autres gènes accessoires (*tcdR*, *tcdE*, *tcdC*) le locus de pathogénicité (PaLoc) (figure 3).

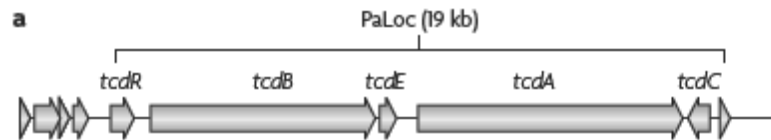


Figure 3 : représentation du locus de pathogénicité

Le gène *tcdR* est un régulateur positif de la transcription et le gène *tcdC* un répresseur de la transcription. Le rôle du gène *tcdE* est encore mal connu mais il jouerait un rôle dans l'excrétion des toxines [6].

Chez les souches non toxigènes, le locus de pathogénicité est remplacé par une séquence de 127 bases ne codant pour aucune protéine.

La grande majorité des souches de *C. difficile* coproduisent la toxine A et la toxine B. Seules 2% des souches environ présentent une délétion au niveau du gène codant pour TcdA et ne produisent que la toxine B [7].

Une troisième toxine, appelée toxine binaire ou ADP-ribosyl transferase spécifique de l'actine est présente dans 16 à 23% des souches. Elle a été découverte à la fin des années 80 [8]. Elle est codée par d'autres gènes *cdtA* et *cdtB*, localisés sur un locus éloigné de celui codant les toxines A et B. Elle est composée de deux sous unités, la première ayant un rôle enzymatique tandis que la seconde a une fonction de ligand. Le rôle de cette toxine n'est pas encore complètement élucidé mais elle pourrait potentialiser les effets des toxines A et B et serait un facteur de virulence supplémentaire [9]. Elle a notamment été retrouvée chez un clone hypervirulent 027 responsable d'épidémies majeures en Amérique du Nord (Etats-Unis, Canada) et dans le nord de l'Europe.

D'autres facteurs de virulence pourraient être impliqués, notamment dans la capacité d'adhésion à la muqueuse digestive (adhésine, fibronectine). Certaines souches pourraient produire des enzymes hydrolytiques (hyaluronidase, chondroïte-4 sulfatase, gélatinase) qui favoriseraient la dissémination [10].

2. *Physiopathogénèse et facteurs de risque*

La transmission de cette bactérie se fait par voie oro-fécale, soit par le manu-portage soit à partir de l'environnement contaminé [11].

La contamination se fait avec les spores car les formes végétatives meurent rapidement après exposition à l'air et ne résistent pas à l'acidité gastrique. La capacité des spores à se multiplier et à coloniser l'intestin est fortement influencée par la flore intestinale et son activité métabolique. Par exemple, les changements induits par une prise d'antibiotique ou par les traitements antiacides ou antiscrétoriques peuvent générer un environnement propice à cette colonisation.

Les spores vont germer en présence des sels biliaires intestinaux et donner les formes végétatives. Les formes végétatives adhèrent aux cellules entérocytaires coliques et produisent les toxines A et B. Elles présentent une partie C terminale qui permet de se fixer sur la bordure en brosse intestinale et une partie N terminale qui porte l'activité catalytique [12]. Ces toxines se fixent à un récepteur membranaire puis est internalisé par endocytose [13]. Après internalisation, elles inactivent les protéines Rho, Rac et Cdc42 conduisant à une condensation de l'actine et une perte de l'organisation du cytosquelette. Les fibres qui maintiennent les jonctions serrées sont détruites [14] aboutissant à une perte de la perméabilité membranaire à l'origine des diarrhées [15]. De manière décalée, elles entraînent également une activation des voies de signalisation NFkB et caspase-3 qui conduisent à l'apoptose cellulaire. Elles induisent ainsi des effets inflammatoires qui activent le système immunitaire épithélial et déclenchent une production de médiateurs de l'inflammation (interleukines IL1, IL8 et TNF alpha). Ce processus induit les lésions inflammatoires pseudomembraneuses constituées de débris cellulaires, de leucocytes et de mucus [16].

La toxine binaire participerait également à la désorganisation du cytosquelette mais son entérocytotoxicité n'a été démontrée qu'in vitro [17].

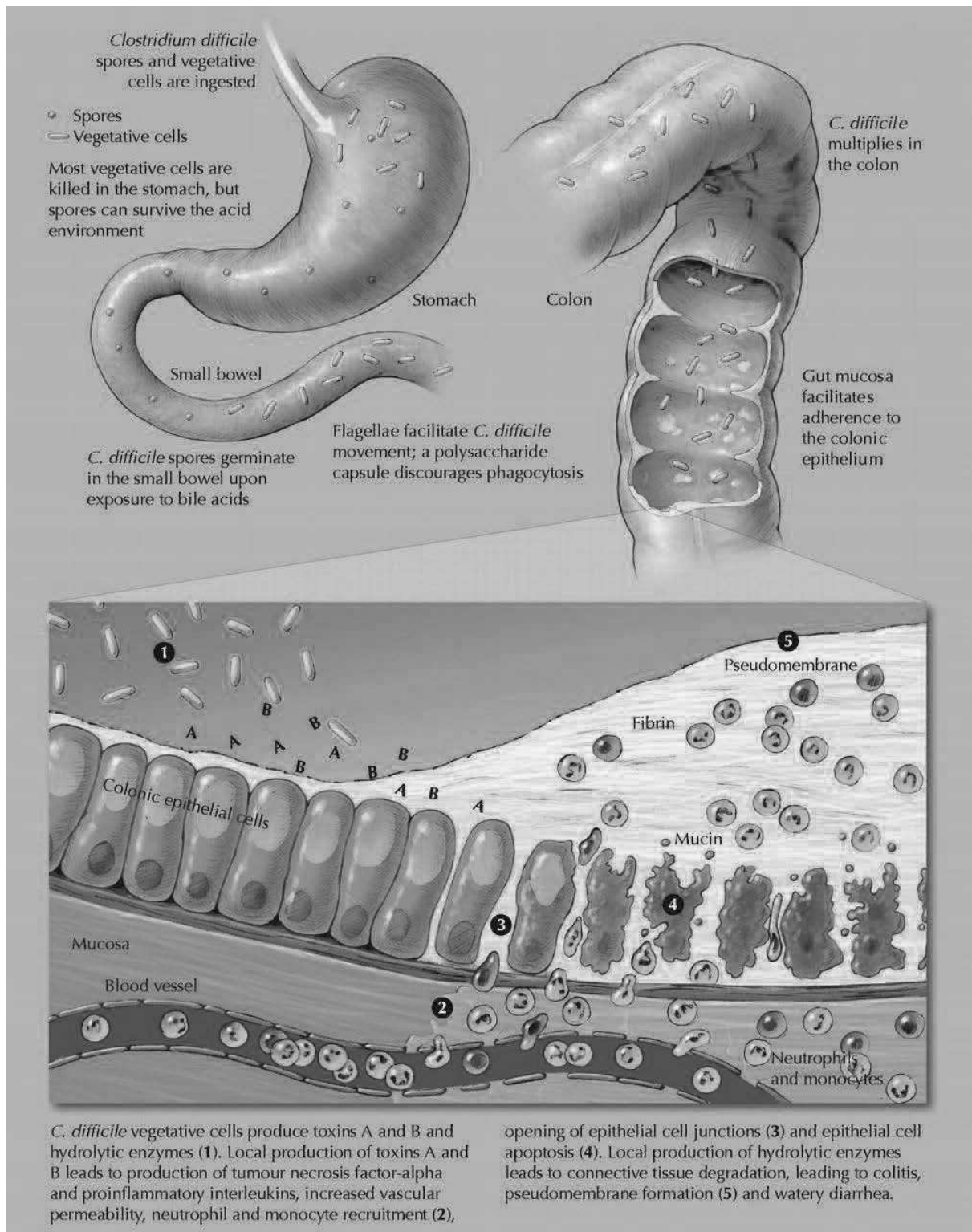


Figure 4 : pathogénèse de l'ICD [18]

Plusieurs étapes interviennent de façon concomitante ou successive dans la survenue d'une ICD. Pour que celle-ci se développe, il est nécessaire d'avoir un facteur déclenchant,

qui est en général la dysbiose intestinale, l'acquisition d'une souche pathogène et la sensibilité de l'hôte.

L'origine du déséquilibre de la flore peut être multiple mais on estime qu'environ 90 % des ICD surviennent au cours ou au décours d'une antibiothérapie [19]. Tous les antibiotiques ont été incriminés au moins une fois dans la survenue d'un épisode d'ICD mais ils ne possèdent pas le même risque intrinsèque. Les antibiotiques les plus à risque sont ceux qui agissent sur la flore anaérobie de la barrière intestinale (amoxicilline, acide clavulanique, céphalosporines, clindamycine, les fluoroquinolones de deuxième génération telle la moxifloxacine ou la lévofloxacine) entraînant ainsi une diminution de la résistance à la colonisation par *C. difficile* (d'origine endogène ou exogène). Les associations d'antibiotiques et le nombre de journées d'antibiothérapie augmentent ce risque [20] même si une seule dose d'antibiotique est susceptible d'induire une diarrhée à *C. difficile* comme cela a été démontré pour la clindamycine prescrite en prophylaxie en chirurgie orthopédique [21].

Hormis l'antibiothérapie, les médicaments tels que les inhibiteurs de pompe à proton, certaines chimiothérapies (methotrexate, de doxorubicine, de cyclophosphamide ou de 5-fluorouracile) ou certaines classes ayant une action sur la mobilité intestinale (laxatif ou ralentisseur de transit, lavements barytés) peuvent également entraîner une dysbiose intestinale. Il a ainsi été démontré que tous les traitements antiacides multiplient le risque d'ICD par 2 et particulièrement les inhibiteurs de pompe à protons (IPP) qui font passer ce risque relatif à 2,9 [22]. Ceci est probablement dû à la survie accrue des formes végétatives de *C. difficile* dans le liquide gastrique moins acide des patients recevant des IPP.

Toute autre cause de rupture de la barrière écologique bactérienne digestive est également à prendre en considération : alimentation entérale par sonde, stase gastrique, chirurgie digestive.

D'autres facteurs de risque liés à la sensibilité du patient ont été identifiés. Les deux tiers des ICD surviennent chez les personnes âgées de plus de 65 ans sans que les raisons de cette prédisposition soient bien comprises. Elle pourrait être la conséquence des pathologies sous-jacentes plus sévères (immunodépression, insuffisance rénale, maladies

chroniques inflammatoires de l'intestin) ou d'une diminution de la réponse humorale. Le statut immunitaire de l'hôte joue en effet un rôle important dans le développement de l'ICD. Les patients ayant des faibles taux d'IgG sériques anti-toxine A sont plus à risque de développer une ICD suite à l'acquisition d'une souche de *C. difficile* [23], tandis que les patients dont le taux d'anticorps sérique d'anti-toxine A augmente après un premier épisode sont davantage protégés contre les récurrences [24].

En milieu hospitalier, l'acquisition nosocomiale de la bactérie est favorisée par l'hospitalisation prolongée ou répétée, une densité importante en soins, et la promiscuité des patients [25]. Il a été montré qu'en réanimation les patients porteurs asymptomatiques de souches toxigènes étaient plus à risque de développer une infection.

Tous ces facteurs sont également reconnus comme étant des facteurs de risque de récurrence [26].

3. Manifestations cliniques

Les formes cliniques sont extrêmement variées.

Le portage asymptomatique

Chez les nouveau-nés, la fréquence de *C. difficile* retrouvé dans les matières fécales peut atteindre 70 % alors que les ICD symptomatiques sont rares dans cette population. Ce pourcentage diminue régulièrement dans les premiers mois de la vie pour atteindre, vers l'âge de deux ans, les taux observés chez l'adulte [4]. Cet état de résistance serait secondaire à l'absence ou à l'immaturité des récepteurs aux toxines au niveau des cellules intestinales et/ou à la production d'anticorps maternels.

Chez l'adulte, 1 à 3 % de la population sont des porteurs sains [27] de souches non toxigènes. Exceptionnellement (< 1 %), les toxines de *Clostridium difficile* peuvent être mises en évidence dans les selles de patients adultes asymptomatiques.

Après une exposition à l'environnement hospitalier, ce taux est majoré. La prévalence de la colonisation asymptomatique par *C. difficile* serait de 7 à 26 % chez les adultes hospitalisés en court séjour [28] et de 5 à 7 % chez les patients âgés hospitalisés en long

séjour [29]. Néanmoins, d'autres études indiquaient qu'elle pourrait être davantage de l'ordre de 20 à 50%, ce qui peut être évocateur d'une immunité naturelle [23, 30].

La diarrhée post antibiotique simple

C. difficile est responsable de 20 à 25% des diarrhées associées aux antibiotiques [31]. Dans les formes simples, le tableau clinique se manifeste par des diarrhées pouvant être accompagnées de fièvre modérée. Les signes généraux sont le plus souvent absents ou peu marqués de type douleurs abdominales. Il n'y a pas d'altération de l'état général.

Les selles sont non formées, sans glaire ni sang visibles correspondant aux stades 5 à 7 selon la classification de Bristol (figure 5).

Leur nombre est supérieur à 3 par jour mais inférieur à 6.

A l'examen endoscopique on observe une muqueuse d'aspect normal sans ulcération ni pseudomembrane.

Type 1		Dur, séparé en morceaux, comme les noix (difficile de passer)	Constipation: Diète trop faible en fibres (ajouter des prébiotiques) et flore bactérienne très pauvre (ajouter des probiotiques)
Type 2		En forme de saucisse, mais grumeleuse (difficile de passer)	
Type 3		Comme une saucisse, mais avec des fissures sur sa surface	
Type 4		Comme une saucisse ou un serpent, mais lisse et douce	Optimales
Type 5		Morceaux mous aux bords bien définis (passe facilement)	
Type 6		Morceaux déchiquetés, agglomérés en une matière pâteuse	Acceptables si présence d'hémorroïdes, fissure anale ou incapacité d'atteindre les selles sans aide de laxatifs.
Type 7		Fade, humide, aucun morceau solide Entièrement liquide	Diarrhée

Figure 5 : classification de Bristol

La colite pseudomembraneuse

La quasi-totalité (95%) des colites pseudomembraneuses est liée à une ICD et apparaît dans 7 à 9% des cas. Les manifestations cliniques sont plus bruyantes : selles liquides

abondantes (≥ 7 selles/j et qui durent plus de 7 jours), accompagnées de fièvre (65%), des douleurs abdominales (70%) [32]. La présence de rectorragies est assez inhabituelle (moins de 5 % des cas) et doit alors faire rechercher une autre cause associée. Ce tableau clinique est habituellement accompagné par des signes biologiques de type : déshydratation extracellulaire due à la perte hydrique, hyperleucocytose (40%) et syndrome inflammatoire avec une élévation de la protéine C réactive (CRP). Une entéropathie exsudative peut souvent être responsable d'une hypoalbuminémie.

La diarrhée peut survenir quelques jours après l'initiation d'un traitement antibiotique, mais peut être retardée jusqu'à deux mois.

A l'endoscopie, la muqueuse colique est typiquement recouverte de lésions aphtoïdes jaunâtres appelées pseudomembranes (figure 6).

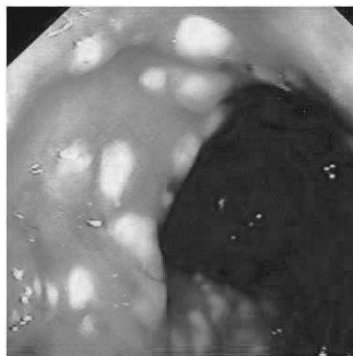


Figure 6 : pseudomembranes visibles à l'endoscopie

Dans plus de deux tiers des cas, les lésions concernent le rectum et peuvent donc être vues aussi bien par une simple rectoscopie au tube rigide que par une coloscopie [33].

Les facteurs de sévérité et complications

Les signes de sévérité diffèrent entre la définition américaine et la définition européenne.

Dans la définition de la société américaine de gastro-entérologie, on retient l'hyperleucocytose supérieure à $15000/\text{mm}^3$, l'albuminémie inférieure à $30/\text{L}$ et les douleurs abdominales [34].

Dans les recommandations européennes de 2014, les signes de sévérité sont définis selon des critères cliniques, critères biologiques et des critères basés sur l'endoscopie et les autres imageries (figure 7) [35].

Catégories	Signes et symptômes
Examen physique	• Fièvre > 38,5° C • Frissons • Instabilité hémodynamique • Insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique • Péritonite • Iléus colique <i>La présence de sang dans les selles est rare dans les ICD et sa corrélation avec le niveau de gravité n'est pas claire</i>
Examens biologiques	• Leucocytose > 15 000/mm³ • Créatininémie > 50% de la valeur de base • Lactatémie > 5mmol/L • Albuminémie < 30 g/L
Coloscopie et sigmoïdoscopie	• Colite pseudomembraneuse
Imagerie	• Distension colique (diamètre > 6 cm) • Épaississement de la paroi colique, incluant un épaississement transmural hypodense • Densité de la graisse péricolique • Ascite

Figure 7 : signes de gravité (ESCMID 2014) [35]

La colite fulminante survient chez 4-10% des patients infectés à *C. difficile* [36]. Les manifestations systémiques comprennent une altération profonde de l'état général avec diarrhée profuse et déshydratation pouvant évoluer secondairement vers le choc hypovolémique. L'abdomen est douloureux et tendu. Une hyperleucocytose supérieure à 20.000/mm³ est fréquente. Lorsque le diamètre du côlon transverse dépasse 6 cm on parle de mégacôlon toxique. Certains patients (<1% des cas), présentent un iléus et une distension intestinale sans diarrhée préalable ce qui rend le diagnostic difficile [37].

Différents facteurs ont été décrits comme associés à une ICD sévère : un âge supérieur à 70 ans, les rechutes, la présence d'au moins deux comorbidités, une hyperleucocytose supérieure à 20 000/mm³, une hypoalbuminémie inférieure à 25 g/L, une augmentation de la créatinémie, un iléus ou une inflammation colorectale au scanner [38].

Exceptionnellement, *C. difficile* peut être responsable d'infections extra-intestinales de type abcès, arthrite ou septicémie [39, 40].

4. Les récives

Les ICD se caractérisent par un taux élevé de récives. La récive se définit par une réapparition des signes dans les huit semaines qui suivent un épisode documenté et résolutif après un traitement bien conduit. Le taux de récurrence est estimé à 25% après un premier épisode traité. Un patient qui présente une première récurrence a plus de risque de faire des récurrences multiples. La probabilité de présenter une récive passe à 45 % après un deuxième épisode et 65 % après trois épisodes (figure 8) [41].

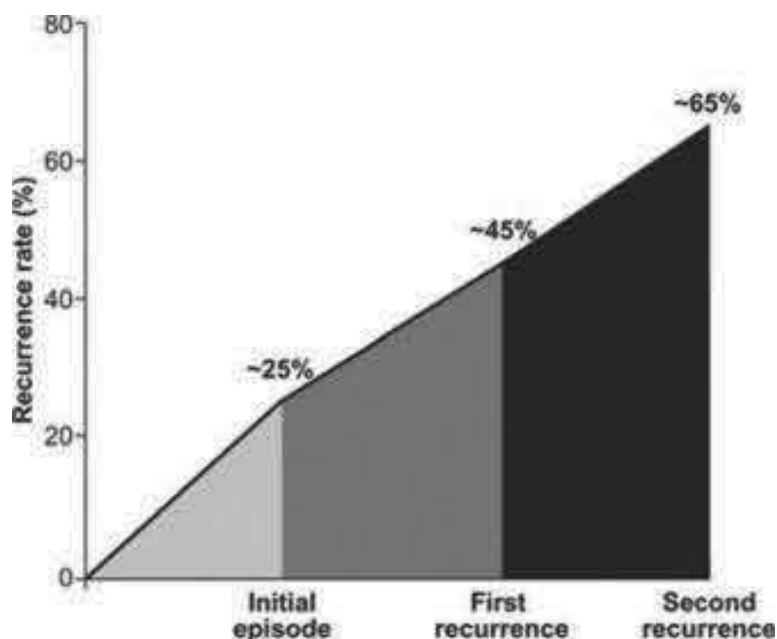


Figure 8 : Fréquence des infections récurrentes à *Clostridium difficile* (CDI) après un premier épisode et une première et une deuxième récurrence [41]

Dans plus des deux tiers des cas, elles sont liées à la persistance, malgré un traitement efficace, de la souche initiale dans le tube digestif sous forme sporulée (rechute) et dans 23 % de cas, à une souche différente (réinfection), acquise le plus souvent au cours d'une hospitalisation [42].

Les facteurs de risque de récurrences sont l'âge supérieur à 65 ans, l'utilisation d'antibiotiques pendant ou après le traitement de l'ICD, la présence de comorbidité notamment l'insuffisance rénale, les antécédents d'ICD, l'administration concomitante d'IPP et la sévérité de l'infection initiale [35]. Un autre facteur particulièrement prédictif de rechutes est la faible réponse immunitaire après un premier épisode [43].

5. Épidémiologie

Milieu nosocomial

Clostridium difficile est le principal agent responsable de diarrhée nosocomiale chez l'adulte [44]. En Europe, il existe une variation importante de l'incidence entre les pays et les structures de soins. Dans une étude épidémiologique européenne sur plus de 37 hôpitaux dans 14 pays différents, les ICD avaient une incidence allant de 0,6 à 18,5 pour 10.000 patients-année [45]. Une autre étude montrait un gradient inattendu avec une

incidence plus élevée dans le nord de l'Europe, pourtant moins consommateur d'antibiotiques [46] mais davantage sensibilisé à la détection du *Clostridium difficile*. En France, on ne dispose que de peu de données. L'étude nationale ICD-RAISIN (réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) réalisée en 2009 auprès de 105 établissements de santé de court séjour relevait une incidence globale de 2,28 cas pour 10.000 journées d'hospitalisation (JH) [47]. Mais le signalement au sein de ce réseau ne concerne que les formes sévères et n'est pas exhaustif. Une deuxième étude réalisée en 2012 par le réseau européen EUCLID montrait une augmentation de 157% pour la France soit 3,6 cas pour 10.000 JH [48]. Cette évolution est corroborée par les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) qui ont montré une augmentation exponentielle des séjours hospitaliers mentionnant l'infection à *C. difficile* comme diagnostic principal ou associé (9000 en 2010 à plus de 19000 en 2016) [49]. L'émergence de nouveaux clones épidémiques explique en partie cette augmentation. Le variant hypervirulent 027 a d'abord émergé en Amérique du Nord, puis est passé très rapidement en Europe où il a été responsable de grandes épidémies (Grande-Bretagne, Belgique, Hollande) en 2005. Une épidémie est survenue dans le Nord Pas-de Calais en 2006-2007 avant de s'étendre au reste du territoire [50]. Ce clone a la caractéristique de s'implanter très durablement et se dissémine très rapidement. Il représente 18% des souches en Europe avec une répartition très inégale selon les pays : sa dissémination semble être maîtrisée en France (seulement 5% des souches) alors qu'en Allemagne il représente 40% des souches [51].

Milieu communautaire

C. difficile est un pathogène émergent en milieu communautaire. Il existe une diffusion des ICD vers la population générale et les maisons de retraite [52] ainsi qu'une émergence dans les populations ne présentant pas de facteurs de risque habituels (adulte jeune, la femme enceinte, le jeune enfant (> 2 ans), absence d'antécédents d'exposition aux antibiotiques, absence d'hospitalisation récente, absence de comorbidités) [53]. Les souches du clone 078 semblent être particulièrement impliquées dans ces infections, probablement en raison d'un réservoir environnemental (animaux aux Pays Bas et aliments au Canada) [54, 55].

Une étude française [56] a dénombré les cas de patients avec des diarrhées post antibiotiques ayant consulté en médecine générale. L'incidence de ces épisodes était évaluée à 1,5% soit 1.620.000 cas/an. La majorité des cas étaient bénins avec une résolution spontanée à l'arrêt des traitements inducteurs. *Clostridium difficile* est le 2^{ème} pathogène digestif après *Campylobacter* sp le plus fréquemment isolé chez les patients diarrhéiques ambulatoires [57].

6. Morbimortalité et enjeux économiques

La durée médiane d'hospitalisation d'un patient admis pour une ICD est de 7 jours. La survenue d'une ICD en cours d' hospitalisation augmente de 2,7 à 21,3 jours (médiane 7 jours) la durée d'hospitalisation [58].

La mortalité au cours d'une diarrhée simple attribué à *Clostridium difficile* est inférieure à 1 %. Néanmoins, en dehors des ribotypes responsables d'épidémie, la mortalité des CCD est de l'ordre de 15 à 20 % avec dans la moitié des cas une mortalité directement attribuable, l'autre moitié étant liée aux comorbidités. La mortalité des formes compliquées peut atteindre 30 à 50 % malgré un traitement approprié [59]. D'après les données du CépiDc (INSERM), le nombre de décès liés à une CCD en France métropolitaine varie entre 254 et 311 par an pour la période 2007-2013.

Les patients ayant une ICD présentent un risque de surmortalité avec un risque relatif ajusté de décès de 1,78 (IC95 %=[1,18;2,70]) à 28 jours par rapport à un groupe contrôle de patients appariés en tenant compte des comorbidités [60].

L'étude française ECODIFF a évalué en 2015 le surcout moyen d'une ICD à 11.251 € (médiane 8822 €) en tant que diagnostic associé et à 6056 € en tant que diagnostic principal (médiane 4410 €) [61]. Au total le poids économique est de 28,55 millions d'euros en France dont 12,4% sont liés aux récives [61].

7. Diagnostic

La Société Européenne de Microbiologie recommande de poser le diagnostic d'ICD sur l'association d'un tableau clinique compatible et de la preuve microbiologique, soit par la mise en évidence dans les selles de souche toxigène soit par la détection de toxines A et B soit de leurs gènes en l'absence de toute autre cause [62].

Sauf en cas d'iléus, les tests microbiologiques doivent uniquement réalisés sur des selles diarrhéiques (stades 5 à 7 de la classification de Bristol) afin de ne pas mettre en évidence les porteurs asymptomatiques. Le prélèvement de selles doit être réalisé avant le début d'une antibiothérapie spécifique.

Pour la population pédiatrique, les recommandations de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) et la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) ne préconisent pas d'effectuer une recherche de *C. difficile* pour les nouveau-nés ou les nourrissons ≤ 12 mois avec diarrhée car ils sont très souvent porteurs sains de *C. difficile*. Le test de dépistage de *Clostridium difficile* ne devrait pas être effectué systématiquement chez les enfants atteints de diarrhées âgés de 1 à 2 ans, à moins que d'autres causes infectieuses ou non infectieuses aient été exclues [63].

L'étude EUCLID [48] a permis de démontré qu'il y avait un sous-diagnostic d'ICD important en France. Cette étude a été menée entre 2012 et 2013 dans 70 établissements de santé. Les échantillons de selles diarrhéiques ont été envoyés, un jour donné, au laboratoire national de référence (CNR). Une recherche de *C. difficile* a été réalisée de manière systématique indépendamment de la prescription médicale. Au total, 651 prélèvements de selles ont été analysés par le CNR. Les résultats ont montré qu'un échantillon sur dix était revenu positif à CD avec une souche toxigène. C'est-à-dire 10% des diarrhées sont dues à CD. Dans 55,6% des cas, le diagnostic d'ICD n'a pas été posé dans le service soit parce que le clinicien n'a pas demandé la recherche de *C. difficile* (30% des cas) soit parce que le laboratoire a rendu un résultat faussement négatif (26% des cas).

Pour faire la preuve d'une souche de *Clostridium difficile* productrice de toxines dans les selles plusieurs tests sont disponibles.

Méthodes qui détectent les toxines dans les selles

Ces méthodes sont spécifiques de l'ICD mais peu sensibles.

Test de cytotoxicité des selles

La recherche d'une activité cytotoxique est considérée comme la méthode de référence. Elle permet de mettre en évidence la présence de toxines et de leur effet cytotoxique sur une culture cellulaire. L'effet cytotoxique se manifeste par la dislocation du cytosquelette et la ballonnisation cellulaire. Il s'agit d'une méthode très spécifique. Elle permet de détecter de faibles niveaux de la toxine B de l'ordre de 10ng, qui est 1000 fois plus cytotoxique que la toxine A. La positivité du test signe la présence de la maladie. Cette technique est assez longue (24-48h) et nécessite une infrastructure adaptée.

La mise en évidence des toxines libres dans les selles

Elle se fait par une méthode immuno-enzymatique (ELISA) qui détecte la toxine A seule ou les toxines A et B simultanément. Les tests détectant les toxines A et B simultanément sont à privilégier car ils permettent de mettre en évidence les souches A-/B+ qui sont également responsables d'ICD. Ces tests sont très spécifiques mais de sensibilité moindre par rapport au test de cytotoxicité. Leur seuil de détection est de l'ordre de 100 à 1000 pg. Néanmoins, ils sont facilement réalisables et permettent d'obtenir le résultat en 30 min.

Planche et al ont réalisé une étude prospective multicentrique qui a inclus 10186 patients [64]. L'objectif de l'étude était de comparer les patients CD+ avec ou sans toxines libres dans les selles. Les patients ont été répartis en trois groupes : patients CD+ avec présence de toxines libres (n=435), patients CD+ sans toxines libres (n=207) et les patients indemnes CD- (n=5880). Ils ont pris le taux de mortalité et l'hyperleucocytose comme critères de jugement. Cette étude a démontré que la présence de toxine libre avait été significativement associée à une évolution défavorable (taux de mortalité = 16,6%) et qu'il n'y avait pas de différence dans le taux de mortalité et le taux des leucocytes entre les patients porteurs seulement d'une souche toxino-gène sans toxine libre et les patients indemnes (taux de mortalité de 9,7% et 8,6% respectivement pour le groupe 2 et le groupe 3, p=0,4).

Méthodes qui détectent la présence d'une souche de C. difficile

Culture toxigénique

Elle consiste en une culture sur milieux sélectifs pour isoler les colonies de *C. difficile*. Elle est ensuite couplée à un test de recherche des toxines par la recherche des gènes codant pour les toxines A et B (PCR), par le test de cytotoxicité, ou par un test immunoenzymatique. La sensibilité est très bonne mais dépend de la méthode de mise en culture utilisée. Bien que le délai pour obtenir un résultat soit trop long pour un diagnostic de routine (2 à 5 jours), la CT est très sensible et l'isolement de la souche est essentiel pour la détermination de sa sensibilité aux antimicrobiens. Cette méthode n'est pas réalisée en routine. En revanche, la détermination de la souche garde son intérêt en cas de suspicion d'épidémie dans un service.

Méthodes qui détectent la présence d'un antigène spécifique de Clostridium difficile

Détection de la glutamate deshydrogénase (GDH) dans les selles

Elle est basée sur un test immuno-enzymatique ou immuno-chromatographique qui permet de mettre en évidence dans les selles cette enzyme caractéristique de *C. difficile*. La GDH est produite aussi bien par les souches toxigènes que par les souches non toxigènes. Ainsi, la positivité du test permet de conclure quant à la présence d'une souche de CD dans les selles du patient mais elle ne peut pas différencier les souches toxigènes, responsables de la symptomatologie, des souches non toxigènes. Il s'agit d'un test utile pour le dépistage rapide car il possède une excellente sensibilité et une valeur prédictive négative supérieure à 90%. La négativité du test permet d'exclure le diagnostic d'ICD. D'autres causes des diarrhées doivent être recherchées. Et en cas de positivité, ce test doit être suivi d'une recherche de toxines afin de confirmer la présence d'une souche pathogène dans les selles.

Technique d'amplification des acides nucléiques de C. difficile(TAAN)

Les techniques d'amplification des acides nucléiques incluent le test de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) en temps réel et l'amplification isotherme de l'ADN facilitée par boucle ou loop-mediated isothermal amplification (LAMP).

La PCR en temps réel est la technique de détection d'amplification la plus utilisée. Elle permet une détection qualitative des gènes *tcdA/tcdB* qui codent pour les toxines et le gène *tcdC* (régulateur répresseur de la production des toxines A et B).

L'amplification spécifique d'un acide nucléique est qualifiée d'isotherme puisqu'elle se fait à une température constante. Cette technique a l'avantage d'être rapide. Elle ne nécessite pas d'appareil coûteux et constitue une bonne alternative pour les laboratoires qui font peu de biologie moléculaire.

La positivité du test signifie la présence de souche de *C. difficile* potentiellement toxigène sans permettre de mettre en évidence la présence effective des toxines dans l'échantillon des selles (pas de différenciation entre la maladie et le portage asymptomatique). Il y a également un risque de faux négatifs car ses techniques permettent de mettre en évidence certains gènes en fonction des amorces choisies (évolution des souches avec apparition de mutations).

Les caractéristiques des différentes techniques de diagnostic, disponibles à l'heure actuelle, sont résumées dans la figure 9.

	Antigène dépisté	Avantages	Inconvénients
Biologie moléculaire	Gènes <i>tcdB</i> et/ou <i>tcdA</i>	Grande sensibilité et spécificité	Coût, dépistage possible de porteurs asymptomatiques
Culture toxigénique	Isolement et détermination de pouvoir toxigène <i>in vitro</i>	Très sensible, antibiogramme, ribotypage	Long, faible spécificité pour la détection des souches toxigènes
EIA des toxines A et B	Toxine A ou toxines A et B	Spécificité, simplicité, rapidité	Faible sensibilité,
EIA de la GDH	glutamate deshydrogénase (GDH)	Spécificité, sensibilité, simplicité	Faible spécificité pour la détection des souches pathogènes

Test de cytotoxicité	Toxine B (+ toxine A)	Très sensible	Technicité, coût, non standardisée
-----------------------------	-----------------------	---------------	------------------------------------

Figure 9 : caractéristiques des techniques de diagnostic des infections à *C. difficile* [64]

Stratégie diagnostique

Nous ne disposons pas d'une méthode de diagnostic optimale car chacune présente ses limites par manque soit de spécificité soit de sensibilité. La stratégie diagnostique repose sur la combinaison de plusieurs techniques.

La HAS [65] rappelle les indications de recherche de *C. difficile* qui sont :

- Diarrhées post-antibiothérapie
- Diarrhée nosocomiale
- Diarrhée communautaire persistante et sans amélioration au-delà de 3 jours malgré le traitement symptomatique ou associé d'emblée à des signes de gravité, avec ou sans antibiothérapie
- Colite pseudomembraneuse

Les recommandations de l'ESCMID proposent un algorithme de diagnostic en une ou deux étapes [66] :

- La stratégie en deux ou trois temps : elle consiste à réaliser un test de dépistage avec une méthode très sensible (test de détection de la GDH ou TAAN). Si le test de dépistage est négatif le diagnostic d'ICD peut être écarté. S'il est positif, il doit être confirmé par un test immunoenzymatique permettant de dépister les toxines libres. Si les toxines sont présentes l'ICD est confirmée. Si les toxines ne sont pas mises en évidence, le patient peut être soit porteur d'une souche non toxigène soit porteur de souche toxigène avec un seuil de sensibilité trop bas. En cas de forte suspicion clinique, il est possible de compléter les deux premières étapes qui ont été négatives par une culture toxigénique (figure 10).

Figure 5 A : algorithme diagnostique en 2 étapes
d'une infection à *Clostridium difficile*

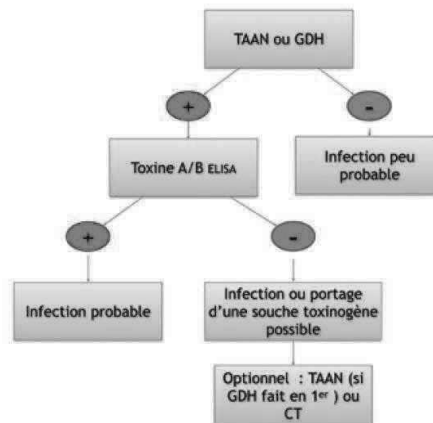


Figure 10 : algorithme diagnostique en 2 ou 3 étapes [67]

- La stratégie en une seule étape : elle consiste à combiner en seul test la recherche de GDH et de toxines. Si les résultats sont négatifs le diagnostic d'ICD est exclu. Si les deux sont positifs il est confirmé. En cas de discordance (GDH+/tox-), un test PCR peut être réalisé pour confirmer le caractère toxigène de la souche (figure 11).

Figure 5 B : algorithme diagnostique en 1 étape
d'une infection à *Clostridium difficile*

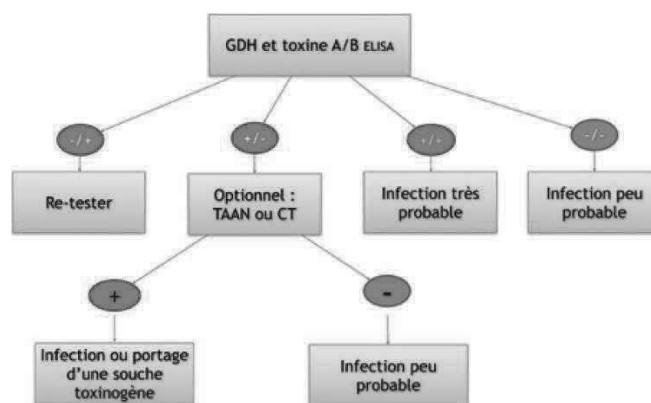


Figure 11 : algorithme diagnostique en 1 étape [67]

La décision de traitement doit être prise en tenant compte de tous les éléments à la disposition du clinicien, et pas seulement sur le résultat d'un seul test.

Il est également inutile de refaire un contrôle microbiologique en fin de traitement. Le seul critère de guérison doit être la clinique car les selles des patients cliniquement guéris

peuvent être positives à *C. difficile* au bout de dix jours de traitement voire plusieurs semaines après.

8. Traitement

La prise en charge thérapeutique des ICD s'est modifiée ces dernières années en raison d'une augmentation du taux d'échec clinique sous métronidazole qui est passé de 9,6% avant l'année 2000 à plus de 25% après l'année 2000 [68].

Les récurrences sont également plus importantes après un traitement bien conduit par métronidazole ou vancomycine notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans (28,9% vs 58,4%) [68].

Ces problématiques d'échec thérapeutique et de récurrences doivent être prises en compte dans les stratégies de traitement d'une ICD.

Mesures générales

La prise en charge repose tout d'abord sur un certain nombre de mesures générales [35]. Le diagnostic doit être posé rapidement pour traiter l'ICD au plus vite et éviter l'évolution vers les formes compliquées. Les troubles hydro-électrolytiques liés à la diarrhée doivent être corrigés si nécessaire et les antibiotiques pourvoyeurs arrêtés (pour les diarrhées simples, on observe une amélioration des symptômes dans 25% des cas en arrêtant toute antibiothérapie). Dans le cas où l'arrêt de toute antibiothérapie ne peut être envisageable car présence d'une infection sous-jacente, il faut privilégier une antibiothérapie à spectre étroit pour éviter de perturber l'écosystème digestif. Les ralentisseurs de la motilité intestinale doivent être évités et l'indication des IPP réévaluée. La dissémination des spores est limitée par la mise en place de précautions complémentaires « contact » qui reposent sur : le renforcement de l'hygiène des mains (le lavage des mains avec l'eau et le savon est la méthode optimale pour se débarrasser des spores par une action mécanique), le port des gants systématiquement pour tous les gestes de soins pour éviter de se contaminer avec les spores et la désinfection de l'environnement avec un produit sporicide jusqu'à la sortie du patient.

Mesures thérapeutiques

Une étude a montré qu'il était inutile de traiter les porteurs asymptomatiques puisque ni le métronidazole, ni la vancomycine ne permettaient d'éradiquer le portage [69].

Le traitement d'une infection à *C. difficile* repose sur trois molécules (métronidazole/vancomycine/fidaxomicine) et leur choix dépend de la présentation clinique. Ces molécules ont des propriétés pharmacologiques complètement différentes notamment en termes de spectre d'action. La fidaxomicine et la vancomycine ont un spectre étroit alors que le spectre de métronidazole est plus large pouvant entraîner une dysbiose intestinale profonde. La fidaxomicine est caractérisée par un effet bactéricide et post-antibiotique plus important que les deux autres molécules. La vancomycine et la fidaxomicine sont mieux tolérées en raison d'une absence d'absorption au niveau intestinal. Le passage systématique du métronidazole est en effet responsable d'effets indésirables de type nausées, vomissements, dysgueusie, manifestations cutanées, neuropathies périphériques en cas de traitement prolongé et effet antabuse lors de la prise concomitante d'alcool.

Les spécialités de vancomycine destinées à une administration orale ne sont plus commercialisées en France ; il est donc toléré un usage oral des formes injectables.

La fidaxomicine et la vancomycine sont inscrites sur la liste des spécialités rétrocédables.

La fidaxomicine fait partie de la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

Les caractéristiques de ces molécules sont résumées dans le tableau ci-dessous (figure 12).

	Métronidazole	Vancomycine	Fidaxomicine
Spécialité	Flagyl®	-	Dificlir®
Posologie standard	500 mg 3 fois /jour	125 mg 4 fois /jour	200 mg 2 fois /jour
Voie d'administration	IV, Per os	Per os	Per os

Spectre	Large	Etroit	Etroit
Effet sur le microbiote intestinal	++++	++	+/-
Absorption intestinale	Oui	Non	Non
Effets secondaires	Neuropathies périphériques, effet antabuse, goût métallique	Rares	Rares
Concentrations fécales (µg/g de selles)	0,4-14,9	3100	1433,3
CMI₉₀	0,2-2 µg/ml	0,75-2 µg/ml	0,125 µg/ml
Rétrocession	—	Oui	Oui
Coût journalier (Euros)*	0,75	4,12	141,6

*Données de la pharmacie hospitalière du CHU de Rouen (aout 2019)

Figure 12 : caractéristiques des molécules utilisées dans le traitement des ICD

Traitement d'un premier épisode

Une première étude a comparé la vancomycine et le métronidazole pour le traitement d'un premier épisode d'ICD [70]. Il s'agissait d'une étude prospective randomisée double aveugle menée auprès de 150 patients inclus entre 1994 et 2002. Les patients ont fait l'objet d'un suivi pendant 21 jours pour évaluer la guérison, l'échec du traitement ainsi que la rechute.

Les résultats montrent que pour les infections sévères la vancomycine était significativement plus efficace que le métronidazole, 97% de succès au bout de 10j de traitement vs 76% de succès chez les patients traités par métronidazole. Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les deux molécules pour les formes non sévères. Cette étude était contestable en raison du faible nombre de patients inclus malgré une

durée d'inclusion longue (8 ans) et des critères d'évaluation qui étaient l'amélioration clinique de la diarrhée et un test microbiologique négatif. Or nous savons maintenant que le contrôle microbiologique a dix jours n'est pas pertinent. Elle a été également critiquée sur la définition de l'infection sévère, le score ayant été établi à partir d'un certain nombre de paramètres qui n'avaient pas été validés à l'époque.

Ces résultats ont été confortés en 2014 grâce à des études prospectives de phase 3 randomisées en double aveugle menées dans le cadre de l'évaluation d'un chélateur de toxines libres, le tolevamer (chélateur de toxines libres) [71]. Deux bras le comparaient à la vancomycine et au métronidazole. Les résultats combinés montraient que la vancomycine était significativement supérieure au métronidazole en termes de guérison clinique. La différence d'efficacité se voyait essentiellement sur les formes sévères de l'infection avec une différence moindre pour les formes simples ou modérément sévères sans qu'il soit observé une différence significative.

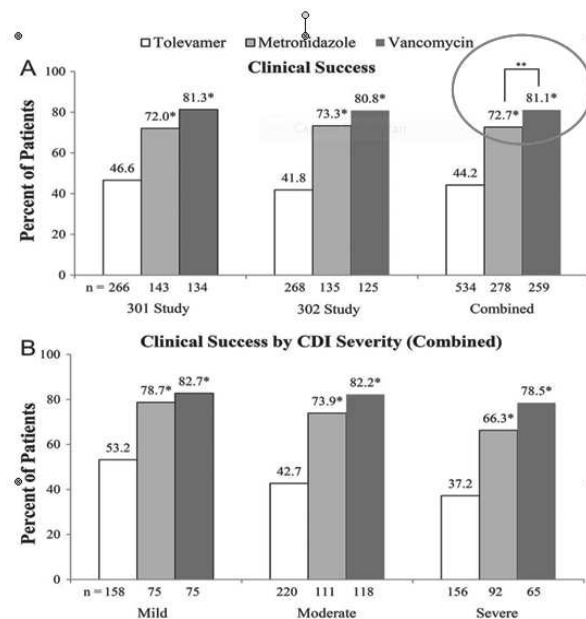


Figure 13 : résultats des études comparant la vancomycine et le métronidazole [71]

Ainsi le métronidazole reste le traitement de première intention des premiers épisodes d'ICD non sévères selon les recommandations européennes [35] de 2014 mais les recommandations américaines de 2018 proposent de ne plus y recourir [63] et place la

vancomycine en première ligne quel que soit la sévérité mais en l'absence de facteurs de risque de récurrences.

La dose de vancomycine préconisée dépend de sévérité de l'épisode allant de 125mg 4 fois par jour pour les formes simples à 500mg 4 fois par jour pour les formes sévères. Elle peut être administrée par voie orale mais également intracolique par lavement, sonde nasogastrique ou iléostomie.

Quel que soit le traitement envisagé, un patient sur quatre présentera une récurrence dans les deux mois suivant le traitement initial. La fidaxomicine a ainsi été comparée à la vancomycine dans plusieurs essais de phase 3 [72, 73]. Après 10 jours de traitement, la fidaxomicine est significativement non inférieure à la vancomycine en termes de guérison clinique. Par contre, lors du suivi à deux mois, la fidaxomicine prévient mieux les récurrences avec taux de récurrences de 15% vs 25% pour la vancomycine (diminution des récurrences de 40%). De même en termes de guérison globale (guérison clinique + absence de récurrence pendant les 2 mois du suivi), une supériorité de la fidaxomicine est observée par rapport à la vancomycine (74% vs 64%).

C'est pourquoi la fidaxomicine est également positionnée dans les recommandations américaines en première ligne chez les patients présentant des risques de récurrences (âge avancé, antibiothérapie concomitante, épisode sévère ou compliqué, durée d'hospitalisation prolongée). Elle est prescrite à la posologie de 200mg deux fois par jour pendant dix jours. Néanmoins son coût élevé (1300 euros la cure) rend son utilisation encore limitée et souvent encadrée par une validation par un référent en infectiologie en collaboration avec les équipes pharmaceutiques.

Le métronidazole oral est maintenant positionné en cas de contre-indication aux alternatives à raison de 500mg 4 fois par jour pendant 10 jours. Il peut être également utilisé par voie intraveineuse à raison de 500mg trois fois par jour en cas d'impossibilité de recourir à la voie orale (vomissements, chirurgie abdominale, iléus...) ou associé à la vancomycine dans les formes sévères. Il remplace la fidaxomicine dans la stratégie visant à traiter la population pédiatrique où elle n'a pas d'indication validée, seule ou en association à la vancomycine en fonction du niveau de sévérité des épisodes [63].

Traitement de la (des) récurrence(s)

Il est généralement recommandé de recourir à un traitement n'ayant pas été prescrit en première ligne. La fidaxomicine ayant fait preuve d'une efficacité supérieure sur la survenue des récurrences est à privilégier dans ce contexte.

En cas de récurrences multiples, un schéma posologique dit « pulsé » peut être proposé. L'étude EXTEND, étude de phase 3 randomisée en ouvert, a testé la fidaxomicine à une posologie de deux comprimés de 200 mg par jour pendant les cinq premiers jours (200 mg X 2/j de J1 à J5), puis 200 mg/j un jour sur deux de J7 à J25. Ce schéma posologique a été comparé au bras vancomycine à 125 mg X 4/j de J1 à J10. Un suivi de 12 semaines a été assuré. L'objectif de l'étude était d'évaluer la guérison clinique soutenue à J30 de fin de traitement soit J55 pour la fidaxomicine et J40 pour la vancomycine. On observe 50% de guérison clinique sans récurrences dans le groupe vancomycine et 70% de guérison sans récurrence dans le groupe fidaxomicine. La posologie de fidaxomicine fractionnée sur 25 jours permet un taux de guérison sans récurrence plus important [74].

La vancomycine peut également être utilisée avec le même niveau de preuve d'efficacité à dose décroissante (pleine dose pendant deux semaines, puis diminution de 250mg par semaine) [75].

Néanmoins en cas de récurrences multiples, l'approche thérapeutique la plus efficace reste la transplantation de microbiote fécal (TMF). Elle consiste à introduire un filtrat fécal provenant d'un donneur sain dans le tube digestif d'un d'une receveur malade afin de rééquilibrer son microbiote intestinal [76].

La voie d'administration diffère selon les équipes. Elle peut être faite à l'aide d'une sonde naso-jéjunale, par voie endoscopique ou par lavement. Des gélules existent également permettant ainsi une administration par voie orale.

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de cette stratégie. Ce sont en général des études non randomisées. Le premier essai randomisé a été réalisé par l'équipe hollandaise de Van Nood [77]. L'essai incluait des patients ayant eu au moins une récurrence d'ICD, sans antibiothérapie en cours ou immunodépression. La randomisation comportait trois groupes : groupe 1 les patients recevaient uniquement de la vancomycine PO 500 mg X

4/j pendant 14j, groupe 2 les patients recevaient la vancomycine et un lavement et le groupe 3 les patients recevaient à la fois la vancomycine pendant 4 jours, un lavement suivis d'une transplantation de matière fécale d'un donneur sain. Les patients étaient suivis pendant 10 semaines.

La guérison était de 80% après une seule TMF et de 93% chez les patients ayant bénéficié de deux TMF (figure 14). L'essai a été interrompu en milieu d'analyse car il a été jugé non éthique à continuer à inclure les patients dans les bras vancomycine seule compte tenu de sa faible efficacité (30% de guérison) par rapport à la TMF.

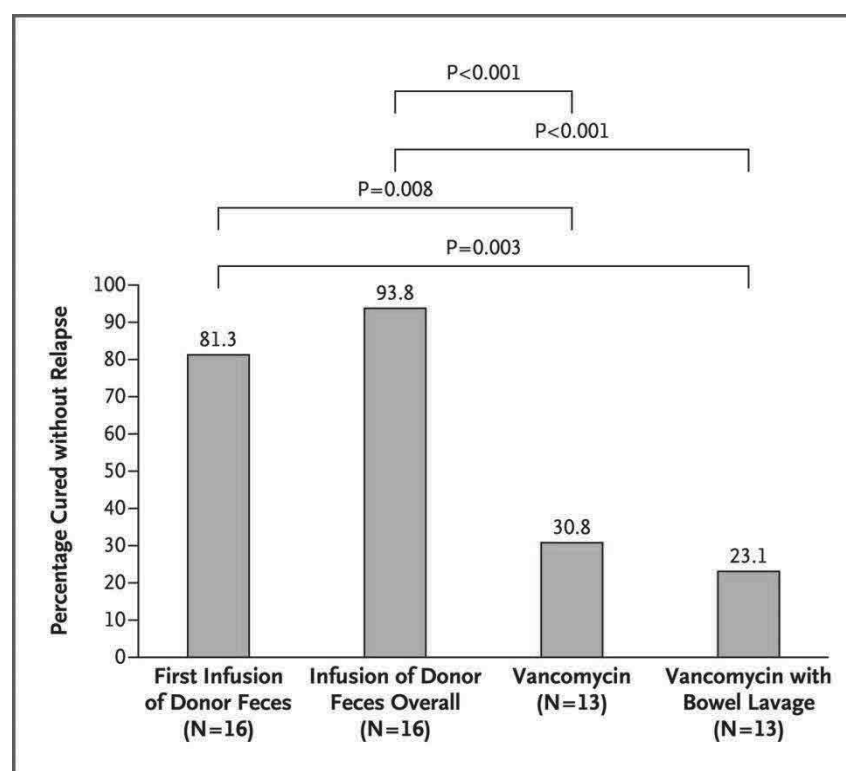


Figure 14 : Taux de guérison sans rechute chez les trois groupes de patients [77].

Cette procédure trouve pourtant des limites en raison de modalités de réalisation très encadrées [77]. Le microbiote fécal est dans ce cas considéré comme un médicament et il est nécessaire d'obtenir une autorisation auprès de l'Agence Régionale de Santé pour la préparation par une Pharmacie à Usage Intérieur [78]. Le décès récent aux Etats-Unis d'un patient immunodéprimé en post transplantation par transmission d'un *Escherichia coli* BLSE provenant du donneur ne remettent pas en cause la sécurité ni l'efficacité du traitement mais oblige à la plus grande vigilance et au strict respect des bonnes pratiques [79].

Prise en charge chirurgicale

En cas de perforation, de mégacolon toxique, de péritonite ou de détérioration clinique suite à l'inefficacité du traitement médicamenteux, une colectomie totale avec iléostomie doit être réalisée rapidement. La mortalité de cette chirurgie de sauvetage peut atteindre 50% [80].

9. Prévention

Prévention passive

Des anticorps monoclonaux humanisés anti-toxine B ont été commercialisés pour la prévention des récidives. Cette immunisation passive a montré son efficacité à travers deux essais de phase 3 randomisés en double aveugle versus placebo (MODIFY I et MODIFY II) selon le schéma suivant : les patients ayant un diagnostic d'ICD recevaient dans un premier temps un traitement standard choisi par le clinicien (vancomycine, métronidazole ou fidaxomicine) pendant dix jours puis ils étaient randomisés pour recevoir soit le bezlotoxumab soit le placebo. Le critère de jugement principal était le taux de récurrence à trois mois. L'administration intraveineuse en perfusion unique de bezlotoxumab à raison de 10mg/kg permet de faire passer le taux de récurrences à trois mois de 27% à 17% soit une réduction de 37% tant en conservant un profil de tolérance proche du placebo [81]. La diminution du taux de récurrences était observée quel que soit le sous-groupe : patients âgés vs patients jeunes, 1ère récurrence vs récurrence multiple, infection sévère vs infection non sévère, infections nosocomiales vs infections communautaires et quel que soit le traitement initial ; vancomycine, métronidazole ou fidaxomicine. L'indication de l'AMM obtenue en 2017 a néanmoins été restreinte à la prévention des rechutes dans une population présentant au moins l'un des facteurs de risque : âge ≥ 65 ans, antécédent d'ICD au cours des 6 mois précédents, ICD sévère, immunodépression [82]. Depuis le 09 juillet 2019, le bezlotoxumab commercialisé sous le nom de Zinplava® apparaît dans la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. Au cours de ces deux essais une association entre le bezlotoxumab et un autre anticorps monoclonal, dirigé contre la toxine A, l'actoxumab, a été également testé. Les résultats obtenus avec l'association sont similaires à ceux obtenus avec le bezlotoxumab

seul. Les auteurs ont conclu que l'ajout d'actoxumab n'avait pas amélioré l'efficacité par rapport au bezlotoxumab seul.

D'autres alternatives sont en cours d'évaluation. Gerding DN et al. [83] se sont intéressés au rôle des souches de *C. difficile* non toxigènes dans la prévention des récives. L'objectif de leur étude était de déterminer l'innocuité, le taux de récurrence et le schéma posologique optimal d'administration de la souche non toxigène de *C. difficile* M3 (VP20621 ; NTCD-M3) dans la prévention des infections récurrentes à *C. difficile*. Suite à un premier épisode ou une récurrence d'ICD traité par vancomycine ou métronidazole, les patients étaient randomisés en deux groupes : un groupe recevant les spores de la souche NTCD-M3 et le deuxième le placebo. Cent soixante-treize patients ont été inclus dans cet essai phase 2. Chez les patients ayant reçu la souche M3, le taux de récive est de 10% alors qu'il est de 30% chez les patients ayant reçu le placebo.

Des pistes vaccinales sont également en cours d'étude avec pour objectifs d'éviter la colonisation de *C. difficile* ou de prévenir les récives d'ICD.

Prévention active

C. difficile est un germe nosocomial qui se transmet par manuportage avec un réservoir environnemental très important. La prévention s'organise sur deux axes : la prévention primaire de l'acquisition d'ICD et la prévention de la transmission croisée.

Il est nécessaire de renforcer les politiques de bon usage des antibiotiques (bon antibiotique, bonne indication, bonne dose et bonne voie d'administration, réévaluation à 48-72h..). En effet, la réduction de la prescription de certains antibiotiques (amoxicilline + acide clavulanique, clindamycine, fluoroquinolones, macrolides et céphalosporines de 2ème et 3ème génération) est corrélée à une diminution d'incidence d'ICD [84].

La prévention de la transmission horizontale repose sur un certain nombre de mesures : la mise en place de précautions « contact » : isolement des patients symptomatiques dans des chambres individuelles ou le regroupement des patients infectés dans le même secteur avec une équipe soignante dédiée, lavage adéquat des mains avec du savon et de l'eau, le port systématique de gants en vinyle qui ont été associé à une réduction de l'incidence de diarrhée à *C. difficile* (7,7 vs 1,5 pour 1000 patients, $p < 0,015$)

[85] et le port de surblouse à manches longues lors des contacts avec le patient ou son environnement.

Le bio-nettoyage est également un élément-clé pour limiter la dissémination et la persistance des bactéries sporulées dans l'environnement. La contamination environnementale a été étudiée dans une étude américaine. Le taux de contamination est de 50% dans les chambres des patients symptomatiques, de 28 % dans les chambres des patients qui ne sont pas symptomatiques et de 8% dans les chambres des patients chez qui la recherche de *C. difficile* est revenue négative. Cela prouve la grande capacité de dissémination de *C. difficile* sans doute portés par des patients précédents mais aussi le manque d'efficacité des procédures de bio-nettoyage pour éradiquer tous les spores [86].

Un entretien comportant un nettoyage, un rinçage puis une désinfection à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore actif, c'est-à-dire de l'eau de Javel 2,6% diluée au 1/5ème (1 litre d'eau de Javel et 4 litres d'eau pour un volume final de 5 litres) permet de réduire de manière efficace la contamination environnementale. Les spores de *C. difficile* résistent à l'action des désinfectants conventionnels (alcools et les ammoniums quaternaires).

I. Matériel et Méthode

1. Objectifs de l'étude

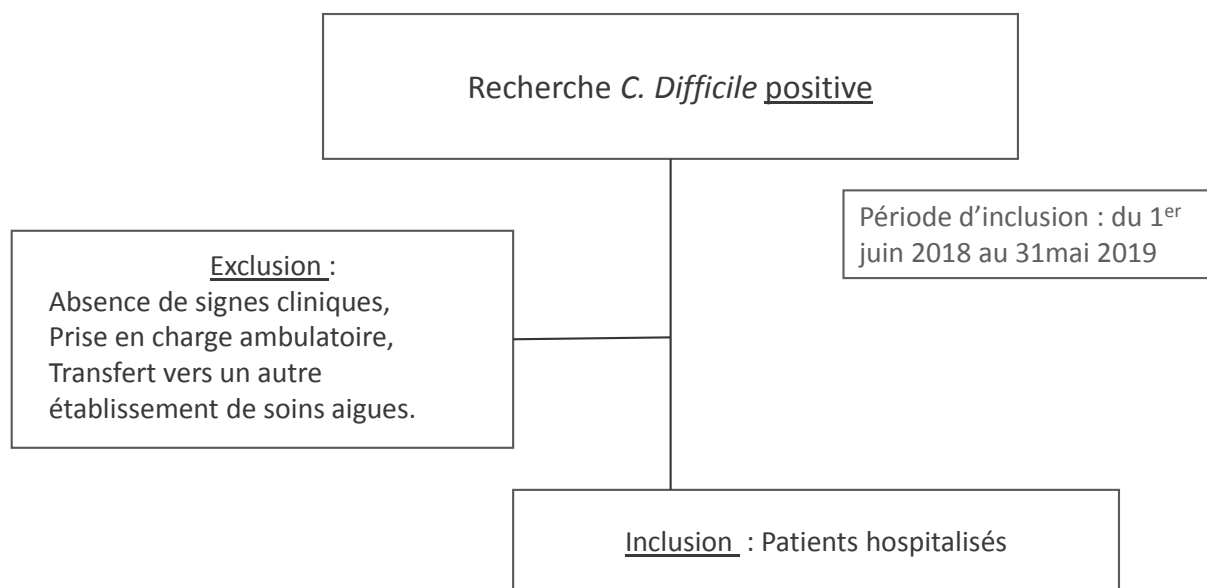
L'objectif de cette étude est de réaliser une analyse descriptive de la cohorte de patients ayant eu un diagnostic d'ICD au cours d'une année civile au CHU de ROUEN et de vérifier l'adéquation de la prise en charge aux recommandations locales.

2. Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective mono-centrique réalisée au CHU de ROUEN. Cette structure hospitalière a une capacité de 2455 lits répartis entre les activités de médecine, chirurgie, gynécologie obstétrique, psychiatrie, soins de suite et réadaptation, long séjour et hébergement pour personnes âgées dépendantes.

Ont été inclus tous les patients ayant eu une recherche de *Clostridium difficile* positive entre le 1er juin 2018 et le 31 mai 2019 au décours ou en amont de leur hospitalisation. La liste des patients concernés a été fournie par le laboratoire de microbiologie à partir d'une requête sur le logiciel Biocare®.

Les patients non hospitalisés (passage au SAU sans hospitalisation d'aval, prise en charge en ambulatoire) ainsi que les patients hospitalisés en dehors du CHU n'ont pas été inclus dans cette étude.



Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi à un mois (J30) et à trois mois (J90) après la survenue du premier épisode d'ICD. La période de suivi s'est donc poursuivie jusqu'au 31 aout 2019.

3. Matériel

Les caractéristiques démographiques, biologiques, cliniques et thérapeutiques de ces patients ont été recueillies à partir de :

- Dossier patient informatisé CDP2® contenant les comptes rendus d'hospitalisation et les bilans biologiques.
- Portail Maincare® regroupant la prescription informatisée, quelques paramètres de surveillance (tension artérielle, pouls, température) et les transmissions ciblées.
- PHARMA® : c'est un logiciel d'aide à la dispensation qui permet de consulter la prescription informatisée durant son hospitalisation et l'historique des dispensations nominatives notamment celles faites aux rétrocessions (médicaments rétrocédés : vancomycine et fidaxomicine).

Ces données ont été saisies dans une application dédiée DIFTEC® mise à disposition des professionnels de santé hospitaliers gratuitement sur un site sécurisé.



Elle permet de collecter les données sur les ICD, de surveiller l'épidémiologie et de dresser un état des lieux sur leurs prises en charge à différentes échelles ; locale, régionale et nationale. Elle est approuvée par les sociétés savantes en infectiologie (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société Française de Microbiologie et Société Française d'Hygiène Hospitalière).

En juin 2019, 39 établissements de santé participaient à ce réseau.

La trame comporte 6 étapes.

1. Identification du patient

1 - Entrée dans l'hôpital

Numéro DIFTEC du patient	
Centre	Chu Rouen, Rouen ▼
Date de naissance (MM/AAAA)	Sexe ☐ Masculin ☐ Féminin
Situation du patient	☐ Hospitalisé ☐ Ambulatoire
Date d'entrée dans l'hôpital (JJ/MM/AAAA)	
N° de prélèvement microbiologique	

Chaque fiche correspond à un épisode d'ICD. Pour un même patient, les différents épisodes survenus pendant la période de suivi possèdent le même numéro DIFTEC®. Ceci permet de suivre l'historique de chaque patient à partir de ce numéro.

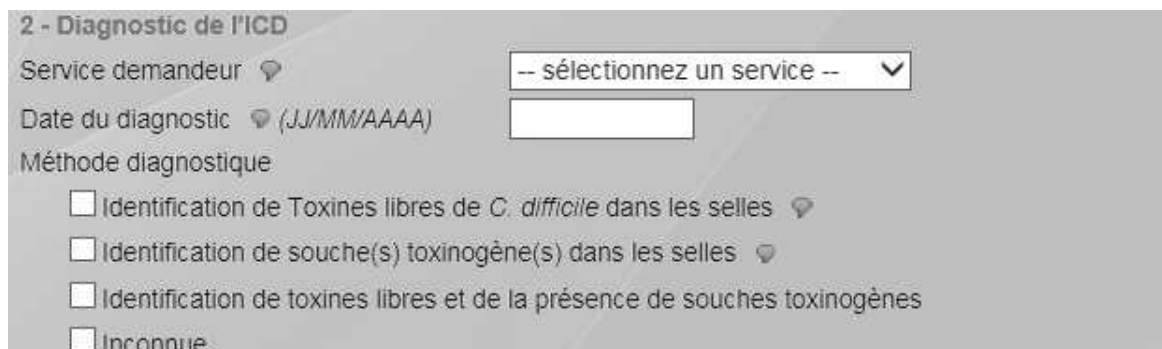
La saisie des données est effectuée en respectant l'anonymat, seuls le mois, l'année de naissance étant renseignés.

2. Diagnostic

D'après la définition de l'ESCMID 2014 [35], une ICD repose sur :

- Présence de signes de cliniques et de symptômes : diarrhées liquides stade 5 à 7 selon la classification de Bristol (2 ou 3 selles/j) ou de mégacolon, **ET**
- Une preuve microbiologique : mise en évidence de toxines libres dans les selles ou de selles positives pour une souche toxigène, **OU**
- La présence d'une colite pseudomembraneuse objectivée par endoscopie digestive.

Dans l'application DIFTEC® seuls les éléments biologiques sont pris en considération. Le service demandeur correspond donc au service demandeur de l'examen et la date à celle de la demande d'analyse des selles.



2 - Diagnostic de l'ICD

Service demandeur  -- sélectionnez un service -- 

Date du diagnostic  (JJ/MM/AAAA)

Méthode diagnostique

- ☐ Identification de Toxines libres de *C. difficile* dans les selles 
- ☐ Identification de souche(s) toxigène(s) dans les selles 
- ☐ Identification de toxines libres et de la présence de souches toxigènes
- ☐ Inconnue

Le laboratoire de microbiologie a changé son algorithme pour la recherche de *C. difficile* dans les selles au cours de l'étude.

Entre juin 2018 et mars 2019, le laboratoire adaptait un algorithme reposant sur deux techniques :

- Recherche de l'antigène Gdh par un test immuno-enzymatique (CLIA, LIAISON C. difficile GDH, LIAISON XL, Diasorin)
- Recherche du gène *tcdA* , codant pour la toxine A , par PCR (test d'amplification d'ADN par LAMP, Loop Mediated isothermal Amplification, Illumigène, Meridian).

Depuis avril 2019, l'algorithme est basé sur trois techniques :

- Recherche de l'antigène Gdh par un test immuno-enzymatique
- Recherche de toxines libres dans les selles est réalisée (CLIA, LIAISON *C. difficile* Toxins A et B, LIAISON XL, Diasorin)
- Recherche du gène *tcdA* par PCR, si la recherche de toxines libres dans les selles n'est pas contributive.

3. *Caractéristiques de l'ICD*

3 - Caractéristiques de l'ICD

Origine ☐ Associée aux soins ☐ Communautaire ☐ Inconnue
☐ Importée du même établissement ☐ Importée d'un autre établissement ☐ Acquis
 Cas groupés ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

Gravité de l'ICD : ☐ Légère / Modérée ☐ Sévère ☐ Compliquée ☐ Inconnue
 Formes compliquées d'ICD :
☐ Mégacolon toxique
☐ Choc septique
☐ Péritonite / Perforation
☐ Colectomie / Chirurgie
☐ Autre

Signes de sévérité attribuable à l'ICD (ESCMID 2014)

	Oui	Non	Inc.		Oui	Non	Inc.
Examen physique				Examen biologiques			
Fièvre > 38.5°C	☐	☐	☐	Hyperleucocytose	☐	☐	☐
Frissons	☐	☐	☐	Myélémie >20 % des leucocytes	☐	☐	☐
Instabilité hémodynamique	☐	☐	☐	Augmentation créatininémie	☐	☐	☐
Insuffisance respiratoire	☐	☐	☐	Lactate sérique élevée	☐	☐	☐
Signes et symptômes de péritonite	☐	☐	☐	Hypoalbuminémie	☐	☐	☐
Signes et symptômes d'iléus colique	☐	☐	☐				
Coloscopie ou sigmoïdoscopie				Imagerie			
Colite pseudomembraneuse	☐	☐	☐	Distension colique	☐	☐	☐
				Epaississement de la paroi colique	☐	☐	☐
				Densité de la graisse péri-colique	☐	☐	☐
				Ascite sans autre explication	☐	☐	☐

Ribotype ☐ Souche 027 ☐ Autre ☐ Non fait
[Caractérisation de la souche par le CNR](#)

☐ 1er épisode d'ICD

☐ N-ième récurrence d'ICD Rang de la récurrence

Si Oui, quel(s) traitement(s) préalable(s)

- ☐ Metronidazole
☐ Vancomycine
☐ Fidaxomicine
☐ Autre

Même séjour hospitalier que l'épisode d'ICD précédent ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

L'infection associée aux soins est définie comme survenant au cours ou au décours d'une prise en charge : 48 heures après l'admission dans un établissement de santé (ES) ou dans les 4 semaines suivant sa sortie. Elle peut être soit importée du même établissement, soit importée d'un autre établissement, soit acquise dans le service.

Une infection communautaire correspond à la survenue des signes en dehors d'un ES ou dans les 48h après l'admission et sans hospitalisation précédente dans les 12 dernières semaines.

En cas d'infection d'origine inconnue, les signes surviennent 4 semaines après la sortie et 12 semaines avant une hospitalisation.

Les cas groupés sont sélectionnés lorsqu'il y a une suspicion de transmission croisée.

La notion de sévérité renvoie à la présence d'un ou plusieurs signes de colite attribuables à l'ICD d'après la définition de l'ESCMID 2014 [35].

Il est notamment demandé de détailler les signes de sévérité relevés :

- Examen physique :
 - Fièvre > 38.5
 - Frissons
 - Instabilité hémodynamique
 - Insuffisance respiratoire
 - Signes et symptômes de péritoine
 - Signes et symptômes d'iléus colique
- Examen biologique :
 - Hyperleucocytose : leucocytes > 5 G/L
 - Myélémie > 20% des leucocytes
 - Augmentation de la créatininémie : > 133 µmol/L ou > 1,5 fois la valeur de base
 - Lactate sérique : lactatémie > 5 mmol/L

- Hypoalbuminémie chez l'adulte : albumine < 30 g/L
- Endoscopie digestive : coloscopie ou sigmoïdoscopie
 - Présence de colite pseudomembraneuse
- Imagerie
 - Distension colique : > 6cm sur le colon transverse
 - Epaissement de la paroi colique
 - Densité de la graisse péricolique
 - Ascite sans d'autre explication que l'ICD

Une ICD compliquée est caractérisée par la présence d'au moins un de ces critères :

- Mégacôlon toxique
- Choc septique
- Péritonite ou perforation intestinale
- Un épisode ayant nécessité une intervention chirurgicale notamment une colectomie

En dehors des épisodes épidémiques, le ribotype n'a pas été effectué.

La récurrence est définie par la réapparition de l'infection à *Clostridium difficile* dans les 8 semaines qui suivent le début de l'épisode initial résolutif sous traitement avec la nécessité d'un nouveau traitement.

4. Les facteurs de risque

4 - Facteurs de risque

Antécédent d'ICD	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
Antibiothérapie préalable	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
Prise d'IIPP	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu
Patient immunodéprimé	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

☐ Traitements immunosuppresseurs
☐ Chimiothérapie / radiothérapie anti-cancéreuse
☐ Corticothérapie à haute dose en cours

Comorbidités présentes lors du diagnostic de l'ICD

☐ Infarctus du myocarde	☐ Insuffisance rénale modérée à terminale
☐ Insuffisance cardiaque congestive	☐ Insuffisance hépatique
☐ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	☐ Insuffisance hépatique modérée ou sévère
☐ Accident vasculaire cérébral / AIT	☐ Insuffisance respiratoire chronique
☐ Hémiplégie (vasculaire ou autre)	☐ Ulcère gastro-duodénal
☐ Démence	☐ Connectivite
☐ Diabète sans complication	☐ SIDA
☐ Diabète compliqué / atteinte chronique d'organe	☐ Tumeur solide (sans métastase)
	☐ Tumeur solide métastatique
	☐ Leucémie
	☐ Lymphome
	☐ MICI

Calcul du score de Charlson 0

Les facteurs de risque étaient avérés en cas de :

- antibiothérapie dans les 3 mois précédant l'épisode d'ICD.
- prise d'inhibiteurs de la pompe à protons récurrente dans les 3 mois précédant l'épisode.
- immunodépression définie par un traitement qui diminue la résistance à l'infection (traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie ≥ 30 jours, corticothérapie à haute dose ($> 5\text{mg/kg}$ de prédnisolone ou équivalent pendant $> 5\text{mois}$)) ou par une maladie évoluée (hémopathie, cancer métastatique, VIH+ avec $\text{CD4} < 500/\text{mm}^3$)

Le score de Charlson permettait d'évaluer les comorbidités présentes lors du diagnostic d'ICD (figure 15)

Comorbidité	Score
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1
Accidents vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire	1
Hémiplégie (vasculaire ou autre)	2
Démence	1
Diabète sans complication	1
Diabète compliqué / atteinte chronique d'organe	2
Insuffisance rénale modérée à terminale (créat > 30mg/L)	2
Insuffisance hépatique	1
Insuffisance hépatique modérée à sévère	3
Insuffisance respiratoire chronique	1
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1
Connectivite	1
SIDA	6
Tumeurs solides (sans métastase)	2
Tumeurs solides métastatique	6
Leucémie	2
Lymphome	2
Maladie Inflammatoire de l'Intestin Concomitant	0

Figure 15 : score de Charlson [87]

5. Traitements

5 - Traitement(s) instauré(s) pour cet épisode

Antibiothérapie Concomitante  ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue

☐ Pas de traitement

☐ Metronidazole per os	Début		Fin	
☐ Metronidazole IV	Début		Fin	
☐ Vancomycine per os	Début		Fin	
☐ Fidaxomicine	Début		Fin	
☐ Chirurgie	Début		Fin	
☐ Transplantation fécale	Début		Fin	
☐ Admission en réanimation 	Début		Fin	
☐ Autre	Début		Fin	

Guérison clinique  ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue

Date de sortie (JJ/MM/AAAA)

Mode de sortie

☐ Patient vivant 

☐ Décès du patient  Date (JJ/MM/AAAA)

☐ Inconnu

Pour chaque ligne de traitement étaient également relevées la posologie et la durée de traitement.

La guérison clinique était définie par la résolution de la diarrhée (donc moins de 3 selles par jour pendant au moins 2 jours) pendant la durée du traitement et l'absence de nécessité de nouveau traitement jusqu'à 48h après la fin du traitement.

Tous les cas de décès qui surviennent jusqu'à 90 jours suivant le diagnostic d'ICD sont évalués afin de déterminer si le décès est attribuable à l'infection à *C. difficile* ou non.

Quatre cas de figure sont possibles :

- Décès attribuable à l'ICD : absence de toute autre affection sous-jacente qui aurait pu causer le décès pendant l'hospitalisation.
- Décès possiblement attribuable à l'ICD : l'ICD n'était pas la cause principale du décès.

- Décès non attribuable : décès causé par d'autres causes non liées à cette infection.
- Inconnue

6. Devenir du patient à J30 et J90

6 - Statut du patient à J30 après le diagnostic d'ICD

Codage du séjour dans le PMSI A047
☐ Principal
☐ Associé
☐ Inconnu

Récidive d'ICD
☐ Oui
☐ Non
☐ Inconnue

Mode de sortie

☐ Patient vivant

☐ Décès du patient

▼

Date (JJ/MM/AAAA)

☐ Inconnu

Statut à J30 complet
☐

7 - Statut du patient à J90

Nouvel épisode d'ICD
☐ Oui
☐ Non
☐ Inconnue

Date du nouvel épisode d'ICD (JJ/MM/AAAA)

Mode de sortie

☐ Patient vivant

☐ Décès du patient

▼

Date (JJ/MM/AAAA)

☐ Inconnu

Statut à J90 complet
☐

La guérison soutenue est définie par un succès clinique à l'issue du traitement et une absence de récurrence 10 semaines après l'épisode initial.

L'échec est défini par la persistance de la diarrhée pendant la durée du traitement sans autre cause retrouvée ou la nécessité d'instaurer une nouvelle thérapeutique jusqu'à 48h après la fin du traitement. Il s'agit d'une définition clinique.

Le codage PMSI A047 (Programme de médicalisation des systèmes d'information) a permis de vérifier si l'ICD avait été codé dans le séjour du patient comme diagnostic principal ou associé.

4. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par leur effectif et leur pourcentage. Les variables quantitatives ont été présentées par leur moyenne associée à l'écart type.

Une analyse multivariée a été réalisée à l'aide du logiciel R® et les résultats ont été présentés sous forme de courbes ROC.

II. Résultats

Caractéristiques des patients

Sur la période de l'étude comprise entre le 1^{er} juin 2018 et le 31 mai 2019, 174 prélèvements positifs à CD avec la présence d'une souche toxigène ont été recensés au sein de l'établissement.

Cent cinquante-trois prélèvements correspondant à 129 patients ont été inclus dans l'étude.

Les motifs d'exclusion pour 19 patients étaient soit une recherche aux urgences ou en consultation sans hospitalisation en aval soit un transfert vers un autre établissement de soins aigus sans que la prise en charge de l'ICD ne soit initiée avant le transfert (figure 16).

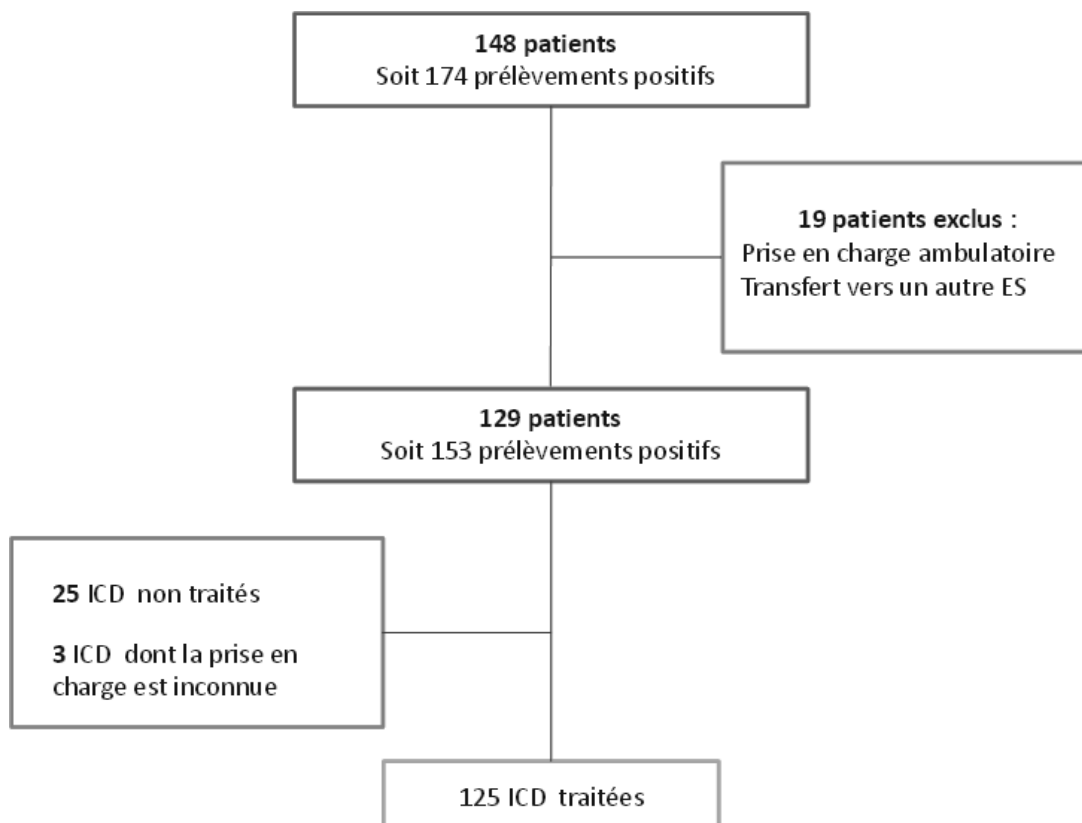


Figure 16 : Diagramme de flux - Study flowchart

Le codage PMSI aurait pu permettre d'identifier quelques patients supplémentaires mais ils n'ont pas été retenus en raison d'une recherche de CD négative (test de la GDH positive avec absence de souche toxigène) ou non réalisée (épisodes d'ICD non confirmés par un prélèvement microbiologique) ou réalisée dans un autre établissement de santé. Les 129 séjours hospitaliers ont été codés « Entérocolite à *Clostridium difficile* » dont 36.4% (47 séjours) avec le code A047 en motif principal d'hospitalisation.

La cohorte de patients présentait les caractéristiques suivantes : un sex ratio H/F de 57/72 (55.8% étaient des femmes) et un âge moyen de 66,9 ans (± 21.7) avec des extrêmes entre 2 et 96 ans. Une majorité de patients (86 soit 66,7%) avait un âge supérieur ou égal à 65 ans et 7 patients un âge compris entre 2 et 14 ans (figure 17).

Caractéristiques	Total* N= 129
Sexe	
Femme	72 (55,8%)
Homme	57 (44,2%)
Age > 65 ans	86 (66,7%)
Âge médian (année)	69
Age moyen (année)	66,9 ($\pm 21,7$)
Comorbidité (s)	
Facteurs cardiovasculaires	32 (24,8%)
Démence	3 (2,3%)
Diabète	41 (31,8%)

Insuffisance rénale modérée à terminale	9 (10,0%)
Insuffisance hépatique	1 (0,8%)
Insuffisance respiratoire chronique	6 (4,6%)
Ulcère gastroduodéal	4 (3,1%)
Connectivité	1 (0,8%)
SIDA	0
Tumeur solide (sans métastase)	19 (14,7%)
Tumeur solide (avec métastase)	7 (5,4%)
Leucémie	4 (3,1%)
Lymphome	2 (1,5%)
MICI	4 (5,4%)
Durée moyenne d'hospitalisation	27 jours

Figure 17 : caractéristiques des patients

*Les résultats exprimés en nombre associé à leur pourcentage, ou en moyenne avec leur écart type.

Concernant les comorbidités, 41 patients (31,8%) avaient un antécédent de diabète (complicé ou non) et 32 patients (24,8%) au moins une pathologie cardiovasculaire (infarctus de myocarde, insuffisance congestive, AOMI, accident vasculaire, hémiplégie). Pour les autres facteurs associés, 32 patients (24,8%) présentaient une pathologie cancéreuse (19 patients ayant une tumeur solide sans métastase, 7 patients une tumeur solide métastatique, 7 patients une leucémie et 2 patients un lymphome), 9 patients (10,0%) une insuffisance rénale modérée à terminale, 4 patients (3,1%) un ulcère gastroduodéal ou une MICI et 1 patient une insuffisance hépatique.

Sur le plan de l'immunodépression, 11 patients (8,5%) prenaient des immunosuppresseurs et 23 patients (17,8%) étaient traités par chimiothérapie ou radiothérapie.

Dans 26,1% des cas, il y avait un antécédent d'ICD et dans 60,8% un antécédent de prise d'IPP (figure 18).

Caractéristiques	Total**
	N= 153
Facteurs de risque	
Antécédents d'ICD	40 (26,1%)
Antibiothérapie préalable	124 (81,0%)
Prise d'IPP	93 (60,8%)
Patient immunodéprimé	34 (22,2%)
Immunosuppression	
Immunosuppresseurs	11 (8,5%)
Chimiothérapie / radiothérapie	23 (17,8%)
Corticothérapie à haute dose	0

Figure 18 : facteurs de risque liés à l'ICD

**Les résultats sont exprimés en fonction du nombre total de prélèvements positifs inclus dans la cohorte.

Antibiothérapie préalable

Une antibiothérapie préalable était présente dans les 3 mois précédant l'ICD dans 81% des cas (n= 124). Les bêta-lactamines sont majoritairement représentées (111 cas soit 79% de la cohorte concernée) par l'amoxicilline, l'amoxicilline/acide clavulanique, la pipéracilline/tazobactam et les C3G. Les autres classes antibiotiques retrouvées sont les

quinolones (10%) et le co-trimoxazole (6%). Un seul cas suivant la prise de clindamycine en prophylaxie chirurgicale est relevé (figure 19).

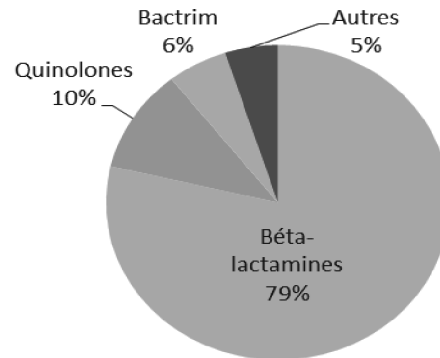


Figure 19 : antibiothérapie préalable

Autres : clindamycine (1), daptomycine (n=1), fosfomycine (n=1), macrolides (n=2), linézolide (n=1), anti-tuberculeux (n=1)

Diagnostic de l'ICD

Le diagnostic microbiologique d'ICD reposait majoritairement par l'identification d'une souche toxigène dans les selles (93% des cas). Cette recherche se basait sur la mise en évidence d'une souche possédant les gènes de la toxine A et/ou la toxine B. A partir de 22 mars 2019, le laboratoire de microbiologie du CHU a changé l'algorithme de recherche de CD. La méthode de diagnostic consistait alors à identifier les toxines libres dans les selles. En cas de résultat équivoque, une recherche de gènes codant pour les toxines était réalisée pour confirmer la présence d'une souche toxigène (figure 20).

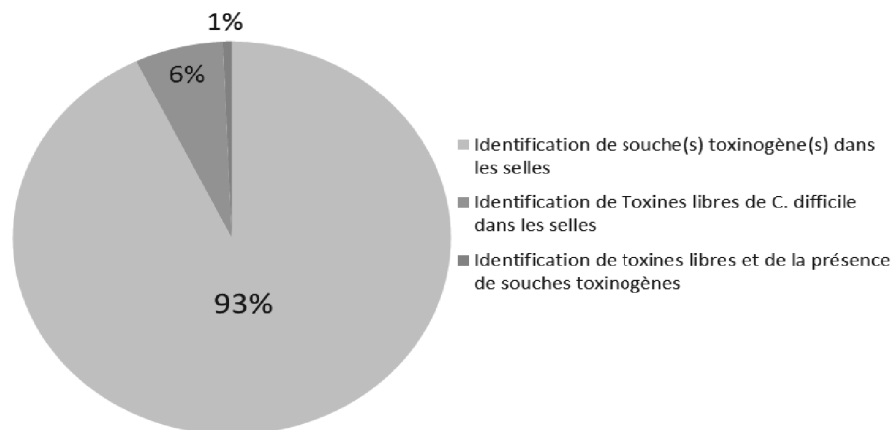


Figure 20: méthodes diagnostiques**

**Les résultats sont exprimés en fonction du nombre total de prélèvements positifs inclus dans la cohorte.

Les caractéristiques de l'ICD

La répartition en fonction de l'origine de l'infection est la suivante : 121/153 (79.1%) associés aux soins, 27/153 (17.6%) d'origine communautaire et l'origine n'a pas pu être déterminée dans 5 cas (3.3%) (figure 21).

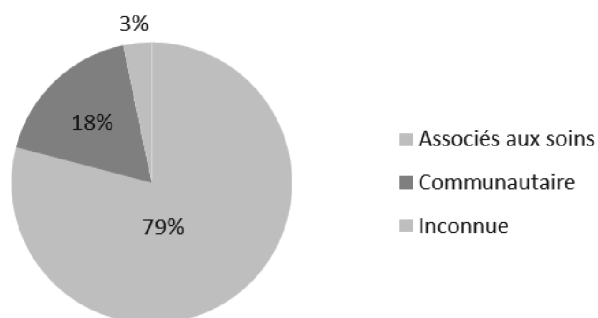


Figure 21 : répartition des ICD en fonction de l'origine de l'infection

Chaque ICD a été classée en 1^{er} épisode ou en récurrence. 133 cas (87%) correspondaient à un 1^{er} épisode d'ICD, 19 cas (12.4%) de 1^{ère} récurrence et un seul cas de 2^{ème}. Parmi ces récurrences, cinq sont survenues au cours de la même hospitalisation que le 1^{er} épisode.

La gravité de chaque épisode a été classée en trois grades : légère/modérée, sévère ou compliquée. Certains épisodes (7 cas soit 4,6%) ont été classés de gravité inconnue par manque de données cliniques ou biologiques. Trente-trois cas (23%) présentaient au moins un des critères de sévérité définis par l'ESCMID. Sept ICD compliquées (5%) ont été recensées et réparties de la manière suivante : deux cas de mégacôlon, trois cas de choc septique, un cas de décompensation cardiaque et un autre d'iléite (figure 22).

A noter qu'aucun patient n'a eu une péritonite ou n'a dû avoir recours à une colectomie au cours d'une colite à *Clostridium difficile* sur la période étudiée.

Les critères de sévérité retrouvés sont les suivants : l'hyperleucocytose dans 21 cas (13,7%) dont 19 cas en 1^{er} épisode (14,6%) et 2 cas en récurrence (8,7%), hyperthermie > 38,5°C dans 16 cas dont 12 cas en 1^{er} épisode (9,2%) et 2 cas en récurrence (17,4%), l'augmentation de la créatinine dans 9 cas (5,9%), l'instabilité hémodynamique dans 7 cas (4,7%), l'hypoalbuminémie dans 4 cas (2,6%), lactate sérique élevé dans 3 cas (2%), 2 cas de myélémie. Aucun patient n'a présenté une insuffisance respiratoire ou de signes de péritonite.

	1 ^{er} épisode n=133 (%)	Récurrence n=20 (%)
Légère/modérée	89 (66,9%)	14 (70,0%)
Sévère	32 (24,1%)	4 (20,0%)
Compliquée	5 (3,7%)	2 (%)
Inconnue	7 (5,3%)	0 (0%)

Figure 22 : sévérité en fonction s'il s'agit d'un 1er épisode ou une récurrence

Traitements des ICD

Cent vingt-cinq épisodes d'ICD (81,7%) ont été traités par un ou plusieurs antibiotiques. A l'inverse, vingt-cinq cas (16,3%) n'ont pas été traités dont 23 cas non sévères (absence de

facteur de sévérité) et 1 cas sévère. Pour ce dernier cas, le patient est décédé d'une cardiopathie sous-jacente avant la mise en place de traitement anti *Clostridium difficile*.

Sur l'ensemble des ICD traitées par les antibiotiques, la vancomycine PO était prescrite dans plus de 50% des cas (69/125), la fidaxomicine dans 20% des cas (25/125) et le métronidazole PO dans 12,0% des cas (15/125). Le recours à plusieurs antibiotiques a été relevé dans 12,8% des cas (16/125). Les associations antibiotiques prescrites sont les suivantes : 3 cas de métronidazole PO/vancomycine PO, 1 cas de métronidazole PO/fidaxomicine, 5 cas de métronidazole IV/vancomycine PO, 2 cas de métronidazole IV/fidaxomicine/vancomycine VR, 1 cas de métronidazole IV/vancomycine VR, 1 cas de vancomycine PO/fidaxomicine/vancomycine VR et 3 cas de vancomycine PO/fidaxomicine (figure 23).

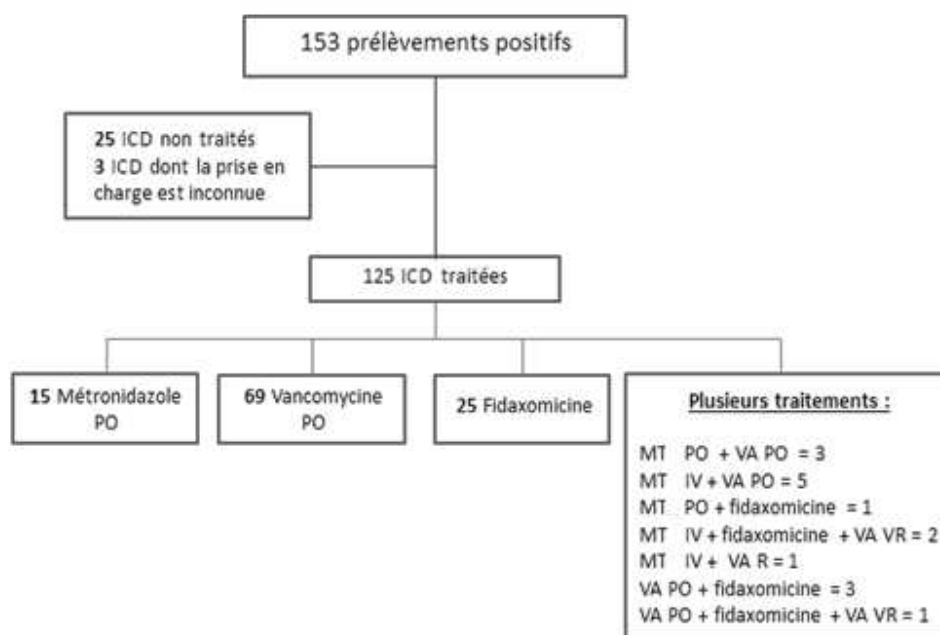


Figure 23 : diagramme de flux

MT : métronidazole, VA : vancomycine, PO : per os, VR : voie rectale

Pour les infections légères à modérées, la vancomycine PO était la plus prescrite en première ligne dans 63,8% (51/80) de cas. La fidaxomicine était prescrite dans 15 cas (18,8%) et le métronidazole PO dans 11 cas (13,8%).

Parmi les infections présentant un facteur de sévérité, les antibiotiques prescrits en premières intention sont : vancomycine dans 62,9% des cas (22/35), fidaxomicine dans 22,9% des cas (8/35) et métronidazole dans 14,3% (5/35). Cinq patients ont été traités par métronidazole PO en présence d'au moins un facteur de risque de sévérité : pour un patient le métronidazole a été relayé par vancomycine PO par manque d'efficacité et pour les quatre autres cas l'ICD a été traitée uniquement par métronidazole PO pendant une durée totale de 10 jours (figure 24).

Sévérité	Légère / modérée	Sévère / compliquée	Inconnue
Traitement	n = 103 (%)	n = 43 (%)	n = 7 (%)
Traité	80 (77.7%)	42 (97.7%)	3 (42.8%)
Aucun traitement	23 (22.3%)	1 (2.3%)	1 (14.3%)
Inconnu	0 (0%)	0 (0%)	3 (42.8%)

Figure 24 : Présence et absence de traitement en fonction de la sévérité de l'infection

La vancomycine en lavement rectal a été prescrite chez quatre patients. Un des quatre patients a été traité par métronidazole IV et vancomycine en lavement rectal en première intention car il présentait une œsophagite qui contre-indiquait la voie orale. La vancomycine rectale a été prescrite en association avec le métronidazole IV en absence d'amélioration clinico-biologique chez un autre patient sous fidaxomicine. Le troisième cas d'administration de vancomycine par voie rectale était en association avec la fidaxomicine en relai de vancomycine PO dans le cadre d'une colite probablement ischémique avec souffrance digestive. L'évolution a été favorable sous traitement. Pour le quatrième cas, le patient a eu une colite à *Clostridium difficile* compliquée d'un mégacôlon et un choc septique. La vancomycine a été associée à la fidaxomicine et au métronidazole IV. Il s'agit du seul patient ayant été transféré dans une unité de réanimation pour la prise en charge de sa colite compliquée. Devant la récurrence des ICD (un 1^{er} épisode compliqué et deux récurrences

consécutives), ce patient a pu bénéficier d'une transplantation de matière fécale. Il s'agit également du seul patient dans la cohorte ayant bénéficié de cette stratégie thérapeutique pour prévenir les récives.

Toute sévérité confondue, la fidaxomicine arrive en deuxième position des traitements les plus prescrits dans notre cohorte. Vingt-huit patients ont été traités au moins une fois par fidaxomicine dont quatre patients à deux reprises dans le cadre d'infections récurrentes. Au total 32 ICD ont été traitées par fidaxomicine (figure 25).

Sévérité	Légère / modérée n = 80 ¹	Sévère n = 35	Complicée n = 7 ^{2, 3}
Traitement initial			
Métronidazole PO	11 (13,8%)	4 (11,4%)	0 (0%)
Métronidazole IV	2 (2,5%)	1 (2,9%)	1 (14,3%)
Vancomycine	51 (63,8%)	22 (62,9%)	2 (28,6%)
Fidaxomicine	15 (18,8%)	8 (22,9%)	2 (28,6%)

Figure 25 : Traitement initial prescrit selon la sévérité de l'infection

¹ Un patient a été traité par métronidazole PO et vancomycine initiés ensemble.

² Un patient a été traité par métronidazole IV et vancomycine initiés ensemble.

³ Un patient a été traité par métronidazole IV, fidaxomicine et vancomycine en rectal initiés ensemble.

Tolérance

Aucun effet indésirable lié au traitement d'ICD n'a été rapporté.

Antibiothérapie concomitante ne ciblant pas le *Clostridium difficile* :

Une antibiothérapie concomitante a été maintenue dans 61 cas (48,8%). La répartition des classes antibiotiques est la suivante : 40 patients sous bêta-lactamines (BL), 6 sous cotrimoxazole, 5 sous BL associé au cotrimoxazole, 4 sous quinolones, 2 sous BL et

quinolones, 1 sous macrolides (érythromycine), 1 sous trithérapie antituberculeuse (rifampicine/isoniazide/pyrazinamide) et 1 sous BL et doxycycline.

Le cotrimoxazole était prescrit en prophylaxie anti pneumocystose chez des patients ayant bénéficié de greffe d'organes solides ou d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Un patient avait une tuberculose pulmonaire en cours de traitement au moment de la survenue de l'ICD. Les autres antibiothérapies étaient maintenues pour des infections sous-jacentes : infections urinaires, pneumopathie infectieuse, infections ostéo-articulaires, endocardites infectieuses et infections digestives.

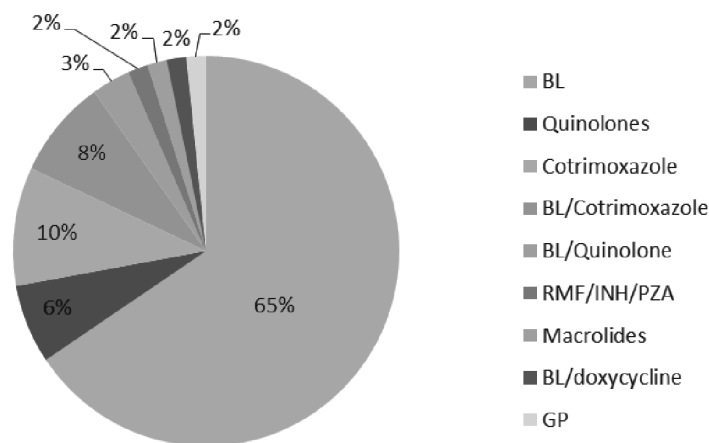


Figure 26 : antibiothérapie concomitante

BL : bêta-lactamines, GP : glycopeptide (teicoplanine), RMF/INH/PZA : rifampicine, isoniazide et pyrazinamide

Devenir

Le nombre de patients perdus de vue pendant la période de suivi est de 29 soit 22,5% de la cohorte.

Le taux global de guérison clinique (patients traités par antibiotique et patients non traités) est de 81%. Il atteint 88% chez les patients ayant eu un traitement antibiotique ciblant le *Clostridium difficile*.

La majorité des patients n'a pas présenté de récurrences (97/153 soit 63,4%). Sur les 125 infections traitées, 16 récurrences (12,8%) sont survenues dans le mois qui suit la fin du traitement antibiotique.

Vingt-deux patients (17%) sont décédés pendant la période de suivi. Un seul décès a été attribuable à l'ICD, lié à un choc septique à *C. difficile* d'évolution défavorable. Dix sept patients (74%) sont décédés d'autres pathologies sous-jacentes (infectieuses, indépendantes de l'ICD, ou liées à d'autres comorbidités). Les autres décès (22%) sont possiblement attribuables à l'ICD (figure 27).

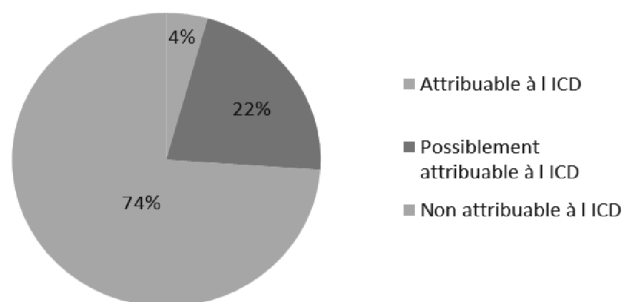


Figure 27 : motifs de décès

L'analyse statistique mettait en évidence une différence significative sur le risque de survenue d'une récurrence ou d'un nouvel épisode à J90 avec ou sans les IPP ($p = 0.025$). En effet, les patients, ayant pris des IPP, avaient un taux de récurrence significativement plus important qu'en l'absence de prise d'IPP (figure 28).

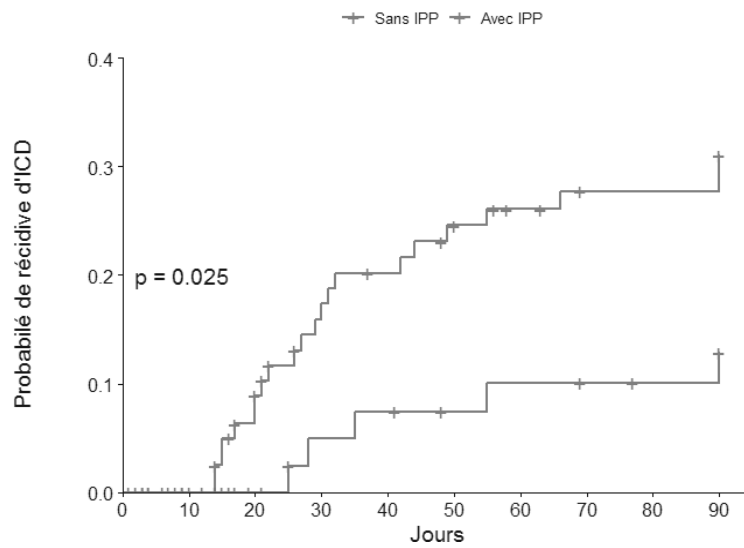


Figure 28 : probabilité de récurrence d'ICD avec ou sans IPP (courbe ROC)

L'analyse statistique ne mettait pas en évidence de différence significative pour la récurrence selon l'âge ($p = 0.82$) (figure 29), le traitement prescrit ($p = 0.58$), la sévérité de l'ICD ($p = 0.33$) (figure 30), l'antibiothérapie concomitante ($p = 0.33$) (figure 31).

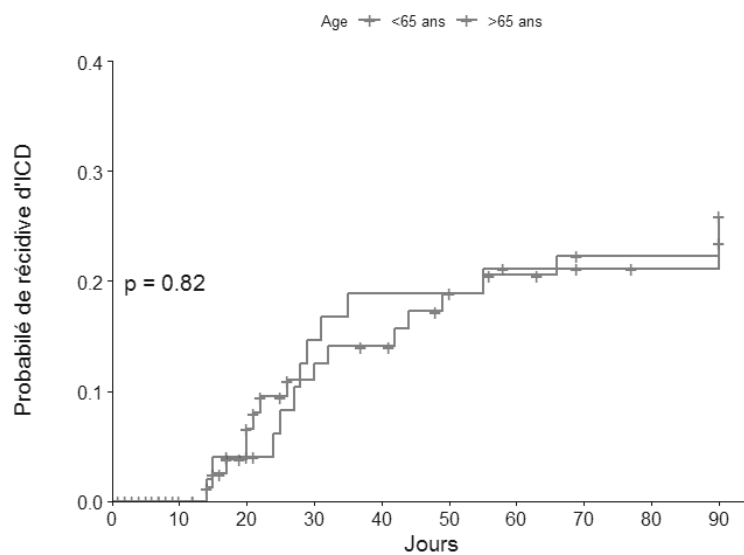


Figure 29 : probabilité de récurrence d'ICD en fonction de l'âge (> ou < 65 ans) (courbe ROC)

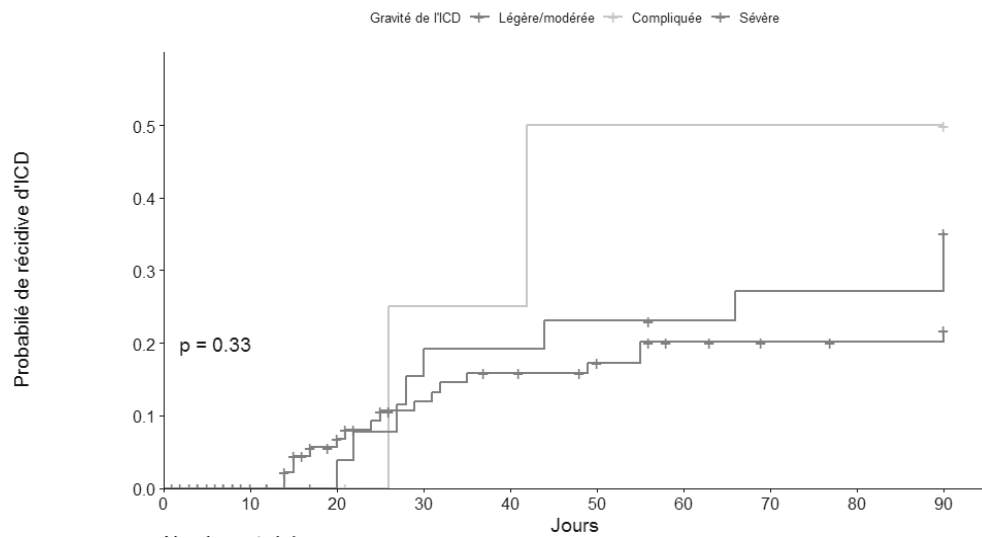


Figure 30 : probabilité de récurrence d'ICD en fonction de la sévérité de l'ICD (courbe ROC)

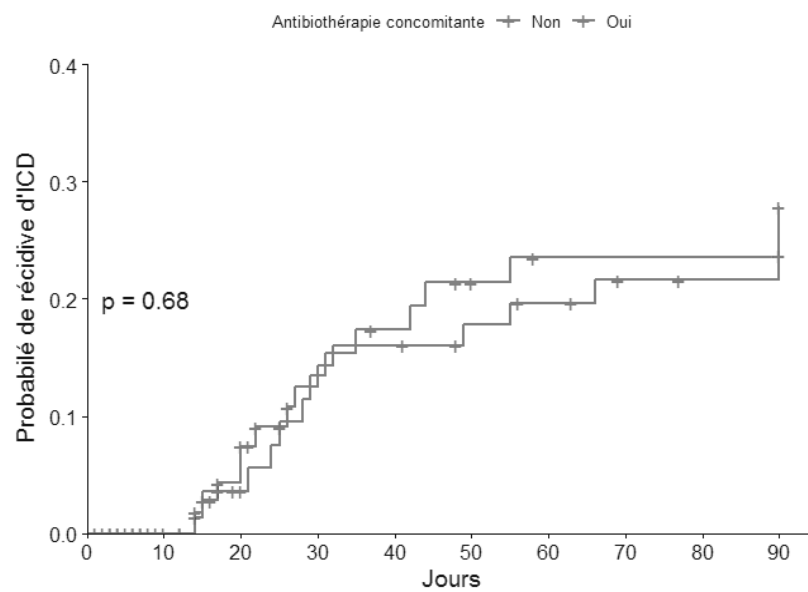


Figure 31 : probabilité de récurrence d'ICD avec ou sans antibiothérapie concomitante (courbe ROC)

Adéquation avec les recommandations

Les posologies de métronidazole ont été conformes à la posologie recommandée, 500 mg x 3/jour, sauf pour un seul patient qui a eu une posologie diminuée, 250 mg x 3 / jour.

La posologie de vancomycine PO était généralement de 125mg quatre fois par jour. La posologie a été augmentée à 500mg à chaque prise chez quatre patients présentant des ICD sévères à compliquées. La vancomycine a été mise d'emblée cette posologie soit dans les cas où n'était pas favorable sous vancomycine à la posologie habituelle, 125 mg x 4/jour. Un seul patient en pédiatrie a eu de la vancomycine la dose de 15mg/kg x 4/j lors de deux récurrences. Le premier épisode chez ce même patient a été traité à la posologie de 10mg/kg x 4/j.

Sur les 23 épisodes sévères traités par vancomycine, la dose unitaire n'était à 500mg que dans deux cas (2/23). Ainsi dans 21 cas sur les 23 (soit 91,3%) la posologie n'était pas conforme aux recommandations locales, qui préconisent la posologie de 500mg en cas d'un épisode sévère. La posologie de 125mg x 4/j reste, toutefois, conforme aux recommandations européennes.

Pour les formes non sévères, la posologie de vancomycine a été bien respectée sauf dans un seul cas (dose unitaire à 500mg) soit un taux de conformité à 98.1 % (53/54).

La posologie journalière de fidaxomicine, 200 mg x 2/jour a été respectée pour tous les patients.

La durée moyenne de traitement est 10.2 jours (écart-type = 4.4j). La durée a été jugée conforme pour 69.6% (87/125). Elle a été courte dans 15,2% des cas (19/125) et dans 15,2%, elle dépassait la durée recommandée.

Sur toutes les prescriptions de vancomycine orale (n=81), la durée de traitement recommandée (10j) a été respectée dans 71.6% des cas. La durée est inférieure à celle recommandée dans 14 cas (17.3%) et supérieure à 10 jours dans 9 cas (11.1%). Dans ces 9 cas, la durée de la vancomycine variait entre 11 et 47 jours. Un seul patient pédiatrique a

bénéficié d'un protocole de vancomycine à dose dégressive. La durée totale a été de 47 jours.

Sur les 32 prescriptions de fidaxomicine, la durée totale a été respectée dans 75% des cas, la durée était plus courte pour 7 patients (21.9%) et un seul patient a eu 11 jours de fidaxomicine.

Nous notons également l'absence de protocole de fidaxomicine en régime pulsé (200mg/12h de J1 à J5 puis 200mg/24h un jour sur deux de J7 à J25).

La conformité de l'indication a été déterminée à partir des recommandations de l'ESCMID 2014 et des recommandations locales du CHU de Rouen qui s'appuient l'épidémiologie locale, les recommandations de l'ESCMID de 2014 et les recommandations de l'IDSA de 2018.

Elle n'a pu être évaluée chez les patients dont la gravité de l'épisode n'a pas pu être déterminée par manque de données.

L'arbre décisionnel plaçant la vancomycine en première intention par rapport au métronidazole PO a été mis en application par la COMAI en septembre 2018. C'est pour cette raison que nous avons considéré que toutes les prescriptions de métronidazole PO, réalisées avant la publication des nouvelles recommandations locales, comme conformes s'il était prescrit en traitement de 1^{er} épisode d'ICD légère à modéré. Le taux de conformité est alors de 56.2% et 62.5% respectivement par rapport aux recommandations locales et aux recommandations européennes.

La vancomycine a été prescrite conformément aux recommandations de l'ESCMID 2014 dans 30.9% des cas (25/81). Ces cas correspondaient soit à des premiers épisodes sévères (21 cas) soit à des premières récurrences (4 cas). Cependant, le taux d'adéquation par rapport aux recommandations locales est 81.05 % (66/81) dont 55 cas qui correspondaient à des premiers épisodes légers à modérés.

Parmi les 32 ICD traitées par fidaxomicine, 13 cas correspondaient à des récurrences survenues dans la suite d'un 1^{er} épisode, 9 cas de 1^{er} épisode de gravité allant de sévère à compliquée

et 10 cas où nous n'avons pas pu retrouver de facteur de sévérité. Parmi ces 10 cas, on retrouve 3 cas où la fidaxomicine a été prescrite en deuxième ligne en relai soit de vancomycine (1 cas) et de métronidazole PO (2 cas).

Le taux de conformité globale (indication, posologie et durée de traitement) aux recommandations locales a été estimé à 54,4%.

III. Discussion

Cette étude rétrospective mono centrique avait comme objectif de faire un état des lieux des infections à *C. difficile* au CHU de Rouen et de leurs modalités de prise en charge.

L'incidence des ICD semble plus élevée dans la population âgée. L'âge médian de la cohorte est en effet de 69 ans et les deux tiers des patients sont âgés de plus de 65 ans. Ces données sont comparables aux données de la littérature américaine [88], européenne [35] ou française [89]. Dans les études épidémiologiques, l'âge médian retrouvé est souvent supérieur à 70 ans avec une majorité de patients de plus de 65 ans. L'étude nationale de 2015 a d'ailleurs identifié l'âge > 65 ans comme facteur de risque de récurrence. Cette tendance s'est retrouvée dans notre cohorte sans qu'une différence significative puisse être démontrée, sans doute en raison d'un très faible effectif : 14739 patients vs 129 patients respectivement dans la cohorte nationale de 2015 et dans notre cohorte [90]. De plus, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre l'âge et la sévérité de l'infection alors que Debas et al. [35] ont retenu l'âge en plus des comorbidités sévères, de l'admission dans un service de soins intensifs et de l'immunodépression comme des facteurs pouvant augmenter le risque de développer une ICD sévère.

Concernant l'origine des ICD, elles sont majoritairement associées aux soins (79.1%) contre 17.6% des cas d'origine communautaire. Cette répartition des ICD est comparable aux données de l'étude ICD-Raisin [47] qui retrouvait des taux respectifs de 71.1% et 23.3%. Une étude menée localement sur l'année 2016 [91] montrait une proportion d'ICD communautaire plus faible (11,7%) ce qui confirme la diffusion vers la population générale [53]. A l'hôpital, les séjours longs et/ou répétés, les durées d'hospitalisation longues, le fait d'être dans une chambre précédemment occupée par un patient CD+ constituent des facteurs de risque d'acquisition d'une colite à *C. difficile* car ils augmentent le risque d'exposition et donc de contamination [92]. Aucun cas de transmission croisée n'a été relevé dans l'étude. Ceci peut être expliqué par l'efficacité des mesures préventives spécifiques en complément des précautions standard. Une procédure « Conduite à tenir devant un patient

suspect ou atteint de diarrhée à *clostridium difficile* » est rédigée par la Fédération d'hygiène de l'établissement et mise à disposition des services.

L'ESCMID retient l'antécédent d'ICD, l'antibiothérapie préalable, la prise d'IPP et l'immunodépression comme facteurs de risque liés à l'ICD [35].

Le facteur de risque modifiable le plus important pour le développement des ICD est l'exposition préalable aux antibiotiques. Le sur-risque (risque 7 à 10 fois plus élevé) semble se manifester pendant et dans le mois qui suit l'exposition aux antibiotiques [35]. Nous avons retrouvé une antibiothérapie préalable dans 81% des cas, ce qui est plus élevé qu'en 2016 où une prise antérieure d'antibiotiques avait été retrouvée dans 59,8% des cas [91]. Une exposition plus longue aux antibiotiques, par opposition à une exposition plus courte, et une exposition à plusieurs antibiotiques, par opposition à une exposition à un seul agent, augmentent le risque de ICD. Néanmoins, même une exposition très limitée, comme l'antibioprophylaxie prophylactique chirurgicale à dose unique, augmente le risque de colonisation par le *C. difficile* et de maladie symptomatique chez un patient [20, 21, 93]. Pratiquement tous les antibiotiques ont été associés à une ICD au moins une fois mais les antibiotiques les plus à risque sont l'amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, les céphalosporines, la clindamycine et les fluoroquinolones en raison de leur activité sur la flore anaérobie. Dans notre étude, les bêta-lactamines apparaissent le plus souvent comme antibiothérapie devant les quinolones et le co-trimoxazole sans qu'une différence significative puisse être démontrée entre les différentes classes. Dans la cohorte, 17.8% des patients avaient reçu une chimiothérapie dans les trois mois qui précédaient la survenue de l'infection. Des ICD ont été rapportées chez des patients recevant une chimiothérapie antinéoplasique contre le cancer sans traitement antibiotique préalable. Les chimiothérapies peuvent modifier la flore intestinale normale et causer des changements inflammatoires intestinaux importants, potentialisant à la fois la croissance du *C. difficile* et sa production de toxine [94]. Dans une étude, réalisée aux USA sur 10 ans, a montré que *C. difficile* est la cause la plus fréquente de diarrhée bactérienne chez les personnes infectées par le VIH. L'incidence était de 4,1 cas pour 1 000 personnes-années [95]. Un seul patient de notre cohorte était infecté par le VIH.

Dans notre cohorte, un antécédent de prise d'IPP a été retrouvé dans 60% des cas. L'analyse multivariée a montré un risque de récurrence significativement plus important en cas de prise d'IPP ($p = 0,025$). Le rôle de la prise d'IPP a largement été décrit dans la littérature. L'utilisation d'IPP au cours des huit semaines précédentes était associée à un risque accru de colite à *C. difficile* (OR = 2,5) [96]. Une méta-analyse, réalisée à partir des publications portant sur les IPP et les ICD entre 1990 et 2010, la prise d'IPP augmente de manière significative l'incidence de l'ICD [97]. Bien qu'il existe une association épidémiologique entre l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et l'ICD, et que les IPP inutiles doivent toujours être interrompus, les preuves sont insuffisantes pour arrêter les IPP en tant que mesure de prévention de l'ICD [63]. Les prescripteurs doivent être sensibilisés au risque du renouvellement systématique de cette classe pharmacologique. Il serait souhaitable que toute prescription d'IPP soit revue en cas de survenue d'une colite à *C. difficile* surtout chez les patients à risque de récurrence.

En termes de sévérité, le taux d'infection sévère à compliquée est de 28,1%. Ce taux est comparable aux taux retrouvés dans d'autres études qui varient entre 16 à 59 %. Cette importante variation du taux d'infections sévères peut s'expliquer par le fait que la définition de la sévérité diffère entre les sociétés savantes. Pour cette étude, nous avons pris en considération la définition de l'ESCMID 2014 qui reprend des critères cliniques, biologique et d'imagerie. L'IDSA définit la sévérité sur la base de deux critères qui sont le taux de leucocytes > 15 G/l et la créatininémie $> 1,5$ de la valeur de base [98]. Une infection est dite sévère s'il y a une hyperleucocytose > 15 G/l ou une créatininémie $> 1,5$ de la valeur de base. L'American College of Gastroenterology propose une troisième définition de la sévérité : une albuminémie < 30 g/l associée à une leucocytose > 15 G/l ou des douleurs abdominales [99]. La sévérité a probablement été sous-estimée dans notre étude en raison d'une insuffisance de données par défaut de traçabilité dans le compte rendu d'hospitalisation et par l'absence de certains examens complémentaires à visée diagnostique et pronostique qui ne sont pas faits de manière systématique.

Les paramètres biologiques étaient les plus faciles à retrouver et le manque de données était essentiellement lié à la non réalisation systématique de la myélogramme (111/153 soit 72,5%), de

l'albuminémie (72/153 soit 47,1%) et de la lactatémie (130/153 soit 85,0%). La lactatémie a uniquement été demandée dans 15 cas qui correspondaient à des ICD sévères à compliquées. Certains paramètres ne sont demandés qu'en cas de suspicion d'une ICD sévère ou compliquée. Néanmoins, il est important de sensibiliser les cliniciens à l'importance de ces dosages qui contribuent à caractériser la sévérité de l'ICD et permettent d'optimiser les choix thérapeutiques. En effet, toutes les recommandations thérapeutiques se basent sur le degré de sévérité de l'infection.

Par ailleurs, il n'était pas toujours aisé de trancher entre les perturbations dues à l'ICD de celles qui ne le sont pas. Nous avons pris le choix de ne pas attribuer par exemple l'hypoalbuminémie à l'ICD si le patient présentait déjà une dénutrition modérée à sévère ou l'hyperleucocytose le patient présentait des signes d'une autre infection pouvant expliquer la perturbation du bilan biologique ou l'apparition de la fièvre par exemple.

Sur le plan diagnostique, la recherche de *C. difficile* est systématiquement réalisée au laboratoire de microbiologie. Elle repose d'un premier test rapide permettant la mise en évidence l'antigène Gdh. Jusqu'à mars 2019, la mise en évidence d'une souche toxigène se basait sur la recherche du gène *tcdA* (codant la toxine A). À partir d'avril 2019, il y a eu un changement dans l'algorithme de diagnostic afin d'être en adéquation avec les recommandations européennes de 2016 [62]. L'identification d'une toxine libre dans les selles est désormais le moyen pour confirmer la présence d'une souche toxigène. Le ribotypage n'est pas fait de manière systématique. Aucun cas d'infection par la souche hypervirulente 027 n'a été recensé.

En ce qui concerne la prise en charge des épisodes d'ICD, aucun traitement curatif n'a été prescrit dans 25 cas dont 23 épisodes légers à modérés avec une résolution des signes cliniques spontanément. Les recommandations des sociétés savantes préconisent de ne pas traiter en cas de symptomatologie peu bruyante. Le simple arrêt de l'antibiotique pourvoyeur de l'infection peut permettre l'amélioration des diarrhées. Un seul patient ayant eu un épisode d'ICD sévère n'a pas pu bénéficier d'un traitement curatif car il est décédé d'une cardiopathie sous-jacente avant l'instauration du traitement. Dans 3 cas sur 153 (2%),

nous n'avons pas pu déterminer si les patients ont bénéficié ou non d'un traitement curatif. Il s'agissait de trois patients pris en charge dans un service de chirurgie pour lequel la prescription informatisée n'était pas disponible pendant la période d'inclusion de cette étude. De plus, les compte-rendus d'hospitalisation n'étaient très informatifs sur ce point.

Quel que soit le degré de sévérité, la vancomycine est le traitement de première intention dans 58.1% cas, suivie par la fidaxomicine et le métronidazole PO respectivement dans 19.4% et 14.7% des cas. L'étude réalisée localement sur l'année 2016 [91] retrouvait la répartition suivante : le métronidazole (90.1%), vancomycine (6.9%) et fidaxomicine (2.9%). Suite aux nouvelles recommandations de la société américaine d'infectiologie [63] la Commission des Anti Infectieux de l'établissement a retiré le métronidazole PO des arbres décisionnels thérapeutiques même en cas d'un épisode non sévère. Par ailleurs, la mention « si un traitement est envisagé, éviter le métronidazole » apparaît sur les résultats positifs de recherche de *C. difficile*. Ce type message ciblé a permis de diminuer de manière importante le recours de métronidazole. La prescription de métronidazole PO en cas d'ICD légère à modérée était considérée comme conforme jusqu'à septembre 2018, date de publication des nouvelles recommandations locales.

Dans notre étude, le taux de guérison clinique était de 87,5% pour la fidaxomicine, 87,6% pour la vancomycine et 63,1% pour le métronidazole PO. Le taux de guérison sous fidaxomicine est comparable à celui atteint dans les études-pivots (87,9 %) [100,101].

L'analyse de conformité des prescriptions aux recommandations européennes et locales a montré que les thérapeutiques étaient globalement bien utilisées. Dans 54,4% des cas les patients ont bénéficié d'une antibiothérapie adaptée selon les recommandations thérapeutiques locales. Ce taux de conformité est supérieur au taux retrouvé dans l'étude réalisée en 2017, 54,4% vs 20,4% [91]. L'amélioration du taux de conformité peut être expliquée par la réactualisation des recommandations locales en septembre 2018 et leur meilleure diffusion à l'échelle de l'établissement. A l'exception de quelques services, l'ensemble des unités de soins de l'établissement utilise un logiciel d'aide à la prescription dans lequel les protocoles médicamenteux sont préparamétrés ce qui permet à la fois

d'éviter les erreurs de posologie et les erreurs de préparations ou d'administration. La durée de traitement est standardisée quel que soit la molécule utilisée mais contrairement aux schémas posologiques il a été fait le choix institutionnel de ne pas la paramétrer dans le logiciel d'aide à la prescription afin d'éviter les arrêts inappropriés. De plus, la fidaxomicine est un médicament hors GHS dont la dispensation est soumise à une validation pharmaceutique. Une ordonnance pré-remplie type reprend les indications du produit, l'arbre décisionnel (selon les recommandations locales), la posologie et la durée du traitement. Toute ordonnance non-conforme sur un de ces éléments doit faire l'objet d'un avis par l'infectiologue référent du CHU. Néanmoins les recommandations locales ne précisent pas les facteurs de risque de récurrence laissant ainsi au clinicien la possibilité de prescrire la fidaxomicine au cas par cas et en fonction des données clinico-biologiques de chaque patient.

En termes de tolérance, aucun effet indésirable lié au traitement d'ICD n'a été rapporté. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que la grande majorité des patients ont été traités par vancomycine PO et fidaxomicine dont les effets indésirables sont rarement rapportés. De plus, la tolérance est rarement notifiée dans les comptes rendus d'hospitalisation.

Un seul patient a bénéficié d'une transplantation de matière fécale suite à plusieurs récurrences compliquées. Il s'agit d'une nouvelle activité très réglementée dont la mise en œuvre reste compliquée. Un circuit de validation, de commande et dispensation du microbiote fécal doit être établi avant d'augmenter cette activité.

En plus de la TMF, le Zinplava peut également constituer une alternative pour prévenir les récurrences. Une bonne partie de notre cohorte (64%) serait éligible à un traitement par Zinplava mais avec un surcoût médicamenteux de l'ordre de 224 930 euros. Cet anticorps monoclonal n'est pas encore référencié dans notre établissement et il est nécessaire d'en définir la place.

Conclusion

Cette étude a permis de dresser un état des lieux des infections à *Clostridium difficile* dans un contexte où l'incidence augmente, les recommandations de diagnostic et de prise en charge évoluent et de nouvelles thérapeutiques sont mises à disposition.

Malgré son caractère rétrospectif à l'origine de biais dans le recueil de données, elle a permis d'alimenter le portail national DIFTEC® et d'évaluer les pratiques diagnostiques et thérapeutiques à l'échelle locale.

Bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs en raison d'une cohorte modeste, elle a mis en évidence une incidence plus élevée chez les sujets âgés de plus de 65 ans, le rôle de l'antibiothérapie dans le processus d'acquisition ou de récurrence et l'efficacité réelle mais limitée des molécules actuellement disponibles.

Elle a par contre confirmé de manière significative l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons comme facteur favorisant dans la survenue des ICD.

Au décours de cette étude, il semble donc important d'insister sur le bon usage des produits de santé, afin de réduire les risques d'acquisition et de récurrence des ICD mais également des bonnes pratiques d'hygiène afin de limiter la dissémination en milieu hospitalier et l'émergence en milieu communautaire.

De nouvelles options thérapeutiques telles que la transplantation fécale ou l'immunothérapie nécessitent un positionnement dans les recommandations et des précisions sur les modalités de mise en œuvre.

Annexes

Situation clinique	Recommandations	Alternatives
1^{er} épisode non sévère	Métronidazole 500mg x 3/j pendant 10j (A – I)	Vancomycine 125mg x 4/j pendant 10j (A – II)
		Fidaxomicine 200mg x 2/j pendant 10j (A – II)
		Vancomycine 500mg x 4/j pendant 10j (C – I)
		Arrêt de l'antibiotique pourvoyeur et surveillance pendant 48h (C – I)
Épisode sévère	Vancomycine 125mg x 4/j pendant 10j (A – I)	Fidaxomicine 200mg x 2/j pendant 10j (B – I)
		Vancomycine 500mg x 4/j pendant 10j (B – III)
		Métronidazole 500mg x 3/j pendant 10j (D – I)
1^{er} épisode avec risque de récurrence ou 1^{ère} récurrence	Vancomycine 125mg x 4/j pendant 10j (B – I)	Vancomycine 500mg x 4/j pendant 10j (C – I)
	Fidaxomicine 200mg x 2/j pendant 10j (B – I)	Métronidazole 500mg x 3/j pendant 10j (C – III)

Récidives multiples	Transplantation de matière fécale (A – I)	Vancomycine 125mg x 4/j suivi d’une décroissance progressive de la posologie (B - II)
		Métronidazole 500mg x 3/j pendant 10j (C – II)
		Vancomycine 500mg x 4/j pendant 10j (C – II)
Voie orale impossible (quel que soit la sévérité)	Métronidazole 500mg x 3/j pendant 10j (A – II)	
	Si formes sévères : ajout de vancomycine par intra rectal 500mg x 4/j pendant 10j (B – III)	
	Ou ajout de vancomycine par sonde gastrique 500mg x 4/j pendant 10j (B – III)	
	Ou tigécycline 50mg x 2/j pendant 14j (C – III)	

Annexe 1 : Recommandations européennes pour le traitement de l'infection à *Clostridium difficile* chez les adultes [35]

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment ^a	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of ≤ 15000 cells/mL and a serum creatinine level < 1.5 mg/dL	- VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR - FDX 200 mg given twice daily for 10 days - Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days	Strong/High Strong/High Weak/High
Initial episode, severe ^b	Leukocytosis with a white blood cell count of ≥ 15000 cells/mL or a serum creatinine level > 1.5 mg/dL	- VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR - FDX 200 mg given twice daily for 10 days	Strong/High Strong/High
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present.	Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)
First recurrence	...	- VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR - Use a prolonged tapered and pulsed VAN regimen if a standard regimen was used for the initial episode (eg, 125 mg 4 times per day for 10–14 days, 2 times per day for a week, once per day for a week, and then every 2 or 3 days for 2–8 weeks), OR - FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode	Weak/Low Weak/Low Weak/Moderate
Second or subsequent recurrence	...	- VAN in a tapered and pulsed regimen, OR - VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR - FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR - Fecal microbiota transplantation^c	Weak/Low Weak/Low Weak/Low Strong/Moderate

Annexe 2 : Recommandations pour le traitement de l'infection à *Clostridium difficile* chez les adultes (SHEA/IDSA 2017) [63]

Clinical Definition	Recommended Treatment	Pediatric Dose	Maximum Dose	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	- Metronidazole $\times$ 10 days (PO), OR - Vancomycin $\times$ 10 days (PO)	75 mg/kg/dose tid or qid 10 mg/kg/dose qid	500 mg tid or qid 125 mg qid	Weak/Low Weak/Low
Initial episode, severe/fulminant	Vancomycin $\times$ 10 days (PO or PR) with or without metronidazole $\times$ 10 days (IV)^a	10 mg/kg/dose qid 10 mg/kg/dose tid	500 mg qid 500 mg tid	Strong/Moderate Weak/Low
First recurrence, non-severe	- Metronidazole $\times$ 10 days (PO), OR - Vancomycin $\times$ 10 days (PO)	75 mg/kg/dose tid or qid 10 mg/kg/dose qid	500 mg tid or qid 125 mg qid	Weak/Low
Second or subsequent recurrence	- Vancomycin in a tapered and pulsed regimen^b, OR - Vancomycin for 10 days followed by rifaximin^c for 20 days, OR - Fecal microbiota transplantation	10 mg/kg/dose qid - Vancomycin: 10 mg/kg/dose qid; rifaximin: no pediatric dosing ...	125 mg qid - Vancomycin: 500 mg qid; rifaximin: 400 mg tid ...	Weak/Low Weak/Low Weak/Very low

Abbreviations: IV, intravenous; PO, oral; PR, rectal; qid, 4 times daily; tid, 3 times daily.

^aIn cases of severe or fulminant *Clostridium difficile* infection associated with critical illness, consider addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin.

^bTapered and pulsed regimen: vancomycin 10 mg/kg with max of 125 mg 4 times per day for 10–14 days, then 10 mg/kg with max of 125 mg 2 times per day for a week, then 10 mg/kg with max of 125 mg once per day for a week, and then 10 mg/kg with max of 125 mg every 2 or 3 days for 2–8 weeks.

^cNo pediatric dosing for rifaximin; not approved by the US Food and Drug Administration for use in children < 12 years of age.

Annexe 3 : Recommandations pour le traitement de l'infection à *Clostridium difficile* dans la population pédiatrique (SHEA/IDSA 2017) [63]

	Type	Réf. Modèle	Réf. Documentaire	Version	Appliqué(e) le
	05- Formulaire (2 signatures)	013	14101	003	19/09/2018
CME/Qualité-Risques-Certification/Commission des anti-infectieux					
Ordonnance DIFICLIR® 200mg comprimé (Fidaxomicine)					

■ Contact Pharmacien : Interne référent 65313 / Pharmacien référent 65339 ou 65879

▪ **ORIGINE DE LA PRESCRIPTION ET PATIENT**

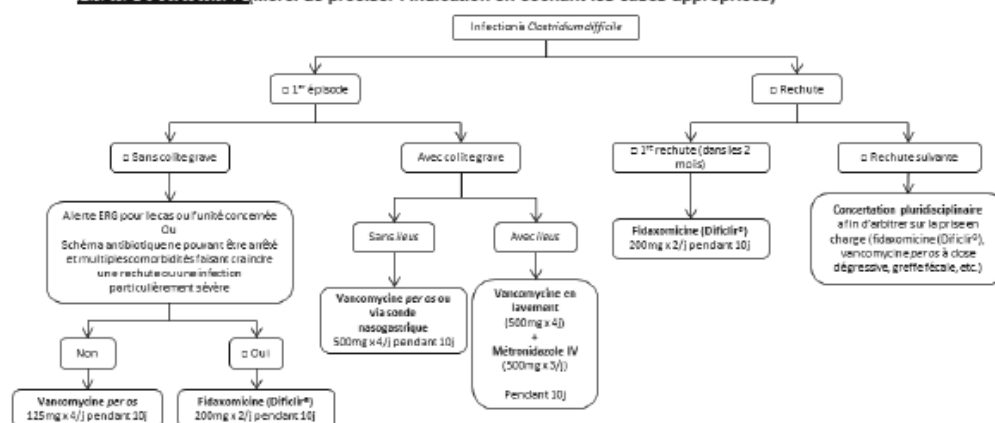
Date : ____/____/____ Service : _____ UF : _____ Prescripteur : _____ Signature : _____ Référent contacté : _____	<i>Etiquette patient</i>
---	--------------------------

▪ **POSITIONNEMENT DU PRODUIT (Commission des Anti-infectieux du 3 juillet 2018)**

- La stratégie de traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD) a récemment été modifiée pour tenir compte de quatre points majeurs :
- l'infériorité du métronidazole sur la vancomycine, même pour les formes mineures de l'infection
 - le bénéfice de la fidaxomicine sur la vancomycine, non pas en terme de guérison de l'épisode en cours, mais de risque moindre de rechute
 - le risque de sélection d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) auquel expose la vancomycine, risque toutefois négligeable hors période d'alerte ERG
 - le coût de la fidaxomicine (1 400 € la cure) très supérieur à celui de la vancomycine (44 € la cure) même si la comparaison pharmaco-économique doit intégrer d'autres facteurs.

En l'absence de recommandations française ou européenne récemment actualisées, c'est le référentiel des infectiologues nord-américains (IDSA 2017) qui a guidé la COMAI pour la stratégie globale de traitement des ICD d'où découle le positionnement de la fidaxomicine.

▪ **ARBRE DECISIONNEL (Merci de préciser l'indication en cochant les cases appropriées)**



L'avis d'un référent est obligatoire pour traiter par fidaxomicine une ICD.

▪ **PRESCRIPTION MEDICALE**

Posologie et durée de traitement	☐ 200 mg toutes les 12 h pendant 10 jours
	☐ Autre (sur avis spécialisé uniquement) : _____

▪ **DISPENSATION PHARMACEUTIQUE (cadre réservé à la Pharmacie)**

Validation		Dispensation			
Date	Par	Date	Produit	Quantité	Par
...../...../.....		/...../.....			
...../...../.....		/...../.....			

Seule la version électronique de ce document est valide.

14101 003 Page 1/1

Bibliographie

1. Hall IC. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, bacillus difficilis. Am J Dis Child. 1 févr 1935;49(2):390.
2. Larson HE, Price AB, Honour P, et al. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978, 1(8073):1063-1066.
3. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, et al. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978, 75(5):778-782.
4. Carroll KC, Bartlett JG. Biology of *Clostridium difficile*: implications for epidemiology and diagnosis. *Annu Rev Microbiol* 2011, 65:501-521.
5. Genth H, Dreger SC, Huelsenbeck J, et al. *Clostridium difficile* toxins: more than mere inhibitors of Rho proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 2008, 40(4):592-597.
6. Govind R, Dupuy B. Secretion of *Clostridium difficile* toxins A and B requires the holin-like protein TcdE. *PLoS Pathog.* 2012;8(6):e1002727.
7. Barbut F, Lalande V, Burghoffer B, Thien H, Grimprel E, Petit J. Prevalence and genetic characterization of toxin A variant strain of *Clostridium difficile* among adult and children with diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002;40:2079-83.
8. Popoff MR, Boquet P. *Clostridium* spiroforme toxin is a binary toxin which ADP-ribosylates cellular actin. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 152(3):1361-1368.
9. Bacci S, Mølbak K, Kjeldsen MK, et al. Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection. *Emerg Infect Dis.* juin 2011;17(6):976-82.
10. Seddon SV, Hemingway I, Borriello SP. Hydrolytic enzyme production by *Clostridium difficile* and its relationship to toxin production and virulence in the hamster model. *J Med Microbiol.* mars 1990;31(3):169-74.
11. Barlett JG. Pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated colitis. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, editors. *Gastrointestinal disease*, 6th edition. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 1633-47.

12. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The Changing Epidemiology of *Clostridium difficile* Infections. Clin Microbiol Rev. juill 2010;23(3):529-49
13. Florin I, Thelestam M. Internalization of *Clostridium difficile* cytotoxin into cultured human lung fibroblasts. Biochim Biophys Acta 1983;763:383-392
14. Hecht G, Koutsouris A, Pothoulakis C, LaMont JT, Madara JL. *Clostridium difficile* toxin B disrupts the barrier function of t84 monolayers. Gastroenterology 1992;102:416-423
15. Feltis BA, Wiesner SM, Kim AS, Erlandsen SL, Lysterly DL, Wilkins TD, Wells CL. *Clostridium difficile* toxins A and B can alter epithelial permeability and promote bacterial paracellular migration through HT-29 enterocytes. Shock 2000;14:629-634
16. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. juill 2009;7(7):526-36.
17. Geric B, Carman RJ, Rupnik M, Genheimer CW, Sambol SP, Lysterly DM, Gerding DN, Johnson S. Binary toxin-producing, large clostridial toxin-negative *Clostridium difficile* strains are enterotoxic but do not cause disease in hamsters. J Infect Dis 2006;193:1143-1150
18. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile* -associated diarrhea in adults. CMAJ 2004, 171(1):51-58.
19. Bartlett JG. *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl. 4):S265—272.
20. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998; 40:1-15
21. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 1 juill 2011;53(1):42-8.
22. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* -associated disease. Jama, 2005; 294: 2989-2995

23. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 10 févr 2000;342(6):390-7.
24. 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.
25. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, McMullen KM, Mayfield JL, McDonald LC, et al. Evaluation of *Clostridium difficile* -associated disease pressure as a risk factor for *C difficile*-associated disease. *Arch Intern Med*. 2007 May 28;167(10):1092–7.
26. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile* -associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006 Mar 15;42(6):758–64.
27. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile* -associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 1986, 146(1):95-100.
28. Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, et al. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994, 18(2):181-187.
29. Rivera EV, Woods S. Prevalence of asymptomatic *Clostridium difficile* colonization in a nursing home population: a cross-sectional study. *J Gend Specif Med* 2003, 6(2):27-30.
30. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007, 45(8):992-998.
31. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med*. 2006;145(10):758–64.
32. Marteau P, Sobhani I, Beretta O, et al. Physiopathologie des infections intestinales dues à *Clostridium difficile*. Rôle de l'écosystème colique. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:322–9.
33. Cleary RK. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1435-49.

34. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. avr 2013;108(4):478-98; quiz 499.
35. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. mars 2014;20 Suppl 2:1-26.
36. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, Alverdy JC. Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2010;11:299-305.
37. Kyne L, Merry C, O'Connell B, et al. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing* 1999, 28(2):107-113
38. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis* 2009;15:415-22.
39. Libby DB, Bearman G. Bacteremia due to *Clostridium difficile* review of the literature. *Int J Infect Dis* 2009, 13(5):e305-309.
40. Boice JL. Reactive arthritis induced by *Clostridium difficile*. *West J Med* 1994, 160(2):171-172.
41. Kelly, C. P. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 18 Suppl 6, 21-27 (2012).
42. Durovic, A., Widmer, A. F. & Tschudin-Sutter, S. New insights into transmission of *Clostridium difficile* infection-narrative review. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, 483-492 (2018).
43. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009;136:1206-14.
44. Leffler, D. A. & Lamont, J. T. *Clostridium difficile* Infection. *N. Engl. J. Med.* 372, 1539-1548 (2015).

45. Freeman, J. et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin.Microbiol. Rev. 23, 529-549 (2010).
46. Bauer MP, Notermans DW, Van Benthem BHB, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M,et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011;377:63-73.
47. Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, et al. Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. Med Mal Infect 2013;43:67-74.
48. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, et al. - Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe : the European, multicentre, prospective, biannual, pointprevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis. 2014 ; 14 (12) : 1208-19.
49. Coignard B, Mas R, Lambert J, Barbut F. Augmentation des séjours hospitaliers avec infection à *Clostridium difficile*, France, 2002-2010 : une analyse des données nationales PMSI. RICA1 2012, Discussion Poster 85.
50. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile* associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006;12:2-18
51. Bouza E, Alcalá L, Marín M, et al. An outbreak of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Spain: risk factors for recurrence and a novel treatment strategy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. oct 2017;36(10):1777-86.
52. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. JAMA Intern Med. 22 juill 2013;173(14):1359-67.
53. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, et al. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother. 31 janv 2008;62(2):388-96.
54. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis. 1 nov 2008;47(9):1162-70.

55. Metcalf DS, Costa MC, Dew WMV, et al. *Clostridium difficile* in vegetables, Canada. Lett Appl Microbiol. nov 2010;51(5):600-2.
56. Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis – pro-posal for a scoring system and review of the literature. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:277-84.
57. Barbut F. Poids de l'infection à *Clostridium difficile* en France et dans le monde. Présenté à JN1 18ème journées nationales d'infectiologie; 2017 juin; St Malo.
58. Gabriel L, Beriot-Mathiot A. Hospitalization stay and costs attributable to *Clostridium difficile* infection: a critical review. J Hosp Infect. sept 2014;88(1):12-21.
59. Smits, W. K., Lyras, D., Lacy, D. B., Wilcox, M. H. & Kuijper, E. J. Clostridium difficile infection. Nat. Rev. Dis. Primer 2, 16020 (2016).
60. Barbut F, Bouée S, Longepierre L, et al. Excess mortality between 2007 and 2014 among patients with Clostridium difficile infection: a French health insurance database analysis. J Hosp Infect. Janv 2018;98(1):21-8.
61. A. Le Monnier, A. Duburcq, J.R. Zahar, S. Corvec, T. Guillard, V. Cattoir, P.L. Woerther, V. Fihman, V. Lalande, H. Jacquier, A. Mizrahi, E. Farfour, P. Morand, G. Marcadé, F. Fagnani, F. Barbut Infection à *Clostridium difficile* : une étude multicentrique sur l'incidence et le surcoût des récidives. RICAI 2013 ; poster
62. MJ Crobach OM Dekkers MH Wilcox EJ Kuijper European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) : Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009 (15)
63. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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. 19 mars 2018;66(7):987-94.
64. Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a

- prospective multicentre diagnostic validation study of *Clostridium difficile* infection. Lancet Infect Dis. nov 2013;13(11):936-45
65. Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infection à *Clostridium difficile*. Haute Autorité de Santé. Juillet 2016
 66. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. 2016. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2016; 22(Suppl 4):S63-S81.
 67. Seksik P. Colite à *Clostridium difficile* : quelle prise en charge en 2019 ? PostU Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie 2019.
 68. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect Dis. sept 2005;5(9):549- 57.
 69. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 15 août 1992;117(4):297-302.
 70. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis. 1 août 2007;45(3):302-7.
 71. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, Gelone SP, Broom C, Davidson DM. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. - Clin Infect Dis. 2014 Aug 1;59(3):345-54.
 72. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis. août 2012;55 Suppl 2:S93-103.
 73. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, 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.* avr 2012;12(4):281-9.
74. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K, Georgopali A, Goldenberg SD, Karas A, Kazeem G, Longshaw C, Palacios-Fabrega JA, Cornely OA, Vehreschild MJGT; EXTEND Clinical Study Group. 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.
 75. Sirbu, B. D. et al. Vancomycin Taper and Pulse Regimen With Careful Follow-up for Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 65, 1396–1399 (2017).
 76. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. ANSM. Novembre 2016 (actualisation de la version de juin 2015).
 77. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 31 janv 2013;368(5):407-15.
 78. R. Batista, N. Kapel, F. Megerlin, J.-C. Chaumeil, F. Barbut, P. Bourlioux, F. Chast. Le transfert de microbiote fécal lors d'infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Cadre et aspects pharmacotechniques. *Annales Pharmaceutiques Françaises* Volume 73, n° 5 pages 323-331 (septembre 2015).
 79. Giovanni Cammarota et al, European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017 Apr;66(4):569-580.
 80. Halabi, W. J. et al. *Clostridium difficile* colitis in the United States: a decade of trends, outcomes, risk factors for colectomy, and mortality after colectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 217, 802–812 (2013).
 81. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 26 janv 2017;376(4):305-17.
 82. Anonymous. Zinplava. European Medicines Agency. 2018. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zinplava>

83. Gerding DN, Meyer T, Lee C, Cohen SH, Murthy UK, Poirier A, Van Schooneveld TC, Pardi DS, Ramos A, Barron MA, Chen H, Villano S. Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 May 5;313(17):1719-27.
84. Valiquette L, Cossette B, Garant M-P, Diab H, Pépin J. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2007;45 Suppl 2:S112-121.
85. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, Peterson LR. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med*. 1990 Feb;88(2):137-40.
86. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 26 janv 1989;320(4):204-10.
87. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
88. Pechal A et coll. National age group trends in *Clostridium difficile* infection incidence and healthoutcomes in United States Community Hospitals. *BMC Infect Dis* 2016 ; 16 : 682.
89. M Valence, B Cador, C Camus, P Jegu, P Tattevin. Infections à *Clostridium difficile* : évolution souvent défavorable sous métronidazole. Journées Nationales d'infectiologie 2015 : poster.
90. Dinh A, Le Monnier A, Emery C, Alami S, Torreton E, Duburcq A, Barbier F. Predictors and burden of hospital readmission with recurrent *Clostridioides difficile* infection: a French nation-wide inception cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jul;38(7):1297-1305.
91. Azoulay C. Etude des infections à *Clostridium difficile* au CHU de Rouen. Mémoire du Diplôme Inter-Universitaire de Chimiothérapie Anti Infectieuse 2016-2017.

92. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol.* janv 1999;20(1):43-50.
93. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 8 déc 2005;353(23):2433-41.
94. Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis.* 1993 Jul;17(1):109-13.
95. Travis H. Sanchez, John T. Brooks, Patrick S. Sullivan, Marta Juhasz, Eric Mintz, Mark S. Dworkin, Jeffrey L. Jones, and the Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Study Group. Bacterial Diarrhea in Persons with HIV Infection, United States, 1992–2002. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 41, Issue 11, 1 December 2005, Pages 1621–1627
96. Biswal S. Proton pump inhibitors and risk for *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Biomed J.* août 2014;37(4):178-83.
97. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* juill 2012;107(7):1001-10.
98. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* mai 2010;31(5):431-55.
99. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* avr 2013;108(4):478-98; quiz 499.
100. Louie TJ et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2011;364 : 422-31.
101. Cornely OA 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.

Serment de Galien

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du

Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Nom – Prénom de l'étudiant :

Nom du Président de Jury :

Date de soutenance de la thèse :

Mention :

VU, le Président de Jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de Rouen,

SABRI Amna

Infections à *Clostridium difficile* : étude rétrospective au CHU de Rouen.

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 104 p.

RESUME

Les infections à *Clostridium difficile* (CCD) constituent la 1ère cause de diarrhée acquise à l'hôpital et correspond à 25% des diarrhées post antibiotiques. Les infections à *Clostridium difficile* représentent un problème actuel majeur de santé publique. En effet, depuis 20 ans, le nombre de cas n'a cessé de croître favorisé par une utilisation plus libérée des antibiotiques et la dissémination de clones hypervirulents. On observe une augmentation des cas dans le milieu communautaire avec des formes graves ou récidivantes. Des recommandations diagnostiques et thérapeutiques sont régulièrement émises par les sociétés savantes.

Ce travail est destiné à faire un état des lieux de pratiques diagnostiques et thérapeutiques au cours des infections à *Clostridium difficile*. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui a eu lieu au CHU de Rouen entre juin 2018 et mai 2019. Nous avons profité de ce travail pour alimenter le portail DIFTEC®, outil d'évaluation des pratiques diagnostiques et thérapeutiques dans les ICD.

En termes de prise en charge thérapeutique, la vancomycine est le traitement le plus prescrit. Le métronidazole est désormais de moins en moins prescrit, ce qui en adéquation avec les recommandations internationales et locales. La fidaxomicine garde son intérêt dans le traitement des infections récidivantes. Cette étude a également montré que la prise d'IPP était associée à un risque plus important de récurrence. Il semble important de sensibiliser les cliniciens au bon usage des antibiotiques et des IPP qui sont connus pour être à la fois des pourvoyeurs d'ICD et des facteurs de risque de récurrences.

D'autres thérapies sont disponibles telles que la transplantation de matière fécale et l'immunothérapie (bezlotoxumab). En revanche, leur place dans la stratégie de prise en charge des ICD reste à définir.

MOTS CLES : *Clostridium difficile* – Traitement – Diftec® – recommandations – facteurs de risque de récurrence

JURY

Président : Mr VARIN Rémi, Professeur
Membres : Mme TIRET Isabelle, Docteur en Pharmacie
Mr LEMEE Ludovic, Docteur en Pharmacie
Mr BOURDON Olivier, Professeur

DATE DE SOUTENANCE : 11 octobre 2019